

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trixeo Aerosphere 5 mikrogrammi/7,2 mikrogrammi/160 mikrogrammi, inhalatsiooniaerosool, suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (mis vastab 7,2 mikrogrammile glükopürrooniumile) ja 160 mikrogrammi budesoniidi.

Üks mõõdetud annus sisaldab 5,3 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9,6 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (mis vastab 7,7 mikrogrammile glükopürrooniumile) ja 170 mikrogrammi budesoniidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon

Valge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Trixeo Aerosphere on näidustatud säilitusraviks keskmise raskusega kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidele, kellel inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta-2-retseptori agonisti või pikatoimelise beeta-2-retseptori agonisti ja pikatoimelise muskariinireseptorite agonisti kombinatsioon ei anna piisavat ravitulemust (teavet toime kohta sümptomite kontrollimisel ja ägenemiste ärahoidmisel vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav ja maksimaalne annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas (kaks inhalatsiooni hommikul ja kaks inhalatsiooni õhtul).

Kui annus jääb võtmata, tuleb seda manustada niipea kui võimalik ja järgmine annus manustada tavapärasel ajal. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib seda ravimit soovitatavas annuses kasutada. Raske neerukahjustusega ja dialüüsravi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel võib ravimit soovitatavas annuses kasutada üksnes juhul, kui oodatav kasu on suurem kui võimalik risk (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib seda ravimit soovitatavas annuses kasutada. Raske maksakahjustusega patsientidel võib ravimit soovitatavas annuses kasutada üksnes juhul, kui oodatav kasu on suurem kui võimalik risk (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole selle ravimi kasutamine KOK-i näidustusel asjakohane.

Manustamisviis

Inhalatsioon.

Kasutusjuhend

Ravimi õige manustamise tagamiseks peab arst või mõni muu tervishoiutöötaja patsiendile näitama, kuidas inhalaatorit õigesti kasutada, ja samuti regulaarselt kontrollima, kas patsiendi inhaleerimistehnika on õige. Patsiendile tuleb öelda, et ta loeks hoolikalt pakendi infolehte ja järgiks infolehes toodud juhiseid.

Oluline on patsiente juhendada:

- et nad ei kasutaks inhalaatorit, kui fooliumkotikeses olev kuivatusaine on pakendist välja tulnud. Parima tulemuse saamiseks tuleb seda ravimit hoida enne kasutamist toatemperatuuril;
- et nad eeltäidaksid enne esmakordset kasutamist inhalaatori seda hoolikalt raputades ja pihustaksid aerosooli neli korda õhku, samuti pihustaksid aerosooli kaks korda õhku juhul, kui inhalaatorit pole üle seitsme päeva kasutatud, pärast inhalaatori iganädalast pesemist või kui see on maha kukkunud;
- et nad pärast annuse inhaleerimist loputaksid suud veega, et vältida suu ja neelu kandidiaasi teket. Mitte alla neelata.

Trixeo Aerosphere'i inhalaatori kasutamisel väljutatakse ühele vajutusele vastav suspensiooni hulk rõhukonteinerist suure kiirusega. Kui patsient hingab inhalaatori kasutamisega samal ajal huuliku kaudu sisse, siis liigub ravim koos õhuga hingamisteedesse.

Patsiendid, kellel on raske kooskõlastada inhalaatori kasutamist sissehingamisega, võivad ravimi õigesti manustamiseks kasutada Trixeo Aerosphere'i koos vahemahutiga. Trixeo Aerosphere'i võib kasutada vahemahutitega, teiste seas Aerochamber Plus Flow-Vu vahemahutiga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mitte kasutada akuutseks raviks

See ravim ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide ravimiseks (st hooravimina).

Paradoksaalne bronhospasm

Formoterooli/glükopürroniumi/budesoniidi manustamine võib esile kutsuda paradoksaalse bronhospasmi, mis avaldub vilistava hingamise ja õhupuudusena kohe pärast annustamist ning võib olla eluohtlik. Paradoksaalse bronhospasmi tekkimisel tuleb ravi selle ravimiga kohe katkestada. Patsiendi seisundit tuleb hinnata ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

Haiguse süvenemine

Ravi selle ravimiga ei ole soovitatav äkki katkestada. Kui patsientidele tundub, et ravi ei ole tõhus, peavad nad raviga jätkama, aga pöörduma arsti poole. Lühitoimelise bronhilõõgasti suurenev kasutamine viitab haigusseisundi halvenemisele ja ravi ülevaatamise vajadusele. KOK-i sümptomite järsk ja progresseeruv süvenemine võib olla eluohtlik, mistõttu patsient vajab kohest meditsiinilist hindamist.

Kardiovaskulaarsed toimed

Muskariinireseptorite antagonistide ja sümpatomimeetiliste ravimite, sh glükopürrooniumi ja formoterooli manustamise järel võivad tekkida kardiovaskulaarsed toimed, näiteks südame rütmihäired, sh kodade virvendus ja tahhükardia. Seda ravimit tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kliiniliselt oluline -kontrollimata ja raske kardiovaskulaarne haigus, nagu ebastabiilne südame isheemiatõbi, äge südamelihase infarkt, kardiomüopaatia, südame rütmihäired ja raske südamepuudulikkus.

Ettevaatlik tuleb samuti olla patsientide ravimisel, kellel on teadaolev või kahtlustatav QTc intervalli pikenemine (QTc > 450 millisekundit meestel või > 470 millisekundit naistel), sõltumata sellest, kas see on kaasasündinud või põhjustatud ravimitest.

Kortikosteroidi süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad ilmned mis tahes inhaleeritava kortikosteroidi puhul, eriti kui suuri annuseid on kasutataud pikaajaliselt. Nende toimete ilmnemine on inhaleeritava ravi korral palju vähem tõenäoline kui suukaudsete kortikosteroidide puhul. Võimalike süsteemsete toimete hulka kuuluvad Cushingi sündroom, kushingoidsed nähud, neerupealiste pärssumine, luu mineraalse tiheduse vähenemine, katarakt ja glaukoom. Võimalikku toimet luu mineraalsele tihedusele peab arvesse võtma patsientide puhul, kes saavad ravi pikaajaliselt suurtes annustes ja kellel esinevad lisaks osteoporoosi riskitegurid.

Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemse ja lokaalse kasutamise korral on teatatud nägemishäiretest. Kui patsiendil tekivad sellised sümptomid nagu ähmane nägemine või muud nägemishäired, siis tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarstile, et hinnata selle võimalikke põhjusi, näiteks katarakt, glaukoom või harvaesinev haigus tsentraalne seroosne korioretinopaatia, millistest on teatatud süsteemsete ja lokaalsete kortikosteroidide kasutamisel (vt lõik 4.8).

Üleminek suukaudselt ravilt

Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes lähevad inhaleeritavale ravile üle suukaudsete steroidide kasutamiselt, sest neil võib pikka aega esineda neerupealiste funktsiooni halvenemise risk. Ohustatud võivad olla ka patsiendid, kes on vajanud ravi kortikosteroidide suurte annustega või kes on pikka aega kasutanud inhaleeritavate kortikosteroidide maksimaalselt soovitatavaid annuseid. Nendel patsientidel võivad tõsise stressi olukorras tekkida neerupealiste puudulikkuse nähud ja sümptomid. Stressi või plaaniliste operatsioonide korral tuleb kaaluda süsteemsete kortikosteroidide täiendavat manustamist.

Pneumoonia KOK-iga patsientidel

Inhaleeritavaid kortikosteroide saavate KOK-iga patsientide seas on täheldatud pneumoonia, sealhulgas hospitaliseerimist vajanud pneumoonia esinemissageduse suurenemist. On mõningaid tõendeid pneumoonia riski suurenemise kohta steroidide suuremate annuste korral, aga seda pole kõigis uuringutes veenvalt näidatud.

Puuduvad kindlad kliinilised tõendid pneumoonia riski ulatuse erinevuse kohta inhaleeritavate kortikosteroidide ravimiklassi sees.

Arstid peavad olema valvsad võimaliku pneumoonia tekke suhtes KOK-iga patsientidel, sest pneumoonia sümptomid on nendel patsientidel sarnased KOK-i ägenemise sümptomitega. Pneumoonia riskitegurid KOK-iga patsientidel on suitsetamine, vanem iga, väike kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

Hüpokaleemia

Ravi β 2-adrenoretseptori agonistidega võib põhjustada raske hüpokaleemia. See võib põhjustada soovimatuid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske KOK-i korral, sest hüpoksia võib seda toimet tugevdada. Hüpokaleemia tekkeriski võib samuti suurendada samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat, nagu ksantiini derivaadid, steroidid ja diureetikumid (vt lõik 4.5).

Hüperglükeemia

Kui inhaleerida β 2-adrenoretseptori agonistide suuri annuseid, võib suurened vereplasma glükoosisisaldus. Seetõttu tuleb ravi ajal jälgida vere glükoosisisaldust, järgides diabeediga patsientide jaoks välja töötatud juhiseid.

Samaaegsed seisundid

Seda ravimit tuleb kasutada ettevaatusega türeotoksikoosiga patsientidel.

Antikolinergiline toime

Antikolinergilise toime tõttu tuleb seda ravimit kasutada ettevaatusega sümptomaatilise eesnäärme hüperplaasia, uriinipeetuse või kitsa nurga glaukoomiga patsientidel. Patsiente tuleb nõustada ägeda kitsa nurga glaukoomi nähtude ja sümptomite ära tundmise suhtes ning neile tuleb öelda, et nad lõpetaksid selle ravimi kasutamise ja pöörduksid kohe oma arsti poole, kui tekib mõni neist nähtudest või sümptomitest.

Selle ravimi samaaegne manustamine koos teiste antikolinergiliste ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus

Kuna glükopürroonium eritub peamiselt neerude kaudu, siis võib raske neerukahjustusega patsiente (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), sealhulgas dialüüsravi vajavaid lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiente ravida selle ravimiga üksnes juhul, kui oodatav kasu on suurem kui võimalik risk (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel võib seda ravimit kasutada üksnes juhul, kui oodatav kasu on suurem kui võimalik risk (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Selliseid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Ravimite koostoimete kliinilisi uuringuid ei ole selle ravimiga tehtud, aga *in vitro* uuringute alusel võib metaboolsete koostoimete tekkevõimalust pidada väikeseks (vt lõik 5.2).

Formoterool ei inhibeeri terapeutiliste kontsentratsioonide juures CYP450 ensüüme (vt lõik 5.2). Budesoniid ja glükopürroonim ei inhibeeri ega indutseeri terapeutiliste kontsentratsioonide juures CYP450 ensüüme.

Budesoniidi metabolismi vahendab peamiselt CYP3A4 (vt lõik 5.2). Samaaegne ravi tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, nagu itrakonasool, ketokonasool, HIV proteaasi inhibiitorid ja kobitsistaati sisaldavad ravimid, suurendab tõenäoliselt süsteemsete kõrvaltoimete tekke riski, mistõttu tuleb samaaegset ravi vältida, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu on suurem kui kortikosteroidide kasutamisel tekkinud kõrgeenenud süsteemsete kõrvaltoimete tekkerisk; sellisel juhul tuleb patsiente jälgida kortikosteroidide süsteemsete kõrvaltoimete suhtes. Lühiajalisel ravil (1...2 nädalat) ei ole selles osas nimetamisväärt kliinilist tähendust.

Piiratud andmed antud koostoime kohta kõrges annuses inhaleeritava budesoniidi kasutamisel näitavad, et plasmasisaldus võib suureneda (keskmiselt 4 korda) kui intrakonasooli (200 mg üks kord ööpäevas) manustada sama aegselt koos inhaleeritava budesoniidiga (1000 mikrogrammi ühekordse annusena).

Kuna glükopürroonim eritub peamiselt neerude kaudu, siis võivad tekkida koostoimed ravimitega, mis mõjutavad renaalseid ekskretsioonimehhanisme. Glükopürroonim on *in vitro* renaalsete transporterite OCT2 ja MATE1/2K substraat. OCT2 ja MATE1 etaloninhibiitori tsimetidiini samaaegsel manustamisel koos inhaleeritava glükopürrooniumiga täheldati viimase süsteemse koguekspositsiooni (AUC_{0-t}) vähest suurenemist 22% ja renaalse kliirensi kerget vähenemist 23%.

Farmakodünaamilised koostoimed

Teised antimuskariinsed ja sümpatomimeetilised ravimid

Selle ravimi samaaegset manustamist koos teiste antikolinergiliste ja/või pikatoimelist β_2 -adrenoretseptorite agonisti sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja see ei ole soovitatav, sest see võib tugevdada inhaleeritavate muskariiniretseptorite antagonistide või β_2 -adrenoretseptorite agonistide teadaolevaid kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.4 ja 4.9).

Samaaegsel kasutamisel koos teiste beeta-adrenergiliste ravimitega võib esineda täiendav toime, seetõttu tuleb olla ettevaatlik teiste beeta-adrenergiliste ravimite kasutamisel koos formoterooliga.

Ravimitest põhjustatud hüpokaleemia

Samal ajal kasutatavad ravimid, sealhulgas ksantiini derivaadid, steroidid ja kaaliumi mittesäästvad diureetikumid, võivad süvendada algselt esinenud hüpokaleemiat (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski patsientidel, keda ravitakse südame glükosiididega.

β -adrenoretseptori blokaatorid

β -adrenoretseptori blokaatorid (sh silmatilgad) võivad nõrgendada või pärssida formoterooli toimet. β -adrenoretseptori blokaatorite samaaegset kasutamist tuleb vältida, välja arvatud juhtudel, kus saadav kasu ületab võimaliku riski. Kui β -adrenoretseptori blokaatori kasutamine on vajalik, tuleb eelistada kardioselektiivseid β -adrenoretseptori blokaatoreid.

Muud farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, antihistamiinide, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, tritsükliliste antidepressantide ja fenotiasiinidega võib pikendada QT intervalli ja suurendada ventrikulaarsete arütmiate tekkeriski. Peale selle võivad L-dopa, L-türoksiin, oksütotsiin ja alkohol halvendada südame taluvust beeta-2 sümpatomimeetikumide suhtes.

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sealhulgas sarnaste omadustega ravimitega, nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib soodustada hüpertensiivsete reaktsioonide teket.

Patsientidel, kellel kasutatakse anesteesiaks halogeenitud hüdrokartoone, on suurem risk südame rütmihäirete tekkeks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Budesoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli kasutamise kohta rasedatel ei ole või ei ole piisavalt andmeid.

Üle 2500 ravi saanud raseda andmed osutavad, et budesoniidi kasutamisega ei kaasnenud suurenenud teratogeenset riski. Ühekordse annustamisega uuringud inimestel on näidanud, et väga väike kogus glükopürrooniumi läbib platsentabarjääri.

Propellent HFO 1234ze(E) kasutamise kogemus raseduse või imetamise ajal puudub. Loomkatsetes ei leitud HFO 1234ze(E) kasutamisel kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid reproduktsioonifunktsioonile ega embrüofetaalsele arengule.

Loomadel ei ole selle ravimiga reproduktsiooniuuringuid läbi viidud. Rottidel ja küülikutel on näidatud, et budesoniid põhjustab embrüofetaalset toksilisust, mis on glükokortikoidide klassi toime. Väga suurte annuste / süsteemse ekspositsiooni taseme juures põhjustas formoterool implanteerunud loodete hukkumist ning sünnikaalu ja varase postnataalse elulemuse vähenemist, samas kui glükopürrooniumi puhul ei leitud olulisi toimeid reproduktsioonile (vt lõik 5.3).

Selle ravimi kasutamist võib raseduse korral kaaluda üksnes juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui võimalik risk lootele.

Imetamine

Kliinilise farmakoloogia uuring näitas, et inhaleeritud budesoniid eritub rinnapiima. Samas ei leitud budesoniidi rinnapiima saavate vastsündinute vereproovidest. Farmakokineetiliste näitajate alusel võib eeldada, et plasmakontsentratsioon lapsel on alla 0,17% ema plasmakontsentratsioonist. Seetõttu ei ole rinnapiima saavatel lastel, kelle emasid ravitakse selle ravimi terapeutiliste annustega, oodata budesoniidist tingitud toimeid. Ei ole teada, kas glükopürroonium või formoterool erituvad inimese rinnapiima. On teada, et glükopürroonium ja formoterool erituvad lakteerivate rottide piima.

Selle ravimi manustamist imetavale naisele võib kaaluda üksnes juhul, kui oodatav kasu emale on suurem kui mis tahes võimalik risk lapsele.

Fertiilsus

Uuringud rottidega on näidanud kahjulikke toimeid fertiilsusele üksnes annuste korral, mis ületavad formoterooli suurimat ekspositsiooni inimesel (vt lõik 5.3). Budesoniid ja glükopürroonium ei põhjustanud eraldi manustades ühtki kahjulikku toimet rottide fertiilsusele. On ebatõenäoline, et see ravim mõjutaks soovitatavate annuste korral inimese fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib aeg-ajalt kõrvaltoimena tekkida peapööritus, mida tuleb arvestada autojuhtimise või masinatega töötamise ajal.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ohutusprofiili iseloomustavad tüüpilised kortikosteroidide, antikolinergilised ja β_2 -adrenergilised toimed, mis on seotud kombinatsioonravimi individuaalsete komponentidega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed selle ravimiga ravitud patsientidel olid pneumoonia (4,6%), suuõõne kandidiaas (3,0%), peavalu (2,7%) ja kuseteede infektsioon (2,7%).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Kõrvaltoimete loend põhineb selle ravimi kliinilistes uuringutes kasutamise kogemusel ja ravimi individuaalsete komponentide kasutamise kogemusel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete klassifikatsioon esinemissageduse ja organsüsteemi klassi alusel

Organsüsteemi klass	Eelistatud termin	Esinemissagedus
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Pneumoonia Kuseteede infektsioon Suuõõne kandidiaas	Sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Teadmata
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Glükokortikosteroidide süsteemse toime nähud ja sümptomid, näiteks neerupealiste alatalitus.	Väga harv
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüperglükeemia	Sage
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Ärevus Unetus	Sage
	Depressioon Ärritus Rahutus Närvilisus	Aeg-ajalt
	Ebatavaline käitumine	Väga harv
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu	Sage
	Peapööritus Treemor	Aeg-ajalt
<i>Silma kahjustused</i>	Glaukoom Katarakt Ähmane nägemine (vt lõik 4.4)	Teadmata
<i>Südame häired</i>	Südamepekslemine	Sage
	Stenokardia Südame rütmihäired (kodade virvendus, supraventrikulaarne tahhükardia ja ekstrasüstolid) Tahhükardia	Aeg-ajalt
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Düsfoonia Köha	Sage
	Bronhospasm Kurguärritus	Aeg-ajalt
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus	Sage
	Suukuivus	Aeg-ajalt
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Verevalumid	Aeg-ajalt
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Lihasspasmid	Sage
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Uriinipeetus	Aeg-ajalt

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Rindkerevalu	Aeg-ajalt
---	--------------	-----------

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pneumoonia

KRONOS oli 24-nädalane uuring kokku 1896-l mõõduka kuni väga raske KOK-iga patsiendil (keskmine bronhilõõgasti manustamise järgne FEV₁ väärtus sõelumisel oli 50% eeldatavast, standardhälve [SD] 14%), kellest 26% oli uuringusse kaasamise eelsel aastal esinenud KOK-i ägenemine. Kinnitatud pneumoonia juhtude esinemissagedus kuni 24 nädala vältel oli 1,9% (12 patsienti) Trixeo Aerosphere'i rühmas (n = 639), 1,6% (10 patsienti) formoteroolfumaraatdihüdraadi/glükopürrooniumi (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogrammi rühmas (n = 625), 1,9% (6 patsienti) formoteroolfumaraatdihüdraadi/budesoniidi (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogrammi rühmas (n = 314) ja 1,3% (4 patsienti) avatud formoteroolfumaraatdihüdraadi/budesoniidi Turbuhaleri (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogrammi (n = 318) rühmas.

ETHOS oli 52-nädalane uuring kokku 8529-l mõõduka kuni väga raske KOK-iga patsiendil (ohutuse populatsioonis), kellel olid viimase 12 kuu vältel anamneesis mõõdukad või rasked KOK-i ägenemiseepisoodid (keskmine bronhilõõgasti manustamisjärgne FEV₁ väärtus sõelumisel oli 43% eeldatavast, SD 10%). Kinnitatud pneumoonia esinemissagedus oli 4,2% (90 patsienti) Trixeo Aerosphere'i rühmas (n = 2144), 3,5% (75 patsienti) formoteroolfumaraatdihüdraadi/glükopürrooniumi/budesoniidi (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogrammi rühmas (n = 2124), 2,3% (48 patsienti) FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogrammi (n = 2125) rühmas ja 4,5% (96 patsienti) FOR/BUD MDI 5/160 mikrogrammi rühmas (n = 2136).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada ülemääraseid antikolinergilisi ja/või β_2 -adrenergilisi nähte ja sümptomeid, millest kõige sagedamad on ähmane nägemine, suukuivus, iiveldus, lihasspasmid, treemor, peavalu, südamepekslemine ja süstoolne hüpertensioon. Kui ravimit kasutatakse pikka aega ülemäärastes annustes, võivad avalduda glükokortikosteroidide süsteemsed toimed.

Selle ravimi üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida toetavalt koos vajaliku asjakohase jälgimisega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega, ATC-kood: R03AL11

Toimemehhanism

Trixeo Aerosphere sisaldab glükokortikosteroidi budesoniidi ja kahte bronhilõõgastit: pikatoimeline muskariinireseptorite antagonist glükopürroonium (antikolinergiline aine) ja pikatoimeline β_2 -adrenoretseptorite agonist formoterool.

Budesoniid on glükokortikosteroid, millel on inhaleerimisel kiire toime algus (tundide vältel) ja annusest sõltuv põletikuvastane toime hingamisteedes.

Glükopürroonium on pikatoimeline muskariinireseptorite antagonist, mida sageli nimetatakse ka antikolinergiliseks aineks. Antikolinergiliste ravimite peamiseks sihtmärgiks on hingamisteedes asuvad muskariinireseptorid. Hingamisteedes avaldab see farmakoloogilist toimet silelihaste retseptori M3 inhibeerimise teel, mis lõõgastab bronhe. Antagonism on konkureeriv ja pöörduv. Metüülkoliini ja atsetüülkoliini poolt esile kutsutud bronhide ahenemise ärahoidmine oli annusest sõltuv ning kestis üle 12 tunni.

Formoterool on selektiivne β_2 -adrenoretseptorite agonist, mis inhaleerituna põhjustab patsientidel kiiret ja pikatoimelist bronhide silelihaste lõõgastumist ning bronhide obstruktsiooni leevenemist. Bronhe laiendav toime sõltub annusest ja algab 1...3 minuti jooksul pärast inhaleerimist. Toime kestab pärast ühekordset inhaleerimist vähemalt 12 tundi.

Kliiniline efektiivsus

Trixeo Aerosphere'i hinnati mõõduka kuni väga raske KOK-iga patsientidel kahes randomiseeritud paralleelrühmadega uuringus ETHOS ja KRONOS. Mõlemad uuringud oli mitmekeskuselised topeltpimedad uuringud. Uuringusse kaasatud patsiendid oli sümptomaatilised ja nende KOK-i hindamise testi (CAT) skoor oli ≥ 10 vaatamata kahe või enama säilitusravimi kasutamisele vähemalt 6 nädala vältel enne sõelumist.

ETHOS oli 52-nädalane uuring (N = 8588 randomiseeritud patsienti; 60% mehed, keskmine vanus 65 aastat), milles võrreldi Trixeo Aerosphere'i, formoteroolfumaraatdihüdraati/glükopürrooniumi (FOR/GLY) MDI annuses 5/7,2 mikrogrammi ja formoteroolfumaraatdihüdraati/budesoniidi (FOR/BUD) MDI annuses 5/160 mikrogrammi, mida kõiki manustati kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Patsientidel oli tegemist mõõduka kuni väga raske KOK-iga (bronhilõõgasti manustamise järgne FEV₁ vahemikus $\geq 25\%$ kuni $< 65\%$ eeldatavast) ja neil pidi olema anamneesis üks või enam mõõdukas või raske KOK-i ägenemine sõelumisele eelnenud aasta vältel. Mõõduka, raske ja väga raske KOK-iga patsientide osakaal oli vastavalt 29%, 61% ja 11%. Keskmine algtaseme FEV₁ kõigis ravirühmades oli 1021...1066 ml, keskmine bronhilõõgasti manustamise järgne FEV₁ väärtus sõelumisel oli 43% eeldatavast ja keskmine CAT-i skoor oli 19,6. Esmane tulemusnäitaja uuringus ETHOS oli raviaegsete mõõdukate või raskete KOK-i ägenemiste esinemissagedus Trixeo Aerosphere'i rühmas võrreldes FOR/GLY MDI-ga ja FOR/BUD MDI-ga.

KRONOS oli 24-nädalane uuring (N = 1902 randomiseeritud patsienti; 71% mehed, keskmine vanus 65 aastat), milles võrreldi Trixeo Aerosphere'i, FOR/GLY MDI annust 5/7,2 mikrogrammi, FOR/BUD MDI annust 5/160 mikrogrammi ja avatud meetodil manustatud aktiivset võrdlusravimit formoteroolfumaraatdihüdraat/budesoniid Turbuhalerit (FOR/BUD TBH) annuses 6/200 mikrogrammi, mida kõiki manustati kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas. Patsientidel oli tegemist mõõduka kuni väga raske KOK-iga (bronhilõõgasti manustamise järgne FEV₁ vahemikus $\geq 25\%$ kuni $< 80\%$ eeldatavast). Mõõduka, raske ja väga raske KOK-iga patsientide osakaal oli vastavalt 49%, 43% ja 8%. Keskmine algtaseme FEV₁ kõigis ravirühmades oli 1050...1193 ml, keskmine bronhilõõgasti manustamise järgne FEV₁ väärtus sõelumisel oli 50% eeldatavast, enam kui 26% patsientidest oli anamneesis üks või enam mõõdukat või rasket KOK-i ägenemiseepisoodi viimase aasta jooksul ning keskmine CAT-i skoor oli 18,3. Üks patsientide alarühm osales 28-nädalasest jätku-uuringus, saades kokku 52 nädalat ravi. Esmane tulemusnäitaja uuringus KRONOS oli raviaegne FEV₁ kontsentratsioonikõvera alune pindala 0...4 tundi pärast manustamist (FEV₁ AUC₀₋₄) 24-nädalase ravi järel Trixeo Aerosphere'iga võrreldes FOR/BUD MDI-ga ning raviaegne hommikuse

annuse manustamise eelse minimaalse FEV₁ muutus võrdluses algtasemega pärast 24-nädalast ravi Trixeo Aerosphere'iga võrreldes FOR/GLY MDI-ga.

Uuringu alguses olid uuringutes ETHOS ja KRONOS kõige sagedamini kasutatud KOK-i säilitusravi skeemid inhaleeritavad kortikosteroidid + pikatoimelised beeta-2-agonistid + pikatoimelised muskariinireseptorite agonistid (vastavalt 39% ja 27%), inhaleeritavad kortikosteroidid + pikatoimelised beeta-2-agonistid (vastavalt 31% ja 38%) ja pikatoimelised muskariinireseptorite agonistid + pikatoimelised beeta-2-agonistid (vastavalt 14% ja 20%).

Toime ägenemiseepisoodidele

Mõõdukad või rasked ägenemiseepisoodid

52-nädalases uuringus ETHOS vähendas Trixeo Aerosphere oluliselt raviaegsete mõõdukate/raskete ägenemiseepisoodide aastast esinemissageduse määra 24% (95% CI: 17, 31; $p < 0,0001$) võrreldes FOR/GLY MDI-ga (esinemissageduse määr ühe patsiendi kohta 1,08 vs. 1,42 juhtu aastas) ning 13% (95% CI: 5, 21; $p < 0,0027$) võrreldes FOR/BUD MDI-ga (esinemissageduse määr ühe patsiendi kohta 1,08 vs. 1,24 juhtu aastas).

KOK-i mõõdukate/raskete ägenemiseepisoodide aastase esinemissageduse määra osas täheldatud kasu oli uuringus KRONOS üldiselt sarnane uuringus ETHOS täheldatuga. Paranemised võrreldes FOR/GLY MDI-ga olid statistiliselt olulised, samas kui paranemised võrreldes FOR/BUD MDI-ga ja FOR/BUD TBH-ga ei saavutanud statistiliselt olulist taset.

Rasked ägenemiseepisoodid (vajasisid hospitaliseerimist või põhjustasid surma)

Uuringus ETHOS vähendas Trixeo Aerosphere raviaegsete raskete ägenemiseepisoodide esinemissageduse aastapõhist määra 16% (95% CI: -3, 31; $p = 0,0944$) võrreldes FOR/GLY MDI-ga (esinemissageduse määr ühe patsiendi kohta 0,13 vs. 0,15 juhtu aastas) ja 20% (95% CI: 3, 34; $p < 0,0221$, ei peetud statistiliselt oluliseks pärast mitmekordsete võrdluste korrigeerimist) võrreldes FOR/BUD MDI-ga (esinemissageduse määr ühe patsiendi kohta 0,13 vs. 0,16 juhtu aastas).

Mõlemas uuringus täheldati kasulikku toimet ägenemiseepisoodidele nii mõõduka, raske, kui ka väga raske KOK-iga patsientidel.

Toimed kopsufunktsioonile

Uuringutes ETHOS ja KRONOS parandas Trixeo Aerosphere raviaegset kopsufunktsiooni (FEV₁) võrreldes FOR/GLY MDI-ga ja FOR/BUD MDI-ga (vt tabel 2 uuringu ETHOS kohta ja tabel 3 uuringu KRONOS kohta). Mõlemas uuringus täheldati püsivat toimet 24-nädalase raviperioodi vältel ning 52 nädala vältel uuringus ETHOS.

Tabel 2. Kopsufunktsiooni analüüsid – ETHOS (spiromeetria alauuring)

	Trixeo Aerosphere (N = 747)	FOR/GLY MDI (N = 779)	FOR/BUD MDI (N = 755)	Ravitoime erinevus 95% CI	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Toimeaja lõpu FEV ₁ (ml) LS-i keskmise muutus 24 nädala vältel võrreldes algtasemega (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p < 0,0001$	76 ml (58, 94) $p < 0,0001^{\#}$
FEV ₁ AUC ₀₋₄ LS-i keskmise muutus 24 nädala	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) $p < 0,0001^{\#}$	99 ml (82, 117) $p < 0,0001$

vältel võrreldes algtasemega (SE)					
--------------------------------------	--	--	--	--	--

p-väärtus ei ole hierarhilises testimisplaanis kohandatud mitmesuse suhtes.

LS = vähimruudud, SE = standardviga, CI = usaldusvahemik, N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Tabel 3. Kopsufunktsiooni analüüsid – KRONOS

	Trixeo Aerosp here (N=639)	FOR/G LY MDI (N=625)	FOR/B UD MDI (N=314)	FOR/B UD TBH (N=318)	Ravitoime erinevus 95% CI		
					Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Toimeaja lõpu FEV ₁ (ml) LS-i keskmise muutus 24 nädala vältel võrreldes algtasemega (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p = 0,0139	74 ml (52, 95) p < 0,0001	59 ml (38, 80) p < 0,0001 [#]
FEV ₁ AUC ₀₋₄ LS-i keskmine muutus 24 nädala vältel võrreldes algtasemega (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p = 0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p < 0,0001	91 ml (64, 117) p < 0,0001

p-väärtus ei ole hierarhilises testimisplaanis kohandatud mitmesuse suhtes.

LS = vähimruudud, SE = standardviga, CI = usaldusvahemik, N = patsientide arv ravikavatsuslikus populatsioonis

Sümptomite leevenemine

Uuringus ETHOS olid algtaseme keskmised düspnoe skoorid kõigis ravirühmades vahemikus 5,8...5,9. Trixeo Aerosphere vähendas oluliselt hingeldust (mõõdetuna ülemineku düspnoe indeksi (TDI) alusel pärast 24-nädalast ravi) võrreldes FOR/GLY MDI-ga (0,40 ühikut; 95% CI: 0,24; 0,55; p < 0,0001) ja võrreldes FOR/BUD MDI-ga (0,31 ühikut; 95% CI: 0,15; 0,46; p < 0,0001).

Paranemine püsis 52 nädala vältel. Uuringus KRONOS olid algtaseme keskmised düspnoe skoorid kõigis ravirühmades vahemikus 6,3...6,5. Trixeo Aerosphere vähendas pärast 24-nädalast ravi oluliselt hingeldust võrreldes FOR/BUD TBH-ga (0,46 ühikut; 95% CI: 0,16; 0,77; p = 0,0031). Paranemine võrreldes FOR/GLY MDI-ga ja FOR/BUD TBH-ga ei saavutanud statistiliselt olulist taset.

Tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus ETHOS parandas Trixeo Aerosphere pärast 24-nädalast ravi märkimisväärselt haigusspetsiifilist terviseseisundit (hinnatuna St. George'i respiratoorse küsimustiku [SGRQ] üldskoori alusel) võrreldes FOR/GLY MDI-ga (paranemine -1,62; 95% CI: -2,27; -0,97; p < 0,0001) ja võrreldes FOR/BUD MDI-ga (paranemine -1,38; 95% CI: -2,02; -0,73; p < 0,0001). Paranemine püsis 52 nädala vältel. Uuringus KRONOS ei saavutanud paranemised võrreldes FOR/GLY MDI-ga, FOR/BUD MDI-ga ja FOR/BUD TBH-ga statistiliselt olulist taset.

Hooravi kasutamine

Uuringus ETHOS vähendas Trixeo Aerosphere 24 nädala vältel oluliselt hooravi raviaegset kasutamist võrreldes FOR/GLY MDI-ga (ravitoime erinevus $-0,51$ inhaleerimist päevas; 95% CI: $-0,68$; $-0,34$; $p < 0,0001$) ja FOR/BUD MDI-ga (ravitoime erinevus $-0,37$ inhaleerimist päevas; 95% CI: $-0,54$; $-0,20$; $p < 0,0001$). Vähenemised püsisid 52 nädala vältel. Uuringus KRONOS ei olnud erinevused võrreldes FOR/GLY MDI-ga, FOR/BUD MDI-ga ja FOR/BUD TBH-ga statistiliselt olulised.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Formoterooli, glükopürrooniumi ja budesoniidi kombinatsioonravi inhaleerimise järel oli ravimi kõigi komponentide farmakokineetika sarnane iga toimeaine eraldi manustamisel täheldatuga.

Vahemahuti mõju

Selle ravimi kasutamine koos Aerochamber Plus Flow-Vu vahemahutiga tervetel vabatahtlikel ei suurendanud süsteemset koguekspositsiooni (mõõdetuna AUC_{0-t} alusel) budesoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli osas. Budesoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli puhul täheldati vahemahuti kasutamisel C_{max} suurenemist vastavalt 27%, 88% ja 50% võrra. Isikutel, kelle ekspositsioon ilma vahemahutita oli madal (tõenäoliselt halva inhalatsioonitehnika tõttu), oli vahemahuti kasutamisel suurem süsteemne koguekspositsioon.

Imendumine

Budesoniid

Selle ravimi inhalatsioonina manustamise järel KOK-iga patsientidele saabus budesoniidi C_{max} 20...40 minuti jooksul. Püsi kontsentratsiooni staadium saabub selle ravimi korduva annustamise korral ligikaudu ühe päeva pärast ja ekspositsioon on ligikaudu 1,3 korda suurem kui esimese annuse järel.

Glükopürroonium

Selle ravimi inhalatsioonina manustamise järel KOK-iga patsientidele saabus glükopürrooniumi C_{max} 6 minuti pärast. Püsi kontsentratsiooni staadium saabub selle ravimi korduva annustamise korral umbes kolme päeva pärast ja ekspositsioon on ligikaudu 1,8 korda suurem kui esimese annuse järel.

Formoterool

Selle ravimi inhalatsioonina manustamise järel KOK-iga patsientidele saabus formoterooli C_{max} 40...60 minuti vältel. Püsi kontsentratsiooni staadium saabub selle ravimi korduva annustamise korral umbes 2 päeva pärast ja ekspositsioon on ligikaudu 1,4 korda suurem kui pärast esimest annust.

Jaotumine

Budesoniid

Budesoniidi hinnanguline näiv jaotusruumala püsi kontsentratsiooni staadiumis on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel 1200 l. Budesoniidi seondumine plasmavalkudega on ligikaudu 90%.

Glükopürroonium

Glükopürrooniumi hinnanguline näiv jaotusruumala püsi kontsentratsiooni staadiumis on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel 5500 l. Kontsentratsioonide vahemikus 2...500 nmol/l oli glükopürrooniumi seondumine plasmavalkudega vahemikus 43...54%.

Formoterool

Formoterooli hinnanguline näiv jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel 2400 l. Kontsentratsioonide vahemikus 10...500 nmol/l oli formoterooli seondumine plasmavalkudega vahemikus 46...58%.

Biotransformatsioon

Budesoniid

Budesoniid allub esmasel maksapassaažil ulatuslikule (ligikaudu 90%) biotransformatsioonile, mille käigus tekivad vähese glükokortikosteroidse aktiivsusega metaboliidid. Peamiste metaboliitide 6 β -hüdroksübudesoniidi ja 16 α -hüdroksüprednisolooni glükokortikosteroidne aktiivsus on vähem kui 1% budesoniidi aktiivsusest.

Glükopürroonium

Kirjanduse ja inimese hepatotsüütide *in vitro* uuringu andmetel on metabolism glükopürrooniumi üldises eritumises vähetähtis. Peamine glükopürrooniumi metabolismis osalev ensüüm on CYP2D6.

Formoterool

Formoterooli peamine metaboliseerumistee on otsene glükuroonimine ja O-demetüülimine, millele järgneb konjugeerimine inaktiivseteks metaboliitideks. Teisene metaboliseerumistee on deformuleerimine ja konjugeerimine sulfaatidega. O-demetüülimine toimub eelkõige CYP2D6 ja CYP2C vahendusel.

Eritumine

Budesoniid

Budesoniid eritub metabolismi vahendusel, mida katalüüsib peamiselt ensüüm CYP3A4. Budesoniidi metaboliidid erituvad muutumatul kujul või konjugeeritud vormis uriiniga. Muutumatul kujul budesoniidi on uriinis leitud üksnes vähesel määral. Formoterooli lõplik eritumise poolväärtusaeg oli populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel 5 tundi.

Glükopürroonium

Pärast 0,2 mg radioaktiivselt märgistatud glükopürrooniumi intravenooset manustamist eritus 48 tunni vältel manustamise järel uriiniga 85% annusest, mingil määral leiti radioaktiivsust ka sapis. Glükopürrooniumi lõplik eritumise poolväärtusaeg oli populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel 15 tundi.

Formoterool

Formoterooli eritumist uuriti kuuel tervel vabatahtlikul pärast radioaktiivselt märgistatud formoterooli samaaegset suukaudset ja intravenooset manustamist. Uuringus eritus 62% ravimiga seotud radioaktiivsusest uriiniga ja 24% eritus väljaheitega. Formoterooli lõplik eritumise poolväärtusaeg oli populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel 10 tundi.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu, rass või etniline kuuluvus ja kehakaal

Budesoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli farmakokineetiliste parameetrite alusel ei ole patsiendi vanusest, soost ega kehakaalust lähtudes vaja annust kohandada. Tervete Jaapani, Hiina ja Euroopa päritolu uuritavate vahel ei märgatud ühegi toimeaine süsteemse koguekspositsiooni (AUC) osas märkimisväärsed erinevusi. Muu etnilise või rassilise päritoluga patsientide kohta ei ole piisavalt farmakokineetilisi andmeid.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole selle ravimiga farmakokineetilisi uuringuid korraldatud. Kuna nii budesoniid kui ka formoterool erituvad peamiselt maksametabolismi teel, siis võib raske

maksakahjustusega patsientidel eeldada ekspositsiooni suurenemist. Glükopürroonium eemaldatakse süsteemsest tsirkulatsioonist peamiselt renaalse ekskretsiooni teel, mistõttu ei mõjuta maksafunktsiooni kahjustus eeldatavasti süsteemset ekspositsiooni.

Neerukahjustus

Uuringuid neerukahjustuse mõju hindamiseks budsoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli farmakokineetikale ei ole korraldatud.

Neerukahjustuse mõju budsoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli ekspositsioonile kuni 24 nädala vältel hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis. Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) oli vahemikus 31...192 ml/min, mis vastab mõõdukale neerufunktsiooni kahjustusele kuni normaalsele neerufunktsioonile. Glükopürrooniumi süsteemse ekspositsiooni (AUC_{0-12}) simulatsioon KOK-iga patsientidel, kellel oli tegemist mõõduka neerukahjustusega (eGFR 45 ml/min), näitas, et glükopürrooniumi ekspositsioon oli ligikaudu 68% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga KOK-iga patsientidel (eGFR > 90 ml/min). Neerufunktsioon ei mõjutanud budsoniidi ega formoterooli ekspositsiooni. KOK-iga patsientidel, kellel on korraga nii väike kehakaal kui ka mõõdukas kuni raske neerufunktsiooni kahjustus, võib glükopürrooniumi süsteemne ekspositsioon olla ligikaudu kaks korda suurem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole budsoniidi, glükopürrooniumi ja formoterooli kombinatsiooniga läbi viidud.

Reproduktsiooniuuringutes katseloomadel on näidatud, et glükokortikosteroidid, nagu budsoniid, kutsuvad esile väärarenguid (suulaelõhe, skeleti väärarengud). Samas ei ole loomkatsete tulemused ravimi soovitatavate annuste kontekstis inimestel asjakohased (vt lõik 4.6). Budsoniidi korral on hiirtel näidatud tumorigeenset potentsiaali. Rottidel on leitud hepatotsellulaarsete kasvajate suurenenud esinemissagedust, mida peetakse kortikosteroidide pikaajalise ekspositsiooni klassi toimeks rottidel.

Formoterooliga tehtud reproduktsiooniuuringud katseloomadel on näidanud isasrottide veidi vähenenud fertiilsust suure süsteemse ekspositsiooni korral ja implanteerunud loodete hukkumist, samuti varase postnataalse elulemuse ja sünnikaalu vähenemist märkimisväärselt suurema süsteemse ekspositsiooni puhul, kui võrrelda kliinilise kasutamise korral saavutatuga. Formoterooliga ravitud rottidel ja hiirtel on emaka leiomüoomide esinemissagedus veidi suurenenud, mida peetakse β_2 -adrenoretseptori agonistide suurte annuste pikaajalise ekspositsiooni spetsiifiliseks toimeks närilistel.

Glükopürrooniumiga tehtud reproduktsiooniuuringud katseloomadel on näidanud loodete kaalu vähenemist rottidel ja küülikutel ning väikest kaaluiivet rottide järglastel enne emapiimast võõrutamist, aga seda märkimisväärselt suurema süsteemse ekspositsiooni puhul, kui saavutatakse kliinilise kasutamise korral. Rottidel ja hiirtel ei ole leitud tõendeid kartsinogeense toime kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

HFO 1234ze(E)

1,2-distearüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin

Kaltsiumkloriid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast fooliumkoti avamist kasutada 3 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte hoida temperatuuril üle 50 °C. Rõhukonteinerit mitte läbi torgata. Hoida kuivas kohas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Trixeo Aerosphere on rõhu all mõõdetud annustega inhalaator, mis koosneb kaetud alumiiniumkonteinerist, kollasest plastannustist, halli plastkaitsekorgiga kaetud huulikust ja annusenäidikust. Iga inhalaator on pakendatud fooliumkotti, mis sisaldab kuivatusaine pakikest. Fooliumkott on omakorda pakendatud kartongkarpi.

Pakendis on üks inhalaator, milles on 120 mõõttannust.

Mitmikpakendis on 360 mõõttannust (kolm inhalaatorit, igas 120 mõõttannust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Rõhukonteinerit ei tohi lõhkuda, läbi torgata ega põletada isegi siis, kui see näib olevat tühi.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1498/002 120 annust

EU/1/20/1498/003 360 annust (kolm 120 annusega pakendit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. detsember 2020

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- 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 VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Prantsusmaa

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.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

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 Raviameti 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

KARTONGKARP – ÜKS INHALAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, suspensioon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/ budesonidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9 mikrogrammi glükopürroniumbromiidi (mis vastab 7,2 mikrogrammile glükopürroniumile) ja 160 mikrogrammi budesoniidi.

3. ABIAINED

HFO 1234ze(E), distearoüülfosfatidüülkoliin ja kaltsiumkloriid.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon
120 annust (1 inhalaator)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon
Avada siit

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 fooliumkoti avamist kasutada 3 kuu jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida temperatuuril alla 50 °C.
Rõhukonteinerit mitte purustada.
Hoida kuivas kohas.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1498/002 120 annust

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trixeo aerosphere

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 VÄLINE KARTONGKARP (SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, suspensioon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9 mikrogrammi glükopürroniumbromiidi (mis vastab 7,2 mikrogrammile glükopürroniumile) ja 160 mikrogrammi budesoniidi.

3. ABIAINED

HFO 1234ze(E), distearoüülfosfatidüülkoliin ja kaltsiumkloriid.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon

Mitmikpakend: 360 annust (3 pakendit, igas 120 annust)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.
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. KÕLBLIKUSAEG**

EXP
Pärast fooliumkoti avamist kasutada 3 kuu jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida temperatuuril alla 50 °C.
Rõhukonteinerit mitte purustada.
Hoida kuivas kohas.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1498/003 360 annust (3 pakendit, igas 120 annust)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

trixeo aerosphere

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**SISEMINE KARTONGKARP, MITMIKPAKEND (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, suspensioon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9 mikrogrammi glükopürroniumbromiidi (mis vastab 7,2 mikrogrammile glükopürroniumile) ja 160 mikrogrammi budesoniidi.

3. ABIAINED

HFO 1234ze(E), distearoüülfosfatidüülkoliin ja kaltsiumkloriid.
Sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon

120 annust (1 inhalaator). Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Inhalatsioon
Avada siit

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

Pärast fooliumkoti avamist kasutada 3 kuu jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida temperatuuril alla 50 °C.
Rõhukonteinerit mitte purustada.
Hoida kuivas kohas.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1498/003 360 annust (3 pakendit, igas 120)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

trixeo aerosphere

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL FOOLIUMKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, suspensioon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP
Pärast fooliumkoti avamist kasutada 3 kuu jooksul.

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Inhalatsioon
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne kasutamist hoolikalt loksutada.
Kuivatuskotikest ei tohi alla neelata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INHALAATORI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalatsiooniaerosool
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

4. PARTII NUMBER

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 annust

6. MUU

AstraZeneca

Avatud:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

RÕHUKONTEINERI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mcg inhalatsiooniaerosool
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalatsioon

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 annust

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Trixeo Aerosphere 5 mikrogrammi/7,2 mikrogrammi/160 mikrogrammi, inhalatsiooniaerosool, suspensioon

formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürronium/budesoniid
(*formoteroli fumaras dihydricus /glycopyrronium/budesonidum*)

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 Trixeo Aerosphere ja milleks seda kasutatakse
 2. Mida on vaja teada enne Trixeo Aerosphere'i kasutamist
 3. Kuidas Trixeo Aerosphere'i kasutada
 4. Võimalikud kõrvaltoimed
 5. Kuidas Trixeo Aerosphere'i säilitada
 6. Pakendi sisu ja muu teave
- Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Trixeo Aerosphere ja milleks seda kasutatakse

Trixeo Aerosphere sisaldab kolme toimeainet: formoteroolfumaraatdihüdraat, glükopürronium ja budesoniid.

- Formoteroolfumaraatdihüdraat ja glükopürronium kuuluvad ravimite rühma, mida nimetatakse bronhilõõgastiteks. Need ravimid toimivad erineval moel, hoides ära lihaste pinguletõmbumise hingamisteede ümber, mistõttu on õhul kergem kopsudesse ja sealt välja pääseda.
- Budesoniid kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kortikosteroidideks. Need vähendavad põletikku kopsudes.

Trixeo Aerosphere on inhalaator, mida kasutatakse täiskasvanutel, kellel on kopsuhaigus, mida nimetatakse krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK), mis on krooniline hingamisteede haigus.

Trixeo Aerosphere'i kasutatakse hingamise kergendamiseks ja KOK-i sümptomite, näiteks hingelduse, vilistava hingamise ja köha leevendamiseks. Trixeo Aerosphere võib samuti ära hoida KOK-i sümptomite intensiivistumist (ägenemine).

Trixeo Aerosphere toimetab sissehingamisel toimeained otse teie hingamisteedesse. Kui te kasutate seda ravimit regulaarselt kaks korda ööpäevas, aitab see vähendada KOK-i mõju teie igapäevaelule.

2. Mida on vaja teada enne Trixeo Aerosphere'i kasutamist

Trixeo Aerosphere'i ei tohi kasutada

- kui olete formoteroolfumaraatdihüdraadi, glükopürroniumi, budesoniidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Trixeo Aerosphere'i kasutatakse KOK-i pikaajaliseks säilitusraviks. **Ärge kasutage seda ootamatult tekkiva hingelduse või vilistava hingamise ravimiseks.**

Ravimi kasutamise järgne hingamisraskus

Kui teil tekib vahetult pärast Trixeo Aerosphere'i kasutamist survetunne rinnus, köha, vilistav hingamine või hingeldus, **lõpetage selle kasutamine ja teatage tekkinud sümptomitest kohe oma arstile** (vt lisateavet lõigu 4 algusest „Tõsised kõrvaltoimed“).

Kui Trixeo Aerosphere'i kasutamise ajal hingeldus, survetunne rinnus, vilistav hingamine või köha süveneb, peate jätkama Trixeo Aerosphere'i kasutamist, kuid pöörduma nii kiiresti kui võimalik arsti poole, sest võite vajada lisaravi.

Enne Trixeo Aerosphere'i kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on kõrge vererõhk või südameprobleemid;
- kui teil on suhkurtõbi;
- kui teil on kopsuinfektsioon;
- kui teil on probleemid kilpnäärmega;
- kui teie vere kaaliumisisaldus on väike;
- kui teil on eesnäärme probleemid või mistahes raskused urineerimisel;
- kui teil on silmaprobleem, mida nimetatakse suletud nurga glaukoomiks;
- kui teil on neeru- või maksaprobleemid.

Kui te arvate, et ülalnimetatud võib kehtida teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Trixeo Aerosphere'i ei ole lastel ja noorukitel uuritud. Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele.

Muud ravimid ja Trixeo Aerosphere

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka käsimüügiravimeid või taimseid preparaate. Seda seepärast, et Trixeo Aerosphere võib mõjutada teiste ravimite toimet. Mõned ravimid võivad mõjutada Trixeo Aerosphere'i toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkevõimalust.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- ravimid, mida nimetatakse beetablokaatoriteks (nt atenolool või propranool) ja kasutatakse kõrge vererõhu või südameprobleemide või glaukoomi raviks (nt timolool);
- seennakkuste ravimid, nagu ketokonasool või itrakonasool;
- ravimid, mida kasutatakse HIV infektsiooni raviks, näiteks ritonaviir või kobitsistaat;
- ravimid, mis vähendavad kaaliumisisaldust teie veres, näiteks
 - suu kaudu võetavad kortikosteroidid (nt prednisoloon),
 - uriini eritumist suurendavad ravimid ehk diureetikumid (nt furosemiid või hüdrokloortiasiid), mida võidakse kasutada kõrge vererõhu raviks,
 - metüülksantiinid (nt teofülliin), mida kasutatakse hingamisprobleemide korral;
- mis tahes ravimid, mis toimivad samamoodi kui Trixeo Aerosphere, näiteks ravimid, mis sisaldavad toimeainena tiotropiumi, ipratropiumi, aklidiiniumi, umekliidiiniumi või salmeterooli, arformoterooli, vilanterooli, olodaterooli või indakaterooli. Ärge kasutage Trixeo Aerosphere'i, kui te juba kasutate neid ravimeid;
- ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete korral (nt amiodaroon);
- ravimid, mis võivad pikendada QT intervalli (muutus südame elektrilises aktiivsuses), näiteks
 - depressiooniravimid (nt monoamiini oksüdaasi inhibiitorid või tritsüklilised antidepressandid),
 - bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatavad antibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin või teltromütsiin),
 - allergiliste reaktsioonide ravimid (antihistamiinid).

Kui midagi ülaltoodust kehtib teie kohta või te ei ole selles kindel, pidage enne Trixeo Aerosphere'i kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

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

Ärge kasutage Trixeo Aerosphere'i kui olete rase, välja arvatud juhul, kui arst ütleb teile, et võite seda teha.

Ärge kasutage seda ravimit kui imetate last, välja arvatud juhul, kui arst ütleb teile, et võite seda teha.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et see ravim mõjutaks autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Siiski võib aeg-ajalt tekkida peeringlus, millega tuleb autojuhtimisel ja masinatega töötamisel arvestada.

3. Kuidas Trixeo Aerosphere'i kasutada

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

Kui palju kasutada

Soovitav annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas – kaks inhalatsiooni hommikul ja kaks inhalatsiooni õhtul.

Tähtis on kasutada Trixeo Aerosphere'i iga päev, isegi siis, kui teil ei ole parasjagu KOK-i sümptomeid.

Pidage meeles! Loputage pärast iga Trixeo Aerosphere'i kasutamist suud veega. See on vajalik suhu jäänud ravimi eemaldamiseks. Sülitage loputusvesi välja – ärge neelake seda alla.

Kuidas kasutada

Trixeo Aerosphere on ette nähtud inhalatsioonina kasutamiseks.

Palun lugege infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Trixeo Aerosphere'i võtmist nõu arsti või apteekriga.

Trixeo Aerosphere'i kasutamine koos vahemahutiga

Teil võib olla raske korraga inhalaatori annustile vajutada ja sisse hingata. Sellisel juhul pöörduge oma arsti või apteekri poole. Teil võib olla abi inhalaatori kasutamisest koos vahemahutiga.

Kui te kasutate Trixeo Aerosphere'i rohkem, kui ette nähtud

Kui olete kasutanud Trixeo Aerosphere'i rohkem, kui ette nähtud, võtke kohe ühendust arsti või apteekriga. Te võite vajada arstiabi. Te võite märgata, et teie süda lööb kiiremini kui tavaliselt, teil võivad olla värinad, nägemishäired, suukuivus, peavalu või iiveldus.

Kui te unustate Trixeo Aerosphere'i kasutada

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke annus kohe, kui see teile meenub.

Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, ärge vahelejäanud annust võtke. Ärge kasutage rohkem kui kaht inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

Kui te lõpetate Trixeo Aerosphere'i kasutamise

See ravim on ette nähtud kasutamiseks pika aja jooksul. Kasutage seda ravimit nii kaua, kui arst on teile öelnud. See toimib üksnes niikaua, kuni te seda kasutate.

Ärge lõpetage ravimi kasutamist arstiga nõu pidamata, seda ka siis, kui teie enesetunne on parem, sest sümptomid võivad süveneda. Kui te soovite ravi lõpetada, rääkige kõigepealt 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. Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed.

Masked kõrvaltoimed

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Ravimi kasutamise järgne hingamisraskus:

- kui teil tekib hingamisraskus (nt survetunne rinnus, kõha, vilistav hingamine või hingeldus) kohe pärast Trixeo Aerosphere'i kasutamist, **lõpetage selle ravimi kasutamine ja teatage kohe oma arstile.**

Allergilised reaktsioonid:

- näopiirkonna turse, eelkõige suu piirkonnas (keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada neelamisraskust);
- lööve või nõgeslööve koos hingamisraskusega;
- äkiline nõrkustunne.

Need sümptomid võivad olla allergilise reaktsiooni nähud, mis võivad muutuda raskeks. Lõpetage selle ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui te märkate ükskõik millist ülalmainitud tõsist kõrvaltoimet.

Muud kõrvaltoimed

Pöörduge oma arsti või apteekri poole, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- suu kandidiaas (seennakkus). Suu loputamine veega kohe pärast igat Trixeo Aerosphere'i kasutamist võib aidata seda ära hoida;
- ärevustunne;
- unehäired;
- iiveldus (süda on paha);
- peavalu;
- kõha või kähe hääl;
- lihaskrambid;
- oma südamelöökide tundmine (palpitatsioonid);
- suur veresuhkrisaldus (analüüside tulemuste alusel);
- valulik ja sage urineerimine (need võivad olla kuseteede infektsiooni nähud);
- pneumoonia (kopsupõletik).

Kui teil tekib Trixeo Aerosphere'i kasutamise ajal mõni järgmistest kõrvaltoimetest, siis võivad need olla kopsupõletiku sümptomid:

- palavik või külmavärinad;
- suurenenud rögaeritus, röga värvuse muutus;
- kõha raskemine või hingamisraskuse süvenemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- värisemine, treemor või pearinglus;
- suukuivus, kerge kõriärritus;
- verevalumid nahal;
- rahutus, närvilisus või erutus;
- depressioon;
- kiire või ebaregulaarne südamerütm;
- valu või pigistav tunne rinnus (stenokardia);

- urineerimisraskused.

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

- käitumishäired;
- mõju neerupealistele.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- nägemise hägustumine;
- silmaläätse tuhmumine (katarakti sümptom);
- silma siserõhu suurenemine (glaukoom);
- näopiirkonna turse, eelkõige suu piirkonnas (keele ja kurgu turse, mis võib põhjustada neelamisraskust);

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 Trixeo Aerosphere'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Trixeo Aerosphere'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, fooliumkotil ja rõhukonteineril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast fooliumkoti avamist tuleb inhalaator ära kasutada 3 kuu jooksul.

Hoidke inhalaatorit suletud fooliumkotis – võtke inhalaator fooliumkotist välja alles vahetult enne esmakordset kasutamist. Kirjutage fooliumkoti avamise kuupäev inhalaatori etiketil olevasse selleks ette nähtud kohta.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida kuivas kohas.

Parima tulemuse saamiseks tuleb seda ravimit hoida enne kasutamist toatemperatuuril.

Rõhukonteinerit ei tohi purustada, läbi torgata ega põletada isegi siis, kui see näib olevat tühi. Hoida kuumuse eest kaitstult eemal lahtisest leegist.

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 Trixeo Aerosphere sisaldab

Toimeained on formoteroolfumaraatdihüdraat, glükopürroonium ja budesoniid.

Üks inhaleeritav annus (huulikut väljutatav annus) sisaldab 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (vastab 7,2 mikrogrammile glükopürrooniumile) ja 160 mikrogrammi budesoniidi.

See vastab mõõdetud annusele (st ventiilist väljuv annus), mis sisaldab 5,3 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati, 9,6 mikrogrammi glükopürrooniumbromiidi (vastab 7,7 mikrogrammile glükopürrooniumile) ja 170 mikrogrammi budesoniidi.

Teised koostisosad on HFO 1234ze(E), distearüülfosfatidüülkoliin ja kaltsiumkloriid.

Ravim sisaldab fluoritud kasvuhoonegaase. Üks inhalaator sisaldab 9,5 g HFO 1234ze(E), mis vastab 0,000013 tonnile CO₂ ekvivalendile (globaalse soojenemise potentsiaal GWP = 1,37). HFO 1234ze(E) on propellant, mis viib ravimi annuse otse teie kopsudesse.

Kuidas Trixeo Aerosphere välja näeb ja pakendi sisu

Trixeo Aerosphere on inhalatsiooniaerosool, suspensioon.

Trixeo Aerosphere on annusenäidikuga konteiner, millel on kollane plastannusti ja huulik. Huulik on kaetud eemaldatava halli kaitsekorgiga.

Trixeo Aerosphere on pakendatud fooliumkotti, mis sisaldab desikandi pakikest. Fooliumkott on omakorda pakendatud kartongkarpi.

Trixeo Aerosphere on saadaval pakendis, mis sisaldab ühte inhalaatorit 120 mõõtmannusega ja mitmikpakendis, mis sisaldab 3 karpi, iga 1 inhalaator 120 mõõtmannusega. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Prantsusmaa

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

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Infoleht on viimati uuendatudTäpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Lugege enne inhalaatori kasutamist

KASUTUSJUHEND

TRIXEO AEROSPHERE

formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroonium/budesoniid

Inhalatsiooniaerosool, suspensioon

Inhaleerimiseks

Palun lugege neid juhiseid tähelepanelikult.

Teie Trixeo Aerosphere (nimetatakse selles infolehes „inhalaatoriks“) võib erineda Teie poolt varem kasutatud inhalaatoritest.

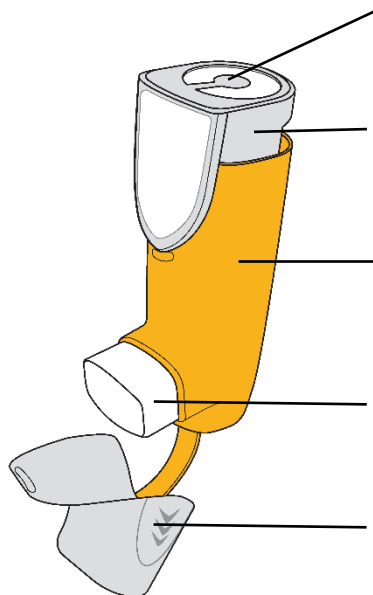
Tähtis teave

- Ainult inhaleerimiseks suu kaudu.
- Valmistage inhalaator kontrollkatsete abil ette esimest korda kasutamiseks.
- Loputage kollast annustit iganädalaselt.
- Manustage 2 ravimiannust hommikul ja 2 ravimiannust õhtul.

Inhalaatori hoiustamine

- Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida kuivas kohas.
- Ärge hoidke inhalaatorit niiskes keskkonnas, näiteks vannitoas.
- Hoidke oma inhalaator ning kõik ravimid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Inhalaatori osad



Annusenäidik

Kinnitatud rõhukonteineri peale.

Rõhukonteiner (sees)

Sisaldab ravimit.

Annusti

Sisaldab rõhukonteinerit.

Huulik

Pihustab ravimit.

Huuliku kaitsekork

Kaitseb huulikut, kui inhalaatorit ei kasutata.

Annusenäidiku lugemine

① Annusenäit väheneb 1 võrra iga kord, kui Te ravimit pihustate.

Osuti

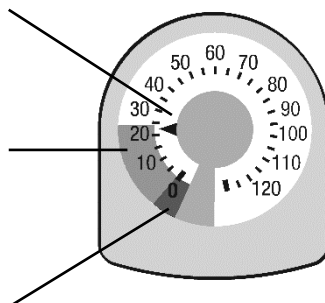
Osutab allesolevate annuste arvule

Kollane ala

Kui osuti on suunatud kollasele alale, on aeg osta välja uus inhalaator

Punane ala

Kui osuti on suunatud 0-le punasel alal, on aeg inhalaator ära visata



① Ärge üritage pihustada ravimit, kui osuti on suunatud 0-le, sest Te ei saa täit annust.

Uue inhalaatori väljaostmine

- Kui annusenäidiku osuti on kollasel alal, on aeg osta uus inhalaator.

Inhalaatori äraviskamine

Visake oma inhalaator ära, järgides kohalikke juhiseid, siis kui:

- annusenäidik kuvab 0
- või
- inhalaatori fooliumkotist eemaldamisest on möödunud **3 kuud**

Ärge taaskasutage või kasutage annustit teiste inhalaatorite ravimikonteineritega.

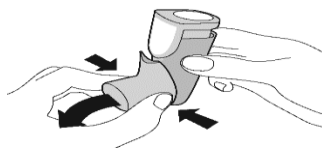
Ärge torgake konteinerit ega visake konteinerit tulle ega ahju.

ENNE ESMASKORDSET KASUTAMIST – Tehke enne inhalaatori esmakordset kasutamist 4 kontrollkatset

- Valmistage inhalaator enne esmakordset kasutamist ette, et saaksite kasutades õige koguse ravimit.

1. samm

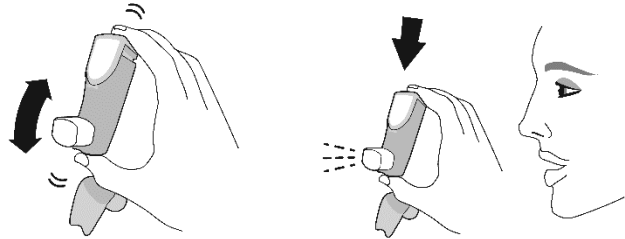
Eemaldage huulikult kaitsekork.



2. samm

Loksutage inhalaatorit kõvasti ja pihustage **1 testannus** õhku, suunaga endast eemale. Korrake protseduuri, kuni kokku saab **4 testpihustust**, loksutades inhalaatorit enne igat pihustuskorda.

x4 kokku
Loksuta ja testpihusta



① Kontrollkatsete jaoks on lisatud lisannused. **Ärge jätke kontrollkatseid tegemata.**

① Kontrollige inhalaatorit uuesti:

- pärast annusti loputamist
- kui see kukkus maha
- kui seda pole kasutatud enam kui 7 päeva

Uuesti kontrollimiseks pihustage **2 testannust**, loksutades inhalaatorit enne igat testpihustust.

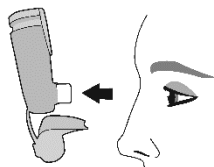
x2 kokku
Loksuta ja testpihusta

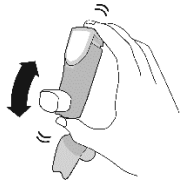
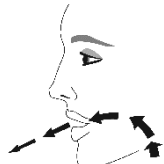
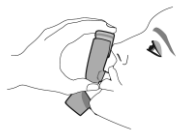
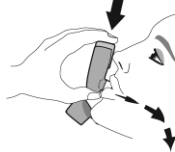
IGAPÄEVANE KASUTAMINE, hommik & õhtu – Ravimi manustamine

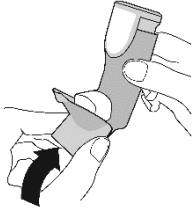
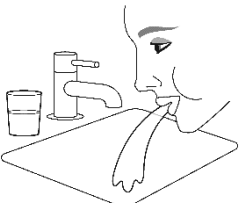
- Igapäevane annus: 2 pihustust hommikul ja 2 pihustust õhtul.
- Loputage suud veega pärast 2. annust, et ennetada seeninfektsiooni teket.

1. samm

Eemaldage huulikult kaitsekork. **Veenduge, et huulik oleks puhas, ja vajadusel puhastage enne kasutamist.**

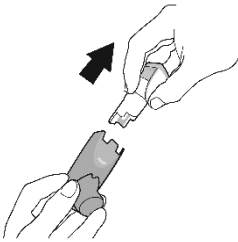
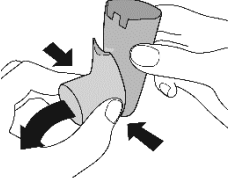


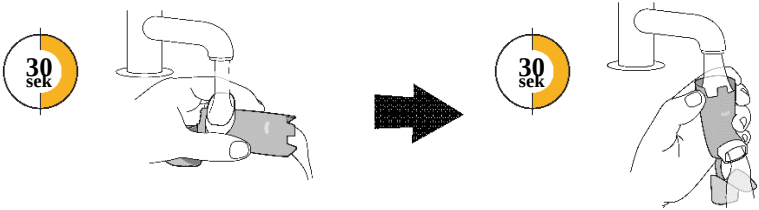
2. samm				
Loksutage inhalaatorit kõvasti enne igat pihustuskorda.	Hingake nii sügavalt välja, kui Te suudate.	Asetage huulik suhu ja suruge huuled ümber huuliku kokku. Kallutage pea tahapoole, hoides keelt huuliku all.	Hingake sügavalt ja aeglaselt sisse ning pihustage samal ajal 1. annus. Jätkake sissehingamist, kuni suudate.	Hoidke hinge kinni nii kaua kui suudate, kuni 10 sekundit.
				

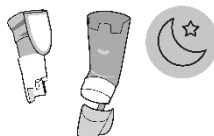
3. samm	4. samm	5. samm
	Asetage huuliku kaitsekork tagasi peale. 	Loputage suud veega. Sülitage loputusvesi välja. Ärge neelake loputusvett alla. 

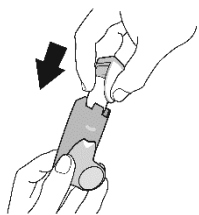
IGANÄDALANE LOPUTUS – Loputage annustit kord nädalas

- Loputage kollast annustit iganädalaselt, et ravim ei koguneks ega takistaks selle pihustumist läbi huuliku.
- Ärge laske konteineril märjaks saada.
- Kontrollige inhalaatorit uuesti pärast loputamist (kontrollkatsed).

1. samm	2. samm
Eemaldage konteiner ja asetage kõrvale. Ärge tehke konteinerit märjaks. 	Eemaldage huulikult kaitsekork. 

3. samm	4. samm
Laske soojal veel voolata 30 sekundi vältel läbi huuliku ja seejärel 30 sekundi vältel läbi annusti ülemise osa. Loputage kokku 60 sekundit. 	Raputage võimalikult palju vett annustilt maha.  Ärge kuivatage käterätiku ega pabertaskurätikuga.

5. samm	6. samm
Uurige annustit ja huulikut veendumaks, et sellesse pole jäänud ravimi jääke. Kui seal on endiselt jääke, korrake loputamise samme 3-5. 	Kuivatage õhu käes, soovitatavalt üle öö. Ärge pange konteinerit tagasi annustisse, kui see on veel märg. 

7. samm	8. samm
Kui annusti on kuiv, asetage esmalt tagasi huuliku kaitsekork, ja seejärel suruge konteiner õrnalt tagasi annustisse. 	Uuesti kontrollimiseks pihustage 2 testannust, loksutades inhalaatorit enne igat testpihustust. x2 kokku loksuta ja testpihusta