

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trimbow 87 microgram/5 microgram/9 microgram aërosol, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 87 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium (als 11 microgram glycopyrroniumbromide).

Elke afgepaste dosis (de dosis vanaf het doseerventiel) bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium (als 12,5 microgram glycopyrroniumbromide).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, oplossing (aerosol).

Kleurloze tot geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta-2-agonist of een combinatie van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist (voor effecten op het onder controle krijgen van de symptomen en het voorkomen van exacerbaties, zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is twee inhalaties van Trimbow tweemaal daags.

De maximumdosering is twee inhalaties van Trimbow tweemaal daags.

Bijzondere populaties

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere patiënten (65 jaar en ouder).

Nierfunctiestoornis

Trimbow kan worden gebruikt bij de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Gebruik van Trimbow bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen dat dialyse vereist, met name indien dit gepaard gaat met een significante daling van het lichaamsgewicht, mag alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen relevante gegevens over het gebruik van Trimbow bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis; het geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Trimbow bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) voor de indicatie van chronische obstructieve longziekte (COPD).

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op de juiste wijze wordt toegediend, dient een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënt het correcte gebruik van de inhalator te tonen en regelmatig te controleren dat de inhalatietechniek van de patiënt adequaat is. De patiënt dient te worden geadviseerd om de patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen zoals die in de bijsluiters staan.

De patiënten moeten na de inhalatie hun mond spoelen of gorgelen met water zonder het in te slikken of ze moeten hun tanden poetsen (zie rubriek 4.4 en 6.6).

De Trimbow-inhalator wordt geleverd met een dosisteller of een dosisindicator op de achterkant die aangeeft hoeveel doses er nog over zijn. Voor de spuitbussen met 60 en 120 doses zal telkens na activeren van de inhalator een dosis van de oplossing worden vrijgegeven en zal de teller 1 aftellen. Voor de spuitbus met 180 doses zal na activeren van de spuitbus een dosis van de oplossing worden vrijgegeven en zal de teller enigszins draaien en het aantal resterende doses worden aangegeven in stappen van 20 doseringen.

Patiënten dienen te worden aangeraden de inhalator niet te laten vallen, omdat hierdoor de teller kan aftellen.

Voor instructies over het gebruik, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet voor acuut gebruik

Trimbow is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episodes van bronchospasme en evenmin voor behandeling van een acute exacerbatie van COPD (d.w.z. als noodmedicatie).

Overgevoeligheid

Er zijn acute overgevoeligheidsreacties gemeld na toediening van Trimbow. Indien symptomen doen vermoeden dat zich allergische reacties voordoen, met name angio-oedeem (waaronder problemen met ademen of slikken, zwelling van tong, lippen en gezicht), urticaria of huiduitslag, moet Trimbow onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Paradoxale bronchospasmen

Er kunnen paradoxale bronchospasmen optreden met een onmiddellijke toename van piepen en kortademigheid na de toediening. Dit dient direct te worden behandeld met een snelwerkende inhaleerbare bronchusverwijder (noodmedicatie). Er moet onmiddellijk met Trimbow worden gestopt, de patiënt moet worden beoordeeld en indien nodig moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

Verergering van de ziekte

Aanbevolen wordt om de behandeling met Trimbow niet abrupt te staken. Indien patiënten de behandeling niet effectief vinden, dienen ze met de behandeling door te gaan maar medisch advies te vragen. Toenemend gebruik van snelwerkende bronchusverwijders duidt op een achteruitgang van de onderliggende aandoening en vraagt om een herbeoordeling van de behandeling. Plotselinge en progressieve verslechtering van de symptomen van COPD kunnen levensbedreigend zijn en de patiënt dient dan dringend een medische beoordeling te ondergaan.

Cardiovasculaire effecten

Trimbow dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartritmestoornissen, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyarritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (met name acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (met name arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma. Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten die verlenging van het QTc-interval hebben of dit vermoedelijk hebben, (QTc > 450 milliseconden voor mannen of > 470 milliseconden voor vrouwen), hetzij congenitaal hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen, omdat die patiënten werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Trimbow.

Indien anesthesie met gehalogeneerde anesthetica wordt gepland, dient te worden gewaarborgd dat Trimbow niet wordt toegediend gedurende ten minste 12 uur voor aanvang van de anesthesie, vanwege het risico op cardiale aritmieën.

Voorzichtigheid is tevens vereist wanneer Trimbow wordt gebruikt door patiënten met thyreotoxicose, diabetes mellitus, feochromocytoom en onbehandelde hypokaliëmie.

Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroiden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïddosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle onderzoeken.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroidproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage *body mass index* (BMI) en ernstig COPD.

Effecten van systemische corticosteroiden

Systemische effecten kunnen met elke inhalatiecorticosteroïde optreden, met name indien gedurende lange tijd hoge doses worden voorgeschreven. De dagelijkse dosis Trimbow komt overeen met een middelmatige dosis inhalatiecorticosteroïde. De kans dat deze effecten optreden, is met inhalatiecorticosteroïden veel minder groot dan met orale corticosteroiden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer: het syndroom van Cushing, gezichtskenmerken van het syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeiretardatie, vermindering van de botmineraaldichtheid, cataract en glaucoom en, minder vaak, een reeks van psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig opnieuw wordt beoordeeld.

Trimbow dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel- en virusinfecties van de luchtwegen.

Hypokaliëmie

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een bèta-2-agonist. Dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is met name geboden bij ernstige COPD, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5).

Bovendien is voorzichtigheid geboden wanneer meerdere snelwerkende bronchusverwijders worden gebruikt. Aanbevolen wordt dat in zulke situaties de kaliumgehalten in serum worden gecontroleerd.

Hyperglykemie

De inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosegehalten veroorzaken. Daarom moet tijdens behandeling de bloedglucose worden gecontroleerd met inachtneming van vastgelegde richtlijnen voor patiënten met diabetes.

Anticholinerg effect

Glycopyrronium moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van acute nauwehoekglaucoom, dat het gebruik van Trimbow moet worden gestaakt en dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zich een van deze klachten of symptomen ontwikkelt.

Bovendien wordt, vanwege het anticholinerge effect van glycopyrronium, de langdurige gelijktijdige toediening van Trimbow met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, waaronder patiënten met nierfalen dat dialyse vereist, met name indien dit gepaard gaat met een significante daling van het lichaamsgewicht, mag Trimbow alleen worden gebruikt indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag Trimbow alleen worden gebruikt indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

Gebruik met een voorzetkamer

Farmacokinetische gegevens over een eenmalige dosis (zie rubriek 5.2) hebben aangetoond dat in vergelijking met routinematig gebruik zonder voorzetkamer als hulpmiddel het gebruik van Trimbow met de AeroChamber Plus-voorzetkamer als hulpmiddel leidde tot een toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{0-t}) aan glycopyrronium. Beschikbare veiligheidsgegevens van klinische onderzoeken op lange termijn hebben echter geen belangrijke zorgen over de veiligheid opgeroepen (zie rubriek 5.1).

Preventie van orofaryngeale infecties

Om het risico op orofaryngeale candida-infectie tot een minimum te beperken, moeten patiënten worden geadviseerd om na inhalatie van de voorgeschreven dosis de mond te spoelen of te gorgelen met water zonder het in te slikken of om de tanden te poetsen.

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroiden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR) die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroiden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Aangezien glycopyrronium hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kunnen zich geneesmiddelinteracties voordoen met geneesmiddelen die invloed hebben op de uitscheidingsmechanismen van de nieren (zie rubriek 5.2). Het remmende effect van organische kationtransporteiwitten (met gebruikmaking van cimetidine als “probe”-remmer van de transporteiwitten OCT2 en MATE1) in de nieren op dispositie van geïnhaled glycopyrronium duidde op een beperkte toename van zijn totale systemische blootstelling (AUC_{0-t}) met 16% en een lichte afname in renale klaring met 20% vanwege gelijktijdige toediening van cimetidine.

Beclometason is minder afhankelijk van het CYP3A-metabolisme dan sommige andere corticosteroiden, en in het algemeen zijn interacties onwaarschijnlijk; de mogelijkheid van systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, cobicistat) kan echter niet worden uitgesloten en derhalve worden voorzichtigheid en passende controle geadviseerd bij het gebruik van dergelijke geneesmiddelen.

Farmacodynamische interacties

Gerelateerd aan formoterol

Niet-cardioselectieve bètablokkers (waaronder oogdruppels) moeten worden vermeden bij patiënten die formoterol voor inhalatie gebruiken. Als ze om dwingende redenen worden toegediend, zal het effect van formoterol afnemen of verdwijnen.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen kan potentieel aanvullende effecten hebben; daarom is voorzichtigheid vereist wanneer andere bèta-adrenerge geneesmiddelen gelijktijdig met formoterol worden voorgeschreven.

Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan leiden tot een verlengd QT-interval en tot een toename van het risico op ventriculaire aritmieën. Bovendien kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol leiden tot verminderde tolerantie van het hart met betrekking tot bèta-2-sympathicomimetica.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kan een versterkende werking hebben op hypertensieve reacties.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdige anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen krijgen.

Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan een versterkende werking hebben op het hypokaliëmische effect van bèta-2-agonisten (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de dispositie verhogen met betrekking tot aritmieën bij patiënten die worden behandeld met digitalisglycosiden.

Gerelateerd aan glycopyrronium

De langdurige gelijktijdige toediening van Trimbrow met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Hulpstoffen

Trimbrow bevat een kleine hoeveelheid ethanol. Er bestaat een theoretische kans op interactie bij bijzonder gevoelige patiënten die disulfiram of metronidazol gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met of bewijs van veiligheidskwesties met betrekking tot het gebruik van het drijfgas norfluraan (HFA134a) tijdens de zwangerschap of borstvoeding bij de mens. Onderzoeken naar het effect van HFA134a op de voortplantingsfunctie en de embryofetale ontwikkeling bij dieren duiden echter niet op klinisch relevante nadelige effecten.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Trimbrow bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van glucocorticoïde middelen is bekend dat ze effecten veroorzaken in de vroege fase van de zwangerschap, terwijl bèta-2-sympathicomimetica, zoals formoterol tocolytische effecten hebben. Uit voorzorg heeft het daarom de voorkeur het gebruik van Trimbrow te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de baring.

Trimbrow mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Zuigelingen en pasgeborenen van moeders die aanzienlijke doses Trimbrow krijgen, moeten worden opgevolgd voor bijniersuppressie.

Borstvoeding

Er zijn geen relevante klinische gegevens over het gebruik van Trimbrow tijdens de borstvoeding bij de mens.

Glucocorticoïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is redelijk te veronderstellen dat beclometasondipropionaat en zijn metabolieten ook worden uitgescheiden in de moedermelk.

Het is niet bekend of formoterol of glycopyrronium (met inbegrip van hun metabolieten) in de moedermelk terechtkomen, maar ze zijn gedetecteerd in de melk van zogende dieren.

Anticholinergica, zoals glycopyrronium, kunnen borstvoeding onderdrukken.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Trimbrow moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd met Trimbrow met betrekking tot de veiligheid op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek is verminderde vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trimbow heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen met Trimbow waren orale candidiasis (dat zich voordeed bij 0,8% van de blootgestelde proefpersonen), dat doorgaans in verband wordt gebracht met inhalatiecorticosteroïden; spierspasmen (0,4%), die kunnen worden toegeschreven aan de langwerkende bèta-2-agonist; een droge mond (0,4%), dat een typisch anticholinerg effect is.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Het klinische ontwikkelingsprogramma van Trimbow werd uitgevoerd bij patiënten met matige, ernstige of zeer ernstige COPD. In totaal werden 3.346 patiënten behandeld met 87 microgram/5 microgram/9 microgram beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium bij het beoogde doseringsschema (twee inhalaties tweemaal daags) in onderzoeken met meervoudige doses. De frequentie van de bijwerkingen wordt volgens afspraak als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie (bij COPD-patiënten), faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie ¹ , nasofaryngitis ¹	Vaak
	Griep ¹ , orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, slokdarmcandidiasis ¹ , sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastro-enteritis ¹ , vulvovaginale candidiasis ¹	Soms
	Infectie van onderste luchtwegen (door schimmels)	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie ¹	Soms
	Trombocytopenie ¹	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Dermatitis allergisch ¹	Soms
	Overgevoeligheidsreacties, waaronder erytheem, oedeem van lippen, gezicht, ogen, en farynx	Zelden
Endocriene aandoeningen	Bijniersuppressie ¹	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, hyperglykemie	Soms
	Verminderde eetlust	Zelden
Psychische stoornissen	Rusteloosheid ¹	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit ¹ , slaapstoornissen ¹ , angst, depressie ¹ , agressie ¹ , gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) ¹	Frequentie niet bekend
	Insomnia	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Tremor, duizeligheid, dysgeusie ¹ , hypo-esthesie ¹	Soms
	Hypersomnie	Zelden
Oogaandoeningen	Wazig zien ¹ (zie ook rubriek 4.4)	Frequentie niet bekend
	Glaucoom ¹ , cataract ¹	Zeer zelden

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Salpingitis ¹ (tuba auditiva)	Soms
Hartaandoeningen	Atriumfibrillatie, electrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyritmie ¹ , hartkloppingen	Soms
	Angina pectoris (stabiel ¹ en onstabiel), ventriculaire extrasystolen ¹ , nodaal ritme, sinusbradycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hyperemie ¹ , overmatig blozen ¹ , hypertensie	Soms
	Extravasatie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie	Vaak
	Hoesten, productieve hoest ¹ , keelirritatie, bloedneus ¹	Soms
	Paradoxaal bronchospasme ¹ , orofaryngeale pijn, faryngeaal erytheem, faryngitis, droge keel	Zelden
	Dyspneu ¹	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree ¹ , droge mond, dysfagie ¹ , nausea, dyspepsie ¹ , branderig gevoel van de lippen ¹ , tandcariës ¹ , stomatitis (aphthosa)	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag ¹ , urticaria ¹ , pruritus, hyperhidrose ¹	Soms
	Angio-oedeem ¹	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spier spasmen, myalgie, pijn in extremiteit ¹ , skeletspierstelselborstpijn ¹	Soms
	Groei vertraging ¹	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, urineretentie, nefritis ¹	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹	Soms
	Asthenie	Zelden
	Oedeem perifeer ¹	Zeer zelden
Onderzoeken	C-reactief proteïne verhoogd ¹ , bloedplaatjstelling verhoogd ¹ , vrije vetzuren verhoogd ¹ , bloedinsuline verhoogd ¹ , bloedketonlichaam verhoogd ¹ , cortisol verlaagd ¹	Soms
	Bloeddruk verhoogd ¹ , bloeddruk verlaagd ¹	Zelden
	Botdichtheid verlaagd ¹	Zeer zelden

¹ Bijwerkingen gemeld in de SPC van ten minste een van de afzonderlijke componenten, maar niet waargenomen als bijwerkingen in de klinische ontwikkeling van Trimbow

Van de waargenomen bijwerkingen treden de volgende doorgaans op bij:

Beclometasondipropionaat: pneumonie, orale schimmelinfecties, infectie van de onderste luchtwegen door schimmels, dysfonie, keelirritatie, hyperglykemie, psychische stoornissen, cortisol verlaagd, wazig zien.

Formoterol: hypokaliëmie, hyperglykemie, tremor, hartkloppingen, spier spasmen, electrocardiogram QT verlengd, bloeddruk verhoogd, bloeddruk verlaagd, atriumfibrillatie, tachycardie, tachyritmie, angina pectoris (stabiel en instabiel), ventriculaire extrasystolen, nodaal ritme.

Glycopyrronium: glaucoom, atriumfibrillatie, tachycardie, hartkloppingen, een droge mond, tandcariës, dysurie, urineretentie, urineweginfectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering van Trimbow kan klachten en symptomen veroorzaken die het gevolg zijn van de werking van de afzonderlijke componenten, waaronder degene die worden waargenomen bij overdosering van andere bèta-2-agonisten of anticholinergica en overeenstemmen met de bekende effecten van de klasse van inhalatiecorticosteroiden (zie rubriek 4.4). Indien overdosering voorkomt, moeten de symptomen van de patiënt worden behandeld en zo nodig worden opgevolgd met passende controle.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met anticholinergica, waaronder tripeltherapie met corticosteroiden. ATC-code: R03AL09.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Trimbow bevat beclometasondipropionaat, formoterol en glycopyrronium in een formulering van een oplossing die een aërosol met extrafijne deeltjes oplevert met een gemiddelde *mass median aerodynamic diameter* (MMAD) van ongeveer 1,1 micrometer en gelijktijdige afgifte van de drie componenten. De aërosoldeeltjes van Trimbow zijn gemiddeld veel kleiner dan de deeltjes die worden afgegeven bij niet-extrafijne formuleringen. Voor beclometasondipropionaat leidt dit tot een sterker effect dan bij formuleringen met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram extrafijn beclometasondipropionaat in Trimbow komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering).

Beclometasondipropionaat

Beclometasondipropionaat gegeven als inhalatie bij de aanbevolen doses heeft een ontstekingsremmende glucocorticoïde werking in de longen. Glucocorticoïden worden veelvuldig gebruikt voor de onderdrukking van een ontsteking bij chronische ontstekingsziekten van de luchtwegen, zoals COPD. Hun werking wordt gemedieerd door de binding aan glucocorticoïde receptoren in het cytoplasma, resulterend in de verhoogde transcriptie van genen die coderen voor anti-inflammatoire proteïnen.

Formoterol

Formoterol is een selectieve bèta-2-adrenerge agonist die de gladde spieren van de bronchiën ontspant bij patiënten met een omkeerbare obstructie van de luchtwegen. Het bronchodilaterende effect treedt snel in, binnen 1-3 minuten na inhalatie en duurt 12 uur na een enkelvoudige dosis.

Glycopyrronium

Glycopyrronium is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) met hoge affiniteit die wordt gebruikt voor inhalatie als luchtwegverwijdende behandeling voor COPD. Glycopyrronium oefent een werking uit door de bronchoconstrictieve werking van acetylcholine op de gladde spiercellen van de luchtwegen te blokkeren, waardoor de luchtwegen verwijden. Glycopyrroniumbromide is een muscarinereceptorantagonist met hoge affiniteit met een selectiviteit die meer dan het 4-voud is van de humane M3-receptoren ten opzichte van de humane M2-receptor, zoals is bewezen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma voor COPD bestond uit twee 52 weken durende onderzoeken met actieve controle. Het TRILOGY-onderzoek vergeleek Trimbow met een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol twee inhalaties tweemaal daags (1.368 gerandomiseerde patiënten). Het TRINITY-onderzoek vergeleek Trimbow met 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags; bovendien werden effecten vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol twee inhalaties tweemaal daags plus 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (2.691 gerandomiseerde patiënten). Beide onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met een klinische diagnose van COPD met ernstige tot zeer ernstige luchtstroombeperking (FEV₁ minder dan 50% voorspeld), waarbij de symptomen werden geëvalueerd als een score van 10 of meer op de *COPD Assessment Test* (CAT-score) en met ten minste één exacerbatie van COPD in het voorafgaande jaar. In beide onderzoeken gebruikte ongeveer 20% van de patiënten de AeroChamber Plus-voorzetkamer.

Daarnaast werden twee fase IIIb-onderzoeken uitgevoerd ter ondersteuning van de klinische werkzaamheid en veiligheid van Trimbow. TRISTAR was een 26 weken durend *open-label* onderzoek met actieve controle, waarin Trimbow werd vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van fluticason/vilanterol 92/22 microgram inhalatiepoeder, één inhalatie eenmaal daags plus tiotropium 18 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.157 gerandomiseerde patiënten). TRIBUTE was een 52 weken durend onderzoek met actieve controle, waarin Trimbow werd vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol/glycopyrronium 85/43 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.532 gerandomiseerde patiënten). Beide onderzoeken werden uitgevoerd met een vergelijkbare populatie van COPD-patiënten als bij de onderzoeken TRILOGY en TRINITY.

Daling van exacerbaties van COPD

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verlaagde Trimbow de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 23% (frequentie: 0,41 *versus* 0,53 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,005$). Vergeleken met tiotropium verlaagde Trimbow de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 20% (frequentie: 0,46 *versus* 0,57 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,003$). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verlaagde Trimbow de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 15% (frequentie: 0,50 *versus* 0,59 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,043$). Vergeleken met tiotropium verlaagde Trimbow ook de frequentie van ernstige exacerbaties (d.w.z. exclusief matige exacerbaties) met 32% (frequentie: 0,067 *versus* 0,098 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,017$). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer Trimbow werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (frequentie van matige/ernstige exacerbaties: 0,46 *versus* 0,45 voorvallen per patiënt/jaar).

Vergeleken met zowel een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol als met tiotropium leidde Trimbow bovendien tot een significant langere tijd tot de eerste exacerbatie (hazard ratio respectievelijk 0,80 en 0,84; respectievelijk $p = 0,020$ en $0,015$), zonder enig verschil tussen Trimbow en de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (hazard ratio 1,06).

Effecten op de longfunctie

FEV₁ vóór de dosis

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde Trimbow de FEV₁ vóór de dosis met 81 ml na een behandeling van 26 weken en met 63 ml na een behandeling van 52 weken. Vergeleken met tiotropium verbeterde Trimbow de FEV₁ vóór de dosis met 51 ml na een behandeling van 26 weken en met 61 ml na een behandeling van 52 weken. Deze verbeteringen waren statistisch significant ($p < 0,001$). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verbeterde Trimbow de gemiddelde FEV₁ vóór de dosis over de

behandelingsperiode van 52 weken met 22 ml ($p = 0,018$). Vergelijkbare verbeteringen werden waargenomen op week 26 en 52, hoewel deze niet statistisch significant waren.

Er werden geen verschillen waargenomen wanneer Trimbow werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (verschil van 3 ml in FEV₁ vóór de dosis na een behandeling van 52 weken).

FEV₁ 2 uur na de dosis

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde Trimbow de FEV₁ significant 2 uur na de dosis met 117 ml na een behandeling van 26 weken en met 103 ml na een behandeling van 52 weken ($p < 0,001$). Dit eindpunt werd alleen gemeten in het TRILOGY-onderzoek.

Inspiratoire longcapaciteit (IC)

Vergeleken met tiotropium verbeterde Trimbow de IC significant met 39 ml ($p = 0,025$) en 60 ml ($p = 0,001$) na een behandeling van respectievelijk 26 en 52 weken. Vergelijkbare effecten werden waargenomen wanneer Trimbow werd vergeleken met de vrije tripeltherapie. Dit eindpunt werd alleen gemeten in het TRINITY-onderzoek.

Symptomatische uitkomsten

Trimbow verbeterde dyspneu significant (gemeten als de *Transition Dyspnoea Index*, TDI - focale score) na een behandeling van 26 weken ten opzichte van de uitgangsscore (met 1,71 eenheden; $p < 0,001$), maar het aangepaste gemiddelde verschil *versus* een vaste combinatie van

beclometasondipropionaat en formoterol was niet statistisch significant (0,21 eenheden; $p = 0,160$). Uit een responderanalyse bleek dat een significant groter percentage patiënten een klinisch significante verbetering vertoonde (focale score groter dan of gelijk aan 1) na 26 weken met Trimbow ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol (57,4% *versus* 51,8%; $p = 0,027$). TDI werd alleen gemeten in het TRILOGY-onderzoek.

Trimbow was bovendien statistisch significant superieur ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, ten opzichte van tiotropium, en ten opzichte van een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium met betrekking tot een verbetering in de kwaliteit van leven (gemeten aan de hand van de *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ - totale score). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer Trimbow werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie fluticason en vilanterol plus tiotropium.

Uit een responderanalyse bleek dat een significant groter percentage patiënten een klinisch significante verbetering vertoonde (daling ten opzichte van de uitgangsscore met meer dan of gelijk aan 4) na 26 en 52 weken met Trimbow ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en ten opzichte van tiotropium.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trimbow in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gerelateerd aan Trimbow

De systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat, formoterol en glycopyrronium is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen. Het onderzoek vergeleek gegevens verkregen na een behandeling met een enkele dosis Trimbow (4 inhalaties van 100/6/25 microgram, een niet in de handel verkrijgbare formulering die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatte) of een enkele dosis van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat/formoterol (4 inhalaties van 100/6 microgram) plus glycopyrronium (4 inhalaties van 25 microgram). De maximale plasmaconcentratie en systemische blootstelling van de belangrijkste actieve metabooliet van beclometasondipropionaat (beclometason-17-monopropionaat) en formoterol waren vergelijkbaar na toediening van de vaste of vrije combinatie. Voor glycopyrronium

was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na toediening van de vaste of vrije combinatie, terwijl de systemische blootstelling enigszins hoger was na toediening van Trimbow dan met de vrije combinatie. Het was ook een onderzoek naar de potentiële farmacokinetische interactie tussen de actieve componenten van Trimbow aan de hand van een vergelijking van de farmacokinetische gegevens verkregen na een enkele dosis van de vrije combinatie of na een enkele dosis van de afzonderlijke componenten beclometasondipropionaat/formoterol of glycopyrronium. Er was geen duidelijk bewijs van farmacokinetische interactie, hoewel met de vrije combinatie formoterol- en glycopyrroniumgehalten werd aangetoond dat deze tijdelijk enigszins hoger waren net na toediening in vergelijking met de afzonderlijke componenten. Vermeld dient te worden dat de enkelvoudige component glycopyrronium, in de formulering van een aërosol, die in de farmacokinetische onderzoeken werd gebruikt, niet in de handel verkrijgbaar is.

Een vergelijking tussen de onderzoeken toonde aan dat de farmacokinetiek van beclometason-17-monopropionaat, formoterol en glycopyrronium vergelijkbaar is tussen COPD-patiënten en gezonde proefpersonen.

Effect van een voorzetkamer

Het gebruik van Trimbow met de AeroChamber Plus-voorzetkamer bij COPD-patiënten verhoogde de afgifte van beclometason-17-monopropionaat, formoterol en glycopyrronium in de longen (de maximale plasmaconcentratie steeg met respectievelijk 15%, 58% en 60%). De totale systemische blootstelling (zoals gemeten met AUC_{0-t}) was enigszins verlaagd voor beclometason-17-monopropionaat (met 37%) en formoterol (met 24%), terwijl die verhoogd was voor glycopyrronium (met 45%). Zie ook rubriek 4.4.

Effect van een nierfunctiestoornis

Systemische blootstelling (AUC_{0-t}) aan beclometasondipropionaat, aan zijn metaboliet beclometason-17-monopropionaat en aan formoterol werd niet beïnvloed door een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis. Voor glycopyrronium was er geen invloed bij proefpersonen met een lichte en matige nierfunctiestoornis. Een stijging in totale systemische blootstelling tot het 2,5-voudige werd echter waargenomen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 30 ml/min/1,73 m²), als gevolg van een significante daling van de hoeveelheid die wordt uitgescheiden in urine (een daling met ongeveer 90% van de renale klaring van glycopyrronium). Simulaties die zijn uitgevoerd met een farmacokinetisch model toonden aan dat, zelfs bij extreme waarden van covariabelen (lichaamsgewicht minder dan 40 kg en gelijktijdige glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 27 ml/min/1,73 m²), blootstelling aan de werkzame stoffen van Trimbow binnen ongeveer het 2,5-voudige bereik blijft vergeleken met de blootstelling in een typische patiënt met mediane waarden van covariabelen.

Gerelateerd aan beclometasondipropionaat

Beclometasondipropionaat is een prodrug met zwakke bindingsaffiniteit voor glucocorticoïdenreceptoren die wordt gehydrolyseerd via esterase-enzymen aan een actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat, die een krachtigere topische activiteit tegen ontstekingen bezit in vergelijking met de prodrug beclometasondipropionaat.

Absorptie, distributie en biotransformatie

Beclometasondipropionaat voor inhalatie wordt snel geabsorbeerd via de longen; voorafgaand aan absorptie is er een uitgebreide conversie tot beclometason-17-monopropionaat via esterase-enzymen die in de meeste weefsels worden aangetroffen. De systemische beschikbaarheid van de actieve metaboliet is afkomstig van absorptie van de geïnhaleerde dosis via de longen (36%) en ingeslikte dosis via het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van het doorgeslikte beclometasondipropionaat is verwaarloosbaar; presystemische conversie tot beclometason-17-monopropionaat leidt er echter toe dat 41% van de dosis wordt geabsorbeerd als de actieve metaboliet. Er is een nagenoeg lineaire toename in systemische blootstelling bij toename van de geïnhaleerde dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na inhalatie is ongeveer 2% en 62% van de nominale dosis voor respectievelijk ongewijzigd beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat. Na intraveneuze dosering wordt de dispositie van beclometasondipropionaat en

zijn actieve metaboliet gekenmerkt door hoge plasmaklaring (respectievelijk 150 en 120 l/u), met een klein distributievolume bij *steady state* voor beclometasondipropionaat (20 l) en een grotere weefsel distributie voor zijn actieve metaboliet (424 l). Binding aan plasma-eiwit is matig hoog.

Eliminatie

Excretie via feces is de belangrijkste eliminatieroute van beclometasondipropionaat als polaire metabolieten. De renale uitscheiding van beclometasondipropionaat en zijn metabolieten is verwaarloosbaar. De terminale eliminatiehalfwaardetijden bedragen 0,5 uur en 2,7 uur voor respectievelijk beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat bij patiënten met een leverfunctiestoornis is niet onderzocht, maar aangezien beclometasondipropionaat een zeer snel metabolisme ondergaat via esterase-enzymen die aanwezig zijn in vocht in de darmen, serum, longen en lever en zo de meer polaire producten beclometason-21-monopropionaat, beclometason-17-monopropionaat en beclometason vormen, wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis leidt tot een gewijzigde farmacokinetiek en een gewijzigd veiligheidsprofiel van beclometasondipropionaat.

Gerelateerd aan formoterol

Absorptie en distributie

Na inhalatie wordt formoterol geabsorbeerd uit zowel de longen als het maag-darmkanaal. De fractie van een geïnhaleerde dosis die is doorgeslikt na toediening met een inhalator met afgestelde dosis kan variëren tussen 60% en 90%. Ten minste 65% van de fractie die is doorgeslikt, wordt uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties van de ongewijzigde werkzame stof vinden binnen 0,5 tot 1 uur na orale toediening plaats. Binding van formoterol aan plasma-eiwit bedraagt 61-64%, waarbij 34% aan albumine wordt gebonden. Er was geen verzadiging van binding in het concentratiebereik dat met therapeutische doses wordt bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd vastgesteld na orale toediening bedraagt 2-3 uur. Absorptie van formoterol is lineair na inhalatie van 12 tot 96 microgram formoterol.

Biotransformatie

Formoterol wordt in grote mate gemetaboliseerd en de belangrijkste route houdt directe conjugatie in bij de fenolhydroxylgroep. Glucuronidezuurconjugaat is niet actief. De tweede belangrijkste route houdt O-demethylering in, waarna conjugatie plaatsvindt bij de fenol 2'-hydroxylgroep. De cytochrom-P450-iso-enzymen CYP2D6, CYP2C19 en CYP2C9 spelen een rol bij de O-demethylering van formoterol. De lever lijkt de belangrijkste plaats te zijn voor metabolisatie. Formoterol heeft geen remmende werking op CYP450-enzymen bij therapeutisch relevante concentraties.

Eliminatie

De cumulatieve uitscheiding van formoterol in urine na een enkele inhalatie van een droogpoeder inhalator steeg evenredig in het dosisbereik van 12-96 microgram. Gemiddeld werd 8% en 25% van de dosis uitgescheiden als respectievelijk ongewijzigd en totaal formoterol. Op basis van plasmaconcentraties, gemeten na inhalatie van een enkele dosis van 120 microgram door 12 gezonde proefpersonen, werd vastgesteld dat de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd 10 uur bedroeg. De (R,R)- en (S,S)-enantiomeren namen ongeveer respectievelijk 40% en 60% van ongewijzigde werkzame stof, uitgescheiden in de urine, voor hun rekening. De relatieve hoeveelheid van de twee enantiomeren bleef constant over het onderzochte dosisbereik en er was geen bewijs van relatieve accumulatie van één enantiomeer ten opzichte van de andere na herhaalde toediening. Na orale toediening (40 tot 80 microgram) werd bij gezonde proefpersonen 6% tot 10% van de dosis in urine herwonnen als ongewijzigde werkzame stof; tot 8% van de dosis werd herwonnen als glucuronide. In totaal wordt 67% van een orale dosis formoterol in de urine uitgescheiden (voornamelijk als metabolieten) en de rest in de feces. De renale klaring van formoterol bedraagt 150 ml/min.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van formoterol is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis; aangezien formoterol voornamelijk via het metabolisme van de lever wordt uitgescheiden, kan echter een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Gerelateerd aan glycopyrronium

Absorptie en distributie

Glycopyrronium heeft een quaternaire ammoniumstructuur die zijn passage door biologische membranen beperkt en voor een langzame, variabele en onvolledige absorptie uit het maag-darmkanaal zorgt. Na inhalatie van glycopyrronium bedroeg de biologische beschikbaarheid in de longen 10,5% (met inname van actieve kool), terwijl de absolute biologische beschikbaarheid 12,8% bedroeg (zonder inname van actieve kool), hetgeen de beperkte absorptie uit het maag-darmkanaal bevestigt en hetgeen erop duidt dat meer dan 80% van de systemische blootstelling aan glycopyrronium afkomstig was van absorptie in de longen. Na herhaalde inhalatie van tweemaaldaagse doses die varieerden van 12,5 tot 50 microgram via een aërosol bij COPD-patiënten, vertoonde glycopyrronium een lineaire farmacokinetiek met weinig systemische accumulatie bij *steady state* (mediane accumulatieverhouding 2,2-2,5).

Het klaarblijkelijke distributievolume (V_z) van geïnhaled glycopyrronium was toegenomen in vergelijking met intraveneuze infusie (6.420 l *versus* 323 l), hetgeen de langzamere eliminatie na inhalatie weergeeft.

Biotransformatie

Het metabole patroon van glycopyrronium *in vitro* (levermicrosomen en hepatocyten bij mensen, honden, ratten, muizen en konijnen) was vergelijkbaar bij de verschillende species; de belangrijkste metabole reactie was de hydroxylering op de fenyl- of ciclopentylringen. CYP2D6 bleek het enige enzym te zijn dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van glycopyrronium.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium bij gezonde vrijwilligers bedroeg ongeveer 6 uur na i.v. injectie, terwijl die na inhalatie bij COPD-patiënten varieerde van 5 tot 12 uur bij *steady state*. Na een enkele intraveneuze injectie met glycopyrronium werd 40% van de dosis binnen 24 uur uitgescheiden in de urine. Bij COPD-patiënten die herhaalde tweemaaldaagse toedieningen kregen met geïnhaled glycopyrronium varieerde de fractie van de dosis die in urine werd uitgescheiden van 13,0% tot 14,5% bij *steady state*. De gemiddelde renale klaring was vergelijkbaar over de diverse geteste doses alsook na een enkele en herhaalde inhalatie (bereik 281-396 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Veiligheidsfarmacologie

In een inhalatieonderzoek bij met telemetrie gemeten honden, was het cardiovasculaire systeem een belangrijk doelsysteem voor acute effecten van Trimbrow (stijging van de hartslag, daling van de bloeddruk, veranderingen in ECG bij hogere doses), effecten die waarschijnlijk voornamelijk verband hielden met de bèta-2-adrenerge activiteit van formoterol en de antimuscarine activiteit van glycopyrronium. Er was geen bewijs voor overmatig aanvullende effecten van de tripeltherapie in vergelijking met de afzonderlijke componenten.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken met herhaalde inhalatiedosering met Trimbrow bij ratten en honden die maximaal 13 weken duurden, hielden de belangrijkste waargenomen veranderingen verband met effecten op het immuunsysteem (waarschijnlijk vanwege systemische, corticosteroïde effecten van beclometasondipropionaat en zijn actieve metabooliet beclometason-17-monopropionaat) en op het

cardiovasculaire systeem (waarschijnlijk in verband met de bèta-2-adrenerge activiteit van formoterol en de antimuscarine activiteit van glycopyrronium). Het toxicologische profiel van de tripeltherapie was een weerspiegeling van de afzonderlijke werkzame componenten zonder relevante toename van toxiciteit en zonder onverwachte bevindingen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Beclometasondipropionaat/beclometason-17-monopropionaat werd verantwoordelijk gehouden voor effecten van reproductietoxiciteit bij ratten, zoals daling van het bevruchtingspercentage, vruchtbaarheidsindex, vroege ontwikkelingsparameters van het embryo (verlies van implantatie), vertraging in ossificatie en toegenomen incidentie van viscerale variaties, terwijl tocolytische en antimuscarine effecten die werden toegeschreven aan de bèta-2-adrenerge activiteit van formoterol en de antimuscarine activiteit van glycopyrronium, invloed hadden op drachtige ratten in de late fase van de dracht en/of de vroege fase van zogen, hetgeen leidde tot verlies van jongen.

Genotoxiciteit

Genotoxiciteit van Trimbow is niet geëvalueerd, hoewel de afzonderlijke werkzame componenten geen genotoxische activiteit vertoonden in de conventionele testsystemen.

Carcinogeniciteit

Onderzoek op het gebied van carcinogeniciteit is niet uitgevoerd met Trimbow. In een inhalatieonderzoek van 104 weken naar de carcinogeniciteit bij ratten en een oraal onderzoek van 26 weken naar de carcinogeniciteit bij transgene Tg.rasH2-muizen vertoonde glycopyrroniumbromide geen carcinogeen potentieel en gepubliceerde gegevens met betrekking tot onderzoeken op lange termijn die zijn uitgevoerd met beclometasondipropionaat en formoterolfumaraat bij ratten duiden niet op een klinisch relevant carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrije ethanol
Zoutzuur
Norfluraan (drijfgas)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Spuitbus met 60 doses: 21 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 2 maanden bij 25°C. Na uitlevering mag het geneesmiddel gedurende maximaal 2 maanden bij een temperatuur van maximaal 25°C worden bewaard. De gebruiker is verantwoordelijk voor enige andere bewaarduur en -condities bij gebruik.

Spuitbus met 120 en 180 doses: 22 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 4 maanden bij 25°C. Na uitlevering mag het geneesmiddel gedurende maximaal 4 maanden bij een temperatuur van maximaal 25°C worden bewaard. De gebruiker is verantwoordelijk voor enige andere bewaarduur en -condities bij gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór uitlevering:

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.

De spuitbus niet doorboren.

Voor de bewaarcondities bij gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Spuitbus (met aluminium coating) met een doseerventiel. De spuitbus wordt in een inhalator van polypropyleen geplaatst die voorzien is van een mondstuk en een dosisteller (60 doses of 120 doses per spuitbus) of een dosisindicator (180 doses per spuitbus), en wordt geleverd met een dop van polypropyleen voor het mondstuk.

Verpakkingsgrootten van 1 bus met 60, 120 of 180 doses en meervoudige verpakkingen van 2 of 3 bussen met elk 120 doses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor apothekers:

Vermeld de datum van uitlevering aan de patiënt op de verpakking.

Gebruiksaanwijzing

Testen van de inhalator

Voordat de inhalator de eerste keer wordt gebruikt, dient de patiënt één dosis in de lucht te spuiten om te controleren of de inhalator correct werkt (primen). Voordat de spuitbussen met 60, 120 of 180 doses worden geprimed, moet de teller/indicator respectievelijk 61, 121 of 180 aangeven. Na het primen moet de teller/indicator 60, 120 of 180 aangeven.

Gebruik van de inhalator

De patiënten dienen rechtop te staan of rechtop te zitten bij het inademen vanuit hun inhalator. De stappen hieronder moeten worden gevolgd. **BELANGRIJK:** De stappen 2 tot 5 mogen niet te snel worden uitgevoerd:

1. Patiënten dienen de beschermdop van het mondstuk te verwijderen en te controleren of het mondstuk schoon is en vrij van stof en vuil en andere vreemde voorwerpen.
2. Patiënten dienen zo langzaam en diep mogelijk als comfortabel voor hen is uit te ademen om hun longen leeg te maken.
3. Patiënten dienen de inhalator verticaal te houden met het frame van de inhalator boven en het mondstuk onder en dienen het mondstuk tussen de tanden te plaatsen zonder erop te bijten. Vervolgens dienen ze de lippen rond het mondstuk te plaatsen, met de tong er plat onder.
4. Patiënten dienen tegelijkertijd langzaam en diep door de mond in te ademen totdat de longen gevuld zijn met lucht (dit duurt ongeveer 4-5 seconden). Onmiddellijk nadat de patiënten zijn begonnen met inademen, dienen ze stevig op de bovenkant van de inhalator te drukken om één dosis af te geven.

5. Patiënten dienen vervolgens de adem zo lang mogelijk in te houden, daarna de inhalator uit de mond te nemen en langzaam uit te ademen. Patiënten dienen niet in de inhalator uit te ademen.
6. Patiënten dienen vervolgens de dosisteller of de dosisindicator te controleren om zeker te zijn dat die heeft afgeteld.

Om het tweede dosis te inhaleren, dienen patiënten de inhalator verticaal te blijven houden gedurende ongeveer een halve minuut en de stappen 2 tot en met 6 te herhalen.

Indien na de inhalatie nevel verschijnt uit de inhalator of uit de mondhoeken, dient de procedure vanaf stap 2 te worden herhaald.

Na gebruik dienen patiënten de inhalator weer af te sluiten met de beschermdop voor het mondstuk en de dosisteller of dosisindicator te controleren.

De patiënten moeten na de inhalatie hun mond spoelen of gorgelen met water zonder het in te slikken of ze moeten hun tanden poetsen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Wanneer een nieuwe inhalator halen?

Patiënten moeten worden geadviseerd om een nieuwe inhalator te halen als de dosisteller of dosisindicator het getal '20' weergeeft. Ze dienen de inhalator niet meer te gebruiken wanneer de teller of indicator het getal '0' weergeeft, aangezien eventueel aanwezige doseringen niet meer voldoende kunnen zijn om een volledige dosis af te geven.

Aanvullende instructies voor specifieke groepen van patiënten

Voor patiënten die zwakke handen hebben, kan het gemakkelijker zijn om de inhalator met beide handen vast te houden. Daartoe moeten de wijsvingers op de bovenkant van de spuitbus worden geplaatst en beide duimen aan de onderkant van de inhalator.

Patiënten die problemen ondervinden om de aërosol gelijktijdig met de inademing te activeren, kunnen de AeroChamber Plus-voorzetkamer als hulpmiddel gebruiken; die moet correct zijn gereinigd, zoals beschreven in de betreffende bijsluiter. Ze moeten van hun arts of apotheker advies krijgen over het juiste gebruik en de juiste zorg van hun inhalator en voorzetkamer, terwijl hun techniek moet worden gecontroleerd om zeker te zijn dat de geïnhaleerde werkzame stof optimaal wordt afgegeven aan de longen. De werkzame stof wordt optimaal afgegeven aan de longen als de patiënten de AeroChamber Plus gebruiken met één continue langzame en diepe inademing via de voorzetkamer, zonder enige vertraging tussen de afgifte van de dosis en inhalatie. Als alternatief kunnen de patiënten na afgifte van de dosis gewoon in- en uitademen (via de mond), volgens de instructies in de bijsluiter van de voorzetkamer, om de werkzame stof toe te dienen. Zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2.

Reiniging

Voor de regelmatige reiniging van de inhalator moeten de patiënten de dop wekelijks van het mondstuk verwijderen en zowel de binnen- als de buitenkant van het mondstuk schoonvegen met een droge doek. Ze mogen de spuitbus niet uit het aandrijfdeel (actuator) verwijderen en mogen geen water of andere vloeistoffen gebruiken om het mondstuk te reinigen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23 januari 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>