

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trimbow 88 microgram/5 microgram/9 microgram inhalatiepoeder

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 88 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium (als 11 microgram glycopyrroniumbromide).

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

### Hulpstof met bekend effect:

Elke inhalatie bevat 9,9 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder

Wit of bijna wit poeder in een witte inhalator (NEXThaler).

## 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

De aanbevolen dosering is twee inhalaties tweemaal daags.

De maximumdosering is twee inhalaties 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 (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR]  $\geq 50$  tot  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tot matige (GFR  $\geq 30$  tot  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nierfunctiestoornis. Gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of nierfalen (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 (geclassificeerd als Child-Pugh-klasse C); 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 kinderen (jonger dan 18 jaar) voor de indicatie van chronische obstructieve longziekte (COPD).

#### Wijze van toediening

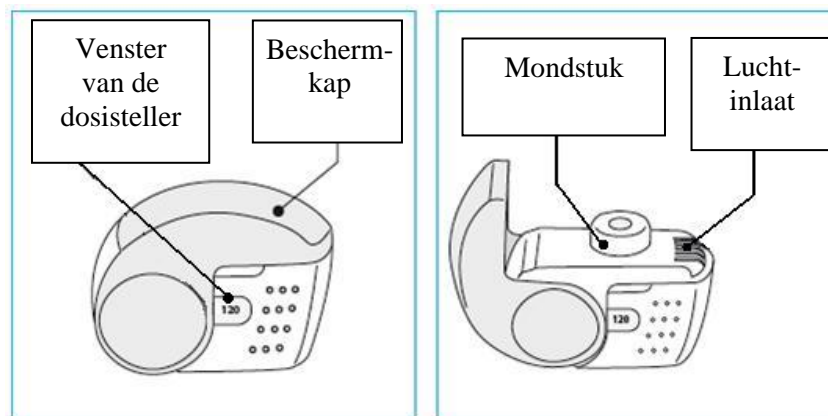
Voor inhalatie.

De inhalator is een ademgestuurde inhalator. 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 (zie “*Gebruiksaanwijzing*” hieronder).

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 patiënt moet na elke inhalatie de mond spoelen of gorgelen met water zonder het in te slikken of deze moet de tanden poetsen (zie rubriek 4.4).

#### Gebruiksaanwijzing



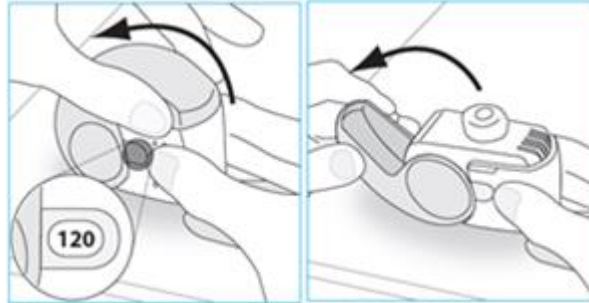
#### *De patiënt informeren bij gebruik van een nieuwe inhalator*

- Als de zak niet is verzegeld of als deze beschadigd is, of als de inhalator zichtbaar kapot is of beschadigingen heeft, moet de patiënt hem terugbrengen naar de apotheker van wie de patiënt hem heeft gekregen en een nieuwe vragen.
- De patiënt moet op het etiket op de verpakking de datum noteren waarop de zak geopend is.
- Het venster van de dosisteller moet op “120” staan. Als het weergegeven cijfer lager is dan “120”, moet de patiënt de inhalator terugbrengen naar de persoon die hem heeft gegeven en een nieuwe vragen.

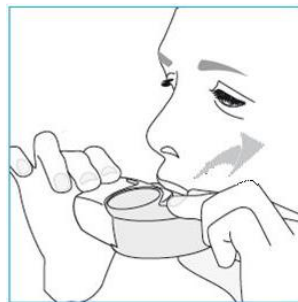
### Gebruik van de inhalator

De patiënt dient te staan of rechtop te zitten bij het inademen vanuit de inhalator. De stappen hieronder moeten worden gevolgd.

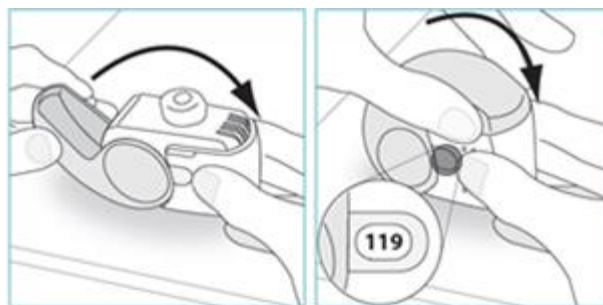
1. De patiënt dient de inhalator rechtop vast te houden, het aantal doses te controleren (elk getal tussen de "1" en "120" geeft aan dat er nog doses over zijn in de inhalator) en het beschermkapje volledig te openen.



2. De patiënt dient zo langzaam en diep mogelijk als comfortabel voor hen is uit te ademen om de longen leeg te maken.
3. De patiënt dient de lippen rondom het mondstuk te sluiten, zonder de luchtinlaat te bedekken of via de luchtinlaat in te ademen.
4. De patiënt dient krachtig en diep via de mond in te ademen. Het kan zijn dat hij/zij iets proeft of een klikje hoort of voelt wanneer hij/zij de dosis inneemt.



5. De patiënt dient vervolgens de inhalator uit de mond te nemen, de adem zo lang als comfortabel voor hem/haar is (5-10 seconden lang) in te houden en daarna langzaam uit te ademen. De patiënt mag niet via de inhalator uitademen.
6. Na gebruik dient de patiënt de inhalator weer rechtop te kantelen, het beschermkapje volledig te sluiten en te controleren of de dosisteller met 1 dosis heeft afgeteld.



7. Als nog een dosis moet worden ingenomen, moet de patiënt de stappen 1 tot en met 6 herhalen.

NB: Het aantal inhalaties dat in het venster op het omhulsel wordt weergegeven, telt niet af wanneer het beschermkapje wordt gesloten als de patiënt niet heeft ingeademd via de inhalator. De patiënt dient geïnstrueerd te worden dat hij/zij het beschermkapje van de inhalator alleen mag openen wanneer dat nodig is. In het geval dat de patiënt de inhalator heeft geopend, maar niet heeft ingeademd en het beschermkapje wordt gesloten, gaat de dosis terug naar het poederreservoir in de inhalator; de volgende dosis kan op veilige wijze worden ingeademd.

### *Reinigen*

Het is normaal gesproken niet nodig de inhalator schoon te maken. De patiënt mag de inhalator na gebruik schoonmaken met een droge doek of tissue, maar niet met water of andere vloeistoffen.

### **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

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

#### Overgevoeligheid

Er zijn acute overgevoeligheidsreacties gemeld na toediening. 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 de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve therapie worden ingesteld.

#### Paradoxe 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). De behandeling moet onmiddellijk 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 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 of progressieve verslechtering van symptomen kan levensbedreigend zijn en de patiënt dient dan dringend een medische beoordeling te ondergaan.

#### Cardiovasculaire effecten

Vanwege de aanwezigheid van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist dient Trimbow met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartritmestoornissen, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyaritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag, waaronder atriumfibrillatie), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (met name acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), oclusieve 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. Patiënten die de diagnose van de beschreven cardiovasculaire aandoeningen hadden, 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 bij de behandeling van 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 inhalatiecorticosteroiden 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 inhalatiecorticosteroiden 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.

### Systemische effecten van corticosteroiden

Systemische effecten kunnen met elke inhalatiecorticosteroïde optreden, met name indien gedurende lange tijd hoge doses worden voorgeschreven. De dagelijkse dosis Trimbaw komt overeen met een middelmatige dosis inhalatiecorticosteroïde. De kans dat deze effecten optreden, is met inhalatiecorticosteroiden 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 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).

Trimbaw dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose en aan patiënten met 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 ernstig zieke patiënten, 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 de behandeling

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 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.

#### 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.

#### Lactosegehalte

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, wat allergische reacties kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Farmacokinetische interacties

Aangezien glycopyrronium hoofdzakelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kunnen zich interacties 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 Trimbow met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, is niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van glucocorticoiden 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 Trimbow te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de baring.

Trimbow 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 krijgen, moeten worden opgevolgd voor bijniersuppressie.

### Borstvoeding

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

Glucocorticoiden 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 metaboliëten) in de moedermelk worden uitgescheiden, 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 Trimbow 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 Trimbow 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

In een 4 weken durend onderzoek was het veiligheidsprofiel van Trimbow inhalatiepoeder vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen voor Trimbow aerosol.

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij patiënten met COPD of astma met Trimbow aerosol zijn respectievelijk dysfonie (0,3% en 1,5%) en orale candidiasis (0,8% en 0,3%), die doorgaans in verband worden gebracht met inhalatiecorticosteroiden; spierspasmen (0,4% en 0,2%), die kunnen worden toegeschreven aan de langwerkende bèta-2-agonist en een droge mond (0,4% en 0,5%), dat een typisch anticholinerg effect is. Zo ook werd droge mond gemeld bij 2 patiënten (0,6%) met Trimbow inhalatiepoeder. Bij astmatische patiënten bestaat de neiging tot clustervorming van de bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden na het instellen van de behandeling en komen de bijwerkingen minder vaak voor bij langduriger gebruik (na een behandeling van 6 maanden).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met beclometasondipropionaat/formoterol/glycopyrronium die optraden tijdens klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen, alsmede bijwerkingen die worden vermeld voor de in de handel verkrijgbare afzonderlijke componenten, worden hieronder vermeld, onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties worden 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).

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie (bij COPD-patiënten), faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie <sup>1</sup> , nasofaryngitis <sup>1</sup>	Vaak
	Griep <sup>1</sup> , orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, slokdarmcandidiasis, (oro)faryngitis door schimmels, sinusitis <sup>1</sup> , rinitis <sup>1</sup> , gastro-enteritis <sup>1</sup> , vulvovaginale candidiasis <sup>1</sup>	Soms
	Infectie van onderste luchtwegen (door schimmels)	Zelden

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie <sup>1</sup>	Soms
	Trombocytopenie <sup>1</sup>	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Dermatitis allergisch <sup>1</sup>	Soms
	Overgevoelighedsreacties, waaronder erytheem, oedeem van lippen, gezicht, ogen en farynx	Zelden
Endocriene aandoeningen	Bijniersuppressie <sup>1</sup>	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, hyperglykemie	Soms
	Verminderde eetlust	Zelden
Psychische stoornissen	Rusteloosheid <sup>1</sup>	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit <sup>1</sup> , slaapstoornissen <sup>1</sup> , angst, depressie <sup>1</sup> , agressie <sup>1</sup> , gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) <sup>1</sup>	Frequentie niet bekend
	Insomnia	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Tremor, duizeligheid, dysgeusie <sup>1</sup> , hypo-esthesie <sup>1</sup>	Soms
	Hypersomnie	Zelden
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig <sup>1</sup> (zie ook rubriek 4.4)	Frequentie niet bekend
	Glaucoom <sup>1</sup> , cataract <sup>1</sup>	Zeer zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Otosalpingitis <sup>1</sup>	Soms
Hartaandoeningen	Atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyarritmie <sup>1</sup> , hartkloppingen	Soms
	Angina pectoris (stabiel <sup>1</sup> en onstabiel), extrasystolen (ventriculair <sup>1</sup> en supraventriculair), nodaal ritme, sinusbradycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hyperemie <sup>1</sup> , overmatig blozen <sup>1</sup> , hypertensie	Soms
	Extravasatie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie	Vaak
	Astmatische crisis <sup>1</sup> , hoesten, productieve hoest <sup>1</sup> , keelirritatie, bloedneus <sup>1</sup> , faryngeaal erytheem	Soms
	Paradoxaal bronchospasme <sup>1</sup> , exacerbatie van astma, orofaryngeale pijn, farynxontsteking, droge keel	Zelden
	Dyspneu <sup>1</sup>	Zeer zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree <sup>1</sup> , droge mond, dysfagie <sup>1</sup> , nausea, dyspepsie <sup>1</sup> , branderig gevoel van de lippen <sup>1</sup> , tandcariës <sup>1</sup> , (afteuze) stomatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash <sup>1</sup> , urticaria, pruritus, hyperhidrose <sup>1</sup>	Soms
	Angio-oedeem <sup>1</sup>	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit <sup>1</sup> , skeletspierstelsel borstpijn <sup>1</sup>	Soms
	Groeivertraging <sup>1</sup>	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, urineretentie, nefritis <sup>1</sup>	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid <sup>1</sup>	Soms
	Asthenie	Zelden
	Oedeem perifeer <sup>1</sup>	Zeer zelden

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Onderzoeken	C-reactief proteïne verhoogd <sup>1</sup> , bloedplaatjestelling verhoogd <sup>1</sup> , vrije vetzuren verhoogd <sup>1</sup> , bloedinsuline verhoogd <sup>1</sup> , bloedketonlichaam verhoogd <sup>1</sup> , cortisol verlaagd <sup>1</sup>	Soms
	Bloeddruk verhoogd <sup>1</sup> , bloeddruk verlaagd <sup>1</sup>	Zelden
	Botdichtheid verlaagd <sup>1</sup>	Zeer zelden

<sup>1</sup> Bijwerkingen gemeld in de SPC van ten minste een van de afzonderlijke componenten, maar niet waargenomen als bijwerkingen in de klinische ontwikkeling van Trimbaw

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, spierspasmen, electrocardiogram QT verlengd, bloeddruk verhoogd, bloeddruk verlaagd, atriumfibrillatie, tachycardie, tachyarritmie, 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Een overdosering van Trimbaw kan klachten en symptomen veroorzaken die het gevolg zijn van de farmacologische 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

Trimbaw bevat beclometasondipropionaat, formoterol en glycopyrronium (BDP/FF/G) in een formulering van een droog poeder dat een extrafijne aerosol met extrafijne deeltjes oplevert en gelijktijdige afgifte van de drie componenten. De aerosoldeeltjes van Trimbaw 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 Trimbaw 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. 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. 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

##### Trimbaw inhalatiepoeder

Het ontwikkelingsprogramma van Trimbaw inhalatiepoeder werd uitgevoerd met BDP/FF/G 88/5/9 en bestond uit één 4 weken durend onderzoek naar non-inferioriteit. Onderzoek TRI-D was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, 3-wegs cross-overonderzoek met werkzame controle ter vergelijking van 3 behandelingsperiodes van elk 4 weken met BDP/FF/G inhalatiepoeder, BDP/FF/G aerosol of een combinatie met vaste doses beclometasondipropionaat en formoterol 100/6 microgram aerosol, die elk werden afgegeven als 2 inhalaties tweemaal daags, gescheiden door een 2 weken durende wash-outperiode bij patiënten met stabiele, matige-tot-ernstige COPD. De coprimaire werkzaamheidseindpunten waren de veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie in FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12uur</sub> genormaliseerd volgens tijd en in dalwaarde van FEV<sub>1</sub> na 24 uur op dag 28.

##### Effecten op de longfunctie

366 patiënten werden gerandomiseerd. Non-inferioriteit van BDP/FF/G inhalatiepoeder ten opzichte van BDP/FF/G aerosol werd aangetoond voor beide coprimaire eindpunten, waarbij de ondergrenzen van het betrouwbaarheidsinterval van de aangepaste gemiddelde verschillen boven de drempel van -50 ml voor non-inferioriteit vielen: de aangepaste gemiddelde verschillen (95%-BI) waren -20 ml (-35; -6) voor FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12uur</sub> en 3 ml (-15; 20) voor de dalwaarde van FEV<sub>1</sub> na 24 uur op dag 28.

Zowel BDP/FF/G inhalatiepoeder als BDP/FF/G aerosol verbeterde de FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12uur</sub> significant ten opzichte van de combinatie met vaste doses van beclometasondipropionaat en formoterol aerosol met respectievelijk 85 ml (95%-BI: 70; 99) en 105 ml (95%-BI: 90, 120) (p < 0,001 voor beide).

##### Inspiratoire flow

Een *open-label* onderzoek met placebo is uitgevoerd om na te gaan of de inspiratoire flow die door de inhalator kon worden gegenereerd, niet werd beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, de ziekte en de ernst van de ziekte, en dat daardoor de activering en afgifte van de werkzame stoffen vanuit het hulpmiddel bij alle patiënten kon worden bereikt. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in elke leeftijdsgroep en ziektegroep die de inhalator konden activeren. Negenentachtig patiënten, in het leeftijdsbereik van 5-84 jaar, waaronder patiënten met matig en ernstig astma (FEV<sub>1</sub>

respectievelijk  $> 60\%$  en  $\leq 60\%$  voorspeld) en patiënten met matige en ernstige COPD ( $FEV_1$  respectievelijk  $\geq 50\%$  en  $< 50\%$  voorspeld) namen aan het onderzoek deel. Alle patiënten, ongeacht de leeftijd, de ziekte en de ernst van de ziekte, waren in staat voldoende inspiratoire flow te genereren om de inhalator te activeren. In een aanvullend *open-label* onderzoek met placebo waren patiënten met lichte tot ernstige COPD, ongeacht hun functionele beperking, in staat de inhalator effectief te activeren en te gebruiken.

#### Trimbow aerosol

Het ontwikkelingsprogramma van Trimbow aerosol voor COPD werd uitgevoerd met BDP/FF/G 87/5/9 en bestond uit twee 52 weken durende onderzoeken met werkzame controle. Het TRILOGY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol twee inhalaties tweemaal daags (1.368 gerandomiseerde patiënten). Het TRINITY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G 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 (overeenkomend met een afgegeven dosis van 84,6/5,0 microgram) twee inhalaties tweemaal daags plus 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (2.691 gerandomiseerde patiënten). In het TRIBUTE-onderzoek werd BDP/FF/G vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol/glycopyrronium 85/43 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.532 gerandomiseerde patiënten).

#### *Daling van exacerbaties van COPD*

BDP/FF/G verlaagde de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 23% vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol (frequentie: 0,41 *versus* 0,53 voorvallen per patiënt/jaar;  $p = 0,005$ ), met 20% vergeleken met tiotropium (frequentie: 0,46 *versus* 0,57 voorvallen per patiënt/jaar;  $p = 0,003$ ) en met 15% vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium (frequentie: 0,50 *versus* 0,59 voorvallen per patiënt/jaar;  $p = 0,043$ ). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G 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).

#### *Effecten op de longfunctie*

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde BDP/FF/G de  $FEV_1$  vóór de dosis met 71 ml na 28 dagen, met 81 ml na een behandeling van 26 weken en met 63 ml na een behandeling van 52 weken. Vergeleken met tiotropium verbeterde BDP/FF/G de  $FEV_1$  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 BDP/FF/G de gemiddelde  $FEV_1$  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 BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (verschil van 3 ml in  $FEV_1$  vóór de dosis na een behandeling van 52 weken).

#### *Symptomatische uitkomsten*

BDP/FF/G was 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).

#### 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

### Trimbow – vaste combinatie

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat (en zijn actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat), formoterol en glycopyrroniumbromide is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, waarbij Trimbow inhalatiepoeder werd vergeleken met de formulering van een aerosol, die beide beclometasondipropionaat, formoterolfumaraat en glycopyrroniumbromide afgaven met een sterkte van 100/6/12,5 µg/inhalatie (8 inhalaties komen overeen met een totale dosis van 800/48/100 µg). De relatieve totale systemische blootstelling werd beoordeeld zonder het gebruik van inname van actieve kool om de werkzame stof geabsorbeerd uit zowel de longen als uit het maagdarmkanaal te beoordelen, terwijl de relatieve biologische beschikbaarheid in de longen werd onderzocht door gebruik te maken van inname van actieve kool om absorptie van de werkzame stof uit het maagdarmkanaal uit te sluiten.

Beclometasondipropionaat werd snel geabsorbeerd en toonde 10 minuten na de dosis een piek in plasmaconcentratie voor zowel Trimbow inhalatiepoeder als Trimbow aerosol. Toediening van het inhalatiepoeder leidde tot een stijging van de totale systemische blootstelling (1,2-voudig voor  $C_{\max}$  en 2,4-voudig voor  $AUC_{0-t}$ ) en de biologische beschikbaarheid in de longen (1,3-voudig voor  $C_{\max}$  en 2,5-voudig voor  $AUC_{0-t}$ ) in vergelijking met de aerosol. Beclometason-17-monopropionaat werd snel gevormd en vertoonde ongeveer 15-30 minuten na toediening van het geneesmiddel een piek in plasmaconcentratie. Toediening van het inhalatiepoeder leidde tot een enigszins lagere totale systemische blootstelling in vergelijking met de aerosol (-17% voor  $C_{\max}$  en -16% voor  $AUC_{0-t}$ ), terwijl de biologische beschikbaarheid in de longen overeenkwam voor  $AUC_{0-t}$ , maar enigszins lager was voor  $C_{\max}$  (-13%).

Formoterol werd snel geabsorbeerd en vertoonde 10 minuten na de dosis een piek in plasmaconcentratie voor zowel het inhalatiepoeder als de aerosol. Toediening van het inhalatiepoeder leidde tot een stijging van de totale systemische blootstelling (1,6-voudig voor  $C_{\max}$  en 1,2-voudig voor  $AUC_{0-t}$ ) en de biologische beschikbaarheid in de longen (1,8-voudig voor  $C_{\max}$  en 1,9-voudig voor  $AUC_{0-t}$ ) in vergelijking met de aerosol.

Het farmacokinetische profiel van glycopyrroniumbromide werd gekenmerkt door een snelle absorptie met 10 minuten na de dosis een piek in plasmaconcentratie voor zowel het inhalatiepoeder als de aerosol. De totale systemische blootstelling was vergelijkbaar voor het inhalatiepoeder en de aerosol, maar was 2,2-voudig hoger bij een beoordeling als maximumconcentratie. De biologische beschikbaarheid in de longen was hoger voor het inhalatiepoeder, met een 2,9-voudige stijging voor  $C_{\max}$  en een 1,2-voudige stijging voor  $AUC_{0-t}$ .

### 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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>), 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.

### 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.

#### 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 afgestemde 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 cytochroom-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.

### 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 aerosol 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 intraveneuze 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**

#### Veiligheidsfarmacologie

In een inhalatieonderzoek bij met telemetrie gemeten honden, was het cardiovasculaire systeem een belangrijk doelsysteem voor acute effecten van Trimbow (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 Trimbow 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**

Lactosemonohydraat (kan melkeiwitten bevatten)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

21 maanden.

Na het openen van de zak moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit de zak nemen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De inhalator is een witte inhalator met een grijs beschermkapje voor het mondstuk en een teller voor de inhalaties. De inhalator bestaat uit een omhulsel met venster waarin het aantal resterende inhalaties wordt weergegeven en een geïntegreerd beschermkapje. Na opening legt het beschermkapje, dat ook het mechanisme voor het tellen van de doses aanstuurt, een mondstuk bloot waardoor het geneesmiddel wordt ingeademd.

Het omhulsel en het mondstuk zijn vervaardigd van acrylonitril-butadieen-styreen en het beschermkapje is vervaardigd van polypropyleen.

De inhalator is verpakt in een thermisch gelaste zak van polyamide/aluminium/polyethyleen (PA/Al/PE) of polyethyleen-tereftalaat/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE).

Verpakkingsgrootten:

Verpakking van 1 inhalator die 120 inhalaties bevat.

Meervoudige verpakking die 240 inhalaties (2 inhalatoren met elk 120 inhalaties) bevat.

Meervoudige verpakking die 360 inhalaties (3 inhalatoren met elk 120 inhalaties) bevat.

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.

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 24 maart 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

24 maart 2022

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