

APPROVED

9th of December 2020

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trixeo Aerosphere 5 microgram/7,2 microgram/160 microgram, aërosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke geïnhaleerde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,8 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 10,4 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 8,2 microgram glycopyrronium, en 182 microgram budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aërosol, suspensie.

Witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trixeo Aerosphere is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet adequaat behandeld worden met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2 -agonist of een combinatie van een langwerkende β_2 -agonist en een langwerkende muscarineantagonist (voor effecten op symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen en maximale dosis is tweemaal daags twee inhalaties (twee inhalaties 's ochtends en twee inhalaties 's avonds).

Als een dosis werd gemist, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden genomen en moet de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip worden genomen. Er mag geen dubbele dosis worden genomen om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Dit geneesmiddel kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Het kan ook worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met ernstige

nierinsufficiëntie of terminale nierziekte waarvoor dialyse nodig is, alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Dit geneesmiddel kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Het kan ook worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten (onder de 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Gebruiksaanwijzing

Om een juiste toediening van het geneesmiddel te verzekeren, dient een arts of andere zorgprofessional de patiënt te tonen hoe de inhalator correct gebruikt wordt en regelmatig te controleren of de patiënt de juiste inhalatietechniek gebruikt. De patiënt dient het advies te krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter op te volgen.

Let op: het is belangrijk de patiënten te instrueren om:

- de inhalator niet te gebruiken als het droogmiddel, dat in het foliezakje zit verpakt, uit zijn verpakking is gelekt. Voor de beste resultaten dient de inhalator voor gebruik op kamertemperatuur te zijn;
- de inhalator klaar te maken door deze te schudden en viermaal in de lucht te spuiten voorafgaand aan het eerste gebruik. Als de inhalator langer dan zeven dagen niet is gebruikt, is gevallen of na de wekelijkse reiniging, moet tweemaal in de lucht gespoten worden;
- de mond te spoelen met water na inhalatie van de dosis om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren. Niet inslikken.

Wanneer Trixeo Aerosphere wordt geactiveerd, wordt een hoeveelheid van de suspensie uit het spuitbusje gestoten. Als de patiënt tegelijkertijd door het mondstuk inademt en de inhalator activeert, zal de medicatie de ingeademde lucht naar de luchtwegen volgen.

Patiënten die het moeilijk vinden om het tegelijk indrukken en inademen te coördineren, kunnen Trixeo Aerosphere gebruiken met een voorzetkamer om de juiste toediening van het geneesmiddel te garanderen. Compatibiliteit met de Aerochamber Plus Flow-Vu-voorzetkamer is aangetoond (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet bestemd voor acuut gebruik

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling.

Paradoxaal bronchospasme

Toediening van formoterol/glycopyrronium/budesonide kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken met acute piepende ademhaling en kortademigheid na dosering en dit kan levensbedreigend zijn. Behandeling met dit geneesmiddel dient onmiddellijk te worden gestopt als paradoxaal bronchospasme optreedt. De patiënt dient te worden beoordeeld en, indien nodig, dient een alternatieve behandeling te worden ingesteld.

Verslechtering van ziekte

Het wordt afgeraden plotseling te stoppen met de behandeling met dit geneesmiddel. Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren, dient medische hulp te worden gezocht maar dienen ze wel verder te gaan met de behandeling. Toenemend gebruik van symptoomverlichtende bronchusverwijders wijst op een verergering van de onderliggende aandoening en is reden voor een herbeoordeling van de behandeling. Acute en progressieve verslechtering van de symptomen van COPD is potentieel levensbedreigend en de patiënt dient urgente medische beoordeling te ondergaan.

Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten, zoals cardiale aritmieën, bijv. atriumfibrilleren en tachycardie, kunnen worden gezien na de toediening van muscarinereceptorantagonisten en sympathomimetica, zoals glycopyrronium en formoterol. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met klinisch significante ongecontroleerde en ernstige cardiovasculaire ziekte, zoals instabiele ischemische hartziekte, acuut myocardinfarct, cardiomyopathie, cardiale aritmieën en ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten met bekende of vermoede verlenging van het QTc-interval, zowel congenitaal als geïnduceerd door geneesmiddelen, behandeld worden (QTc > 450 milliseconden voor mannen, > 470 milliseconden voor vrouwen).

Systemische corticosteroïde effecten

Systemische effecten kunnen optreden bij alle inhalatiecorticosteroïden, in het bijzonder bij hoge doses die langere perioden worden voorgeschreven. Het is veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden bij inhalatiecorticosteroïden dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder andere: het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, afname van minerale botdichtheid, cataract en glaucoom. Mogelijke effecten op botdichtheid dienen in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten die langere tijd hoge doses krijgen en tegelijk risicofactoren hebben voor osteoporose.

Visusstoornissen

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. 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 corticosteroïden (zie rubriek 4.8).

Overstap van orale behandeling

Er is bijzondere aandacht nodig voor patiënten die overstappen van orale steroïden, aangezien zij gedurende een aanzienlijke tijd risico kunnen blijven lopen op verminderde bijnierfunctie. Patiënten die behandeld werden met hoge doses corticosteroïden of langdurige behandeling ondergingen op de hoogst aanbevolen dosis inhalatiecorticosteroïden, lopen mogelijk ook risico. Deze patiënten kunnen verschijnselen en symptomen vertonen van bijnierinsufficiëntie bij blootstelling aan ernstige stress. Tijdens periodes van stress of electieve operatie dient aanvullende systemische corticosteroïdsuppletie in overweging genomen te worden.

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 inhalatiecorticosteroïden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïdedosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle studies.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdeproducten 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.

Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan veroorzaakt worden door behandeling met β_2 -agonisten. Dit heeft de potentie om cardiovasculaire bijwerkingen te veroorzaken. Extra alertheid is geboden bij ernstige COPD omdat dit effect versterkt kan worden door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook versterkt worden door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5).

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses van β_2 -adrenerge agonisten kan verhogingen van plasmagluucose veroorzaken. Monitoring van het plasmagluucose dient daarom gedurende de behandeling uitgevoerd te worden, volgens de vastgestelde richtlijnen voor patiënten met diabetes.

Gelijktijdig bestaande aandoeningen

Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met thyrotoxicose.

Anticholinerge werking

Vanwege de anticholinerge werking moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie of nauwe-kamerhoekglaucoom. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de verschijnselen en symptomen van acute nauwe-kamerhoekglaucoom en te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij een of meerdere van deze verschijnselen en symptomen ontwikkelen.

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met andere anticholinerge geneesmiddelen wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Omdat glycopyrronium voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, mogen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van < 30 ml/min), inclusief degenen met terminale nierziekte die moeten worden gedialyseerd, alleen met dit geneesmiddel worden behandeld als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mag dit geneesmiddel alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten worden gemonitord op mogelijke bijwerkingen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Er zijn geen klinische studies naar geneesmiddelinteractie uitgevoerd met dit geneesmiddel, maar het potentieel voor metabole interacties wordt als laag beschouwd op basis van *in-vitro*-onderzoeken (zie rubriek 5.2).

In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de CYP450-enzymen niet (zie rubriek 5.2). In therapeutisch relevante concentraties remmen of induceren budesonide en glycopyrronium de CYP450-enzymen niet.

De metabolisering van budesonide wordt primair gemedieerd door CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A-remmers, bijv. itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers en cobicistathoudende producten, verhogen naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen en dient vermeden te worden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten op deze bijwerkingen gemonitord dienen te worden. Dit is van beperkt klinisch belang bij kortdurende (1-2 weken) behandeling.

Beperkte gegevens over deze interactie met een hoge dosis geïnhaleerd budesonide wijzen erop dat duidelijke verhogingen van plasmaspiegels (gemiddeld een viervoud) voor kunnen komen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig met geïnhaleerd budesonide (enkele dosis van 1000 mg) wordt toegediend.

Omdat glycopyrronium voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, kan een geneesmiddelinteractie mogelijk optreden met geneesmiddelen die renale uitscheidingsmechanismen beïnvloeden. *In-vitro* is glycopyrronium een substraat voor de renale transporters OCT2 en MATE1/2K. Het effect van gelijktijdige toediening van cimetidine, een probe-remmer van OCT2 en MATE1, op de beschikbaarheid van geïnhaleerd glycopyrronium, was zichtbaar in een beperkte toename van de totale systemische blootstelling (AUC_{0-t}) met 22% en een lichte daling van de renale klaring met 23%.

Farmacodynamische interacties

Andere muscarineantagonisten en sympaticomimetica

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β_2 -adrenerge agonisten bevatten, is niet bestudeerd en wordt niet aanbevolen, aangezien het bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarineantagonisten of β_2 -adrenerge agonisten kan versterken (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.9).

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen kan potentieel versterkende effecten hebben. Voorzichtigheid is daarom noodzakelijk wanneer andere bèta-adrenerge geneesmiddelen tegelijk met formoterol voorgeschreven worden.

Geneesmiddelgeïnduceerde hypokaliëmie

Mogelijke initiële hypokaliëmie kan versterkt worden door gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, waaronder xanthinederivaten, steroïden en niet-kaliumsparende diuretica (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën vergroten bij patiënten die behandeld worden met digitalisglycosiden.

β -adrenerge blokkers

β -adrenerge blokkers (waaronder oogdruppels) kunnen het effect van formoterol verzwakken of remmen. Gelijktijdig gebruik van β -adrenerge blokkers dient te worden vermeden tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico. Indien β -adrenerge blokkers nodig zijn, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve β -adrenerge blokkers.

Overige farmacodynamische interacties

Gelijktijdige behandeling met quinidine, disopyramide, procainamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kunnen het QT-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. Daarnaast kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta2-sympathomimetica verhinderen.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen zoals furazolidone en procarbazine, kan hypertensieve reacties uitlokken.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonaten ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van budesonide, glycopyrronium en formoterol bij zwangere vrouwen.

Gegevens over het gebruik van geïnhaald budesonide bij meer dan 2.500 blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico geassocieerd met budesonide. In studies met enkelvoudige toediening bij mensen werd gevonden dat zeer kleine hoeveelheden glycopyrronium de placentabarière passeerden.

Er is geen ervaring met of bewijs van veiligheidsproblemen bij het gebruik van propellant norfluraan (HFA134) tijdens de zwangerschap of lactatie bij mensen. Dierstudies naar het effect van HFA134a op de reproductieve functie en embryofetale ontwikkeling hebben echter geen bijwerkingen van klinische relevantie aangetoond.

Er zijn bij dieren geen onderzoeken naar reproductietoxicologie uitgevoerd met dit geneesmiddel. Het is aangetoond dat budesonide embryofetale toxiciteit veroorzaakt bij ratten en konijnen, een klasse-effect van glucocorticoïden. Bij zeer hoge doses/systemische blootstellingsniveaus veroorzaakte formoterol implantatieverlies alsook afname in geboortegewicht en vroege postnatale overleving, terwijl glycopyrronium geen significante effecten had op de voortplanting (zie rubriek 5.3).

Toediening van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap mag uitsluitend overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder de mogelijke risico's voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Een klinisch farmacologisch onderzoek heeft aangetoond dat geïnhaalde budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Budesonide werd echter niet gedetecteerd in bloedmonsters van zuigelingen die borstvoeding kregen. Op basis van farmacokinetische parameters wordt geschat dat de plasmaconcentratie in het kind minder dan 0,17% is van de plasmaconcentratie van de moeder. Daarom worden geen effecten door budesonide verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die therapeutische doses van dit geneesmiddel gebruiken. Het is niet bekend of glycopyrronium of formoterol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bewijs dat glycopyrronium en formoterol overgaan in de moedermelk bij ratten is gemeld.

Toediening van dit geneesmiddel aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij ratten hebben bijwerkingen aangetoond met betrekking tot de vruchtbaarheid, maar alleen bij dosisniveaus hoger dan de maximale menselijke blootstelling aan formoterol (zie rubriek 5.3). Budesonide en glycopyrronium afzonderlijk veroorzaakten bij ratten geen bijwerkingen met betrekking tot de vruchtbaarheid. Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel in de aanbevolen dosering invloed zal hebben op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

Trixeo Aerosphere heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is echter een bijwerking die soms voorkomt en waar rekening mee gehouden moet worden tijdens het besturen van voertuigen of gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel wordt gekenmerkt door corticosteroïde, anticholinerge en β_2 -adrenerge klasse-effecten gerelateerd aan de individuele componenten van de combinatie. De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die dit geneesmiddel krijgen waren pneumonie (4,6%), hoofdpijn, (2,7%) en urineweginfectie (2,7%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De tabel met lijst van bijwerkingen is gebaseerd op de ervaring met dit geneesmiddel in klinische studies en op de ervaring met de afzonderlijke componenten.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen naar frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC)

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Orale candidiasis Pneumonie	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Overgevoeligheid	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten, bijv. hypofunctie van de bijnier	Zeer zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hyperglykemie	Vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	Angst Insomnia	Vaak
	Depressie Agitatie Rusteloosheid Nervositeit	Soms
	Abnormaal gedrag	Zeer zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid Tremor	Soms
<i>Oogaandoeningen</i>	Gezichtsvermogen wazig (zie rubriek 4.4) Cataract	Niet bekend

	Glaucoom	
<i>Hartaandoeningen</i>	Hartkloppingen	Vaak
	Angina pectoris Tachycardie Cardiale aritmieën (atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Dysfonie Hoesten	Vaak
	Keelirritatie Bronchospasme	Soms
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Nausea	Vaak
	Droge mond	Soms
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Blaauwe plekken	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Spierspasmen	Vaak
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Urineweginfectie	Vaak
	Urineretentie	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Pijn op de borst	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pneumonie

KRONOS was een 24 weken durende studie bij in totaal 1.896 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD (gemiddelde post- bronchodilatatoire screening FEV₁ 50% van voorspeld, standaarddeviatie [SD] 14%), van wie 26% een exacerbatie van COPD had ervaren in het jaar voorafgaand aan deelname aan de studie. De incidentie van bevestigde voorvallen van pneumonie gemeld tot 24 weken was 1,9% (12 patiënten) voor Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6% (10 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgram (n=625), 1,9% (6 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgram (n=314) en 1,3% (4 patiënten) voor open-label formoterolfumaraatdihydraat/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgram (n=318). In KRONOS waren er geen fatale gevallen van pneumonie met Trixeo Aerosphere.

ETHOS was een 52 weken durende studie bij in totaal 8.529 patiënten (in de veiligheidspopulatie) met matige tot zeer ernstige COPD en een voorgeschiedenis van matige of ernstige exacerbaties binnen de voorgaande 12 maanden (gemiddelde post- bronchodilatatoire screening FEV₁ 43% van het voorspelde, SD 10%). De incidentie van bevestigde pneumonie was 4,2% (90 patiënten) voor Trixeo Aerosphere (n=2.144), 3,5% (75 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgram (n=2.124), 2,3% (48 proefpersonen) voor FOR/GLY MDI 5/7,2 microgram (n=2.125) en 4,5% (96 proefpersonen) voor FOR/BUD MDI 5/160 microgram (n=2.136). In ETHOS waren er vijf fatale gevallen van pneumonie tijdens de behandelingsfase van de studie (twee met FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, drie met FOR/GLY MDI en geen met Trixeo Aerosphere).

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 overdosis kan leiden tot versterkte anticholinerge en/of β_2 -adrenerge verschijnselen en symptomen, waarvan gezichtsvermogen wazig, droge mond, nausea, spierspasme, tremor, hoofdpijn, hartkloppingen en systolische hypertensie het vaakst voorkomen. Bij chronisch gebruik in overmatige doses kunnen systemische glucocorticosteroïde effecten optreden.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis met dit geneesmiddel. Bij overdosering moet de patiënt ondersteunend worden behandeld, met zo nodig passende monitoring.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten: adrenergica in combinatie met anticholinergica inclusief drievoudige combinaties met corticosteroïden, ATC-code: R03AL11.

Werkingsmechanisme

Trixeo Aerosphere bevat budesonide, een glucocorticosteroïde, en twee bronchusverwijders: glycopyrronium, een langwerkende muscarineantagonist en formoterol, een langwerkende β_2 -adrenerge agonist.

Budesonide is een glucocorticosteroïde die bij inhalatie een snelle (binnen uren) en dosisafhankelijke anti-ontstekingswerking heeft in de luchtwegen.

Glycopyrronium is een langwerkende muscarineantagonist die vaak een anticholinergicum wordt genoemd. De belangrijkste doelen voor anticholinergica zijn muscarinereceptoren die zich in de luchtwegen bevinden. In de luchtwegen vertoont het farmacologische effecten door middel van de remming van de M3-receptor in de gladde spier, wat leidt tot bronchusverwijding. Dit antagonisme is competitief en reversibel. Preventie van door methylcholine en acetylcholine geïnduceerde bronchoconstrictieve effecten was dosisafhankelijk en hield langer dan 12 uur aan.

Formoterol is een selectieve β_2 -adrenerge agonist die bij inhalatie resulteert in een snelle en langwerkende ontspanning van de bronchiale gladde spier bij patiënten met omkeerbare luchtwegobstructie. Het bronchusverwijdende effect is dosisafhankelijk en zet binnen 1-3 minuten na inhalatie in. De duur van het effect is ten minste 12 uur na een enkele dosis.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Trixeo Aerosphere werden onderzocht bij patiënten met matige tot zeer ernstige COPD in twee gerandomiseerde studies met parallelle groepen, ETHOS en KRONOS. Beide studies vonden plaats in meerdere centra en waren dubbelblind. De patiënten waren symptomatisch met een COPD beoordelingstest (CAT)-score ≥ 10 bij gebruik van twee of meerdere dagelijkse onderhoudsbehandelingen gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening.

ETHOS was een 52 weken durende studie (N=8.588 gerandomiseerd; 60% man, gemiddelde leeftijd 65) waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen twee inhalaties tweemaal daags van Trixeo Aerosphere, formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgram en formoterolfumaraatdihydraat/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgram. De patiënten hadden matige tot zeer ernstige COPD (post-bronchodilatatoire FEV₁ $\geq 25\%$ tot $<65\%$ van voorspeld) en moesten een voorgeschiedenis hebben van een of meerdere matige of ernstige COPD-exacerbaties in het jaar voorafgaand aan de screening. Het aandeel patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige

COPD was respectievelijk 29%, 61% en 11%. De gemiddelde baseline FEV₁ binnen alle groepen was 1.021-1.066 ml en tijdens de screening was het gemiddelde post-bronchodilatatoire percentage voorspeld FEV₁ 43% en de gemiddelde CAT-score 19,6. Het primaire eindpunt van de ETHOS-studie was het aantal van matige of ernstige COPD exacerbaties tijdens de behandeling met Triexo Aerosphere ten opzichte van FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI.

KRONOS was een 24 weken durende studie (N=1.902 gerandomiseerd; 71% man, gemiddelde leeftijd 65) waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen twee inhalaties tweemaal daags van Triexo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 microgram, FOR/BUD MDI 5/160 microgram en een open-label werkzame comparator formoterolfumaraatdihydraat/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 microgram. De patiënten hadden matige tot zeer ernstige COPD (post-bronchodilatatoire FEV₁ ≥25% tot <80% van voorspeld). Het aandeel patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD was respectievelijk 49%, 43% en 8%. De gemiddelde baseline FEV₁ bij alle groepen was 1.050-1.193 ml en bij de screening was het gemiddelde post-bronchodilatatoire percentage voorspeld FEV₁ 50%, meer dan 26% van de patiënten meldde een voorgeschiedenis van een of meerdere matige tot ernstige COPD-exacerbaties in het afgelopen jaar en de gemiddelde CAT-score was 18,3. Er was een verlenging van 28 weken, tot een behandeling van maximaal 52 weken, bij een subset proefpersonen. De primaire eindpunten van de KRONOS-studie waren het *area under the curve* FEV₁ tussen 0 en 4 uur (FEV₁ AUC₀₋₄) tijdens 24 weken behandeling met Triexo Aerosphere vergeleken met FOR/BUD MDI en de verandering ten opzichte van baseline van de ochtenddalwaarde van de FEV₁ vóór de dosis gedurende 24 weken behandeling met Triexo Aerosphere vergeleken met FOR/GLY MDI.

Ten tijde van toetreden tot de studie, werd de volgende COPD-medicatie het meest vaak gemeld in de ETHOS en KRONOS studie: ICS+LABA+LAMA (respectievelijk 39% en 27%), ICS+LABA (respectievelijk 31% en 38%) en LAMA+LABA (respectievelijk 14% en 20%).

Effect op exacerbaties

Matige tot ernstige exacerbaties:

In de 52 weken durende ETHOS-studie verminderde Triexo Aerosphere significant het aantal matige/ernstige exacerbaties op jaarbasis tijdens behandeling met 24% (95%-BI: 17, 31; p<0,0001) vergeleken met FOR/GLY MDI (aantal; 1,08 vs. 1,42 voorvallen per patiëntjaar) en met 13% (95%-BI: 5,21; p=0,0027) vergeleken met FOR/BUD MDI (aantal; 1,08 vs. 1,24 voorvallen per patiëntjaar).

De voordelen waargenomen in het aantal matige/ernstige COPD-exacerbaties op jaarbasis gedurende 24 weken in KRONOS waren over het algemeen consistent met de voordelen waargenomen in ETHOS. Verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI waren statistisch significant, verbeteringen vergeleken met FOR/BUD MDI en FOR/BUD TBH bereikten echter geen statistische significantie.

Ernstige exacerbaties (resultierend in ziekenhuisopname of overlijden):

In ETHOS verminderde Triexo Aerosphere tijdens de behandeling het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties numeriek met 16% (95%-BI: -3, 31; p=0,0944) vergeleken met FOR/GLY MDI (aantal; 0,13 vs. 0,15 voorvallen per patiëntjaar) en verminderde het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties tijdens de behandeling significant met 20% (95%-BI: 3, 34; p=0,0221) vergeleken met FOR/BUD MDI (aantal; 0,13 vs. 0,16 voorvallen per patiëntjaar).

In beide studies werden voordelen wat betreft exacerbaties waargenomen bij patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD.

Effecten op de longfunctie

In ETHOS en KRONOS verbeterde Triexo Aerosphere de longfunctie (FEV₁) tijdens de behandeling vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI (zie tabel 2 voor ETHOS en tabel 3 voor KRONOS). Er was sprake van een aanhoudend effect gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode in beide studies, en gedurende 52 weken in ETHOS.

Tabel 2: Longfunctie-analyses – ETHOS (spirometrische substudie)

	Triexo Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Verschil in behandeling 95%-BI	
				Triexo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Triexo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Dal FEV ₁ (ml) over 24 weken, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p<0,0001	76 ml (58, 94) p<0,0001 [#]
FEV ₁ AUC ₀₋₄ over 24 weken; LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p<0,0001

[#] p-waarde niet aangepast voor multipliciteit in het hiërarchische testplan

LS = *least squares* (kleinste kwadraten), SE = *standard error (standaardfout)*, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal in *Intent-to-Treat*-populatie

Tabel 3: Longfunctie-analyses – KRONOS

	Triexo Aero- sphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Verschil in behandeling 95% BI		
					Triexo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Triexo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Triexo Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Dal FEV ₁ (ml) over 24 weken, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p=0,0139	74 ml (52, 95) p<0,0001	59 ml (38, 80) p<0,0001 [#]
FEV ₁ AUC ₀₋₄ over 24 weken; LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

[#] p-waarde niet aangepast voor multipliciteit in het hiërarchische testplan

LS = *least squares* (kleinste kwadraten), SE = *standard error (standaardfout)*, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal in *Intent-to-Treat*-populatie

Symptoomverlichting

In ETHOS varieerde de gemiddelde baseline dyspneuscore van 5,8 tot 5,9 binnen de behandelgroepen. Triexo Aerosphere verbeterde de kortademigheid significant (gemeten aan de hand van de Transition Dyspnoea Index (TDI) focale score gedurende 24 weken) vergeleken met FOR/GLY MDI (0,40 eenheden; 95%-BI: 0,24, 0,55; p<0,0001) en vergeleken met FOR/BUD MDI (0,31 eenheden; 95%-BI: 0,15, 0,46; p<0,0001). De verbeteringen hielden 52 weken aan. In KRONOS varieerde de gemiddelde baseline dyspneuscore van 6,3 tot 6,5 binnen de behandelgroepen. Triexo Aerosphere verbeterde de kortademigheid significant gedurende 24 weken vergeleken FOR/BUD TBH

(0,46 eenheden; 95%-BI: 0,16, 0,77; p=0,0031). Verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI bereikten geen statistische significantie.

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In ETHOS verbeterde Trixeo Aerosphere de ziektespecifieke gezondheidsstatus (zoals beoordeeld aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] totaalscore) significant gedurende 24 weken vergeleken met FOR/GLY MDI (verbetering -1,62; 95%-BI: -2,27, -0,97; p<0,0001) en vergeleken met FOR/BUD MDI (verbetering -1,38, 95%-BI: -2,02, -0,73; p<0,0001). De verbeteringen hielden 52 weken aan. In KRONOS bereikten verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD TBH geen statistische significantie.

Gebruik van noodmedicatie

In ETHOS verminderde Trixeo Aerosphere het gebruik van noodmedicatie tijdens de behandeling significant gedurende 24 weken vergeleken met FOR/GLY MDI (verschil in behandeling -0,51 pufjes/dag; 95%-BI: -0,68, -0,34; p<0,0001) en FOR/BUD MDI (verschil in behandeling -0,37 pufjes/dag; 95%-BI: -0,54, -0,20; p<0,0001). De verminderingen hielden 52 weken aan. In KRONOS waren de verschillen vergeleken met FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI en FOR/BUD TBH niet statistisch significant.

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 Trixeo Aerosphere in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na inhalatie van de combinatie formoterol, glycopyrronium en budesonide was de farmacokinetiek van elke component vergelijkbaar met de kinetiek waargenomen bij afzonderlijke toediening van elke werkzame stof.

Effect van een voorzetkamer

Het gebruik van dit geneesmiddel met de Aerochamber Plus Flow-Vu voorzetkamer bij gezonde vrijwilligers vergrootte de totale systemische blootstelling (zoals gemeten met AUC_{0-t}) aan budesonide en glycopyrronium met respectievelijk 33% en 55%, terwijl de blootstelling aan formoterol onveranderd bleef. Bij patiënten met een goede inhalatietechniek werd de systemische blootstelling niet vergroot bij gebruik van een voorzetkamer.

Absorptie

Budesonide

Na toediening via inhalatie van dit geneesmiddel bij proefpersonen met COPD werd de C_{max} voor budesonide bereikt binnen 20 tot 40 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 1 dag herhaalde dosering van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,3 keer groter dan na de eerste dosis.

Glycopyrronium

Na geïnhaleerde toediening van dit geneesmiddel bij proefpersonen met COPD werd de C_{max} voor glycopyrronium bereikt na 6 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 3 dagen herhaalde toediening van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,8 keer groter dan na de eerste dosis.

Formoterol

Na geïnhalerde toediening van dit geneesmiddel bij proefpersonen met COPD werd de C_{max} voor formoterol bereikt binnen 40 tot 60 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 2 dagen herhaalde dosering van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,4 keer groter dan na de eerste dosis.

Distributie

Budesonide

Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van budesonide is 1.200 l, via farmacokinetische populatieanalyse. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 90% voor budesonide.

Glycopyrronium

Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van glycopyrronium is 5.500 l, via farmacokinetische populatieanalyse. Binnen het concentratiebereik van 2-500 nmol/l varieerde de plasma-eiwitbinding van glycopyrronium van 43% tot 54%.

Formoterol

Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van formoterol is 2.400 l, via farmacokinetische populatieanalyse. Binnen het concentratiebereik van 10-500 nmol/l varieerde de plasma-eiwitbinding van formoterol van 46% tot 58%.

Biotransformatie

Budesonide

Budesonide ondergaat een uitgebreide mate (ongeveer 90%) van biotransformatie bij eerste passage door de lever naar metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijke metabolieten 6 β -hydroxy-budesonide en 16 α -hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide.

Glycopyrronium

Op basis van literatuur en *in vitro* hepatocytenonderzoek bij mensen speelt het metabolisme een beperkte rol bij de algehele eliminatie van glycopyrronium. CYP2D6 bleek het belangrijkste enzym te zijn bij de omzetting van glycopyrronium.

Formoterol

Het primaire metabolisme van formoterol verloopt via rechtstreekse glucuronidering en via O-demethylering gevolgd door conjugatie aan inactieve metabolieten. Secundaire metabole routes omvatten deomethylering en sulfaatconjugatie. CYP2D6 en CYP2C zijn geïdentificeerd als primair verantwoordelijk voor O-demethylering.

Eliminatie

Budesonide

Budesonide wordt via metabolisme geëlimineerd vooral gekatalyseerd door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden als zodanig uitgescheiden in urine of in geconjugeerde vorm. Er zijn slechts verwaarloosbare hoeveelheden onveranderde budesonide gedetecteerd in urine. Uit een farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat de effectieve terminale eliminatie halfwaardetijd van budesonide 5 uur is.

Glycopyrronium

Na i.v. toediening van een dosis van 0,2 mg radioactief gelabeld glycopyrronium werd 85% van de dosis teruggevonden in de urine 48 uur na dosering en werd enige radioactiviteit ook teruggevonden in gal. De effectieve terminale eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 15 uur.

Formoterol

De excretie van formoterol werd bestudeerd bij zes gezonde proefpersonen na gelijktijdige toediening van radioactief gelabeld formoterol via de orale en de intraveneuze weg. In dat onderzoek werd 62% van de aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine, terwijl 24% werd geëlimineerd via de feces. De effectieve terminale eliminatiehalfwaardetijd van formoterol, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 10 uur.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit en gewicht

Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk gebaseerd op het effect van leeftijd, geslacht of gewicht op de farmacokinetische parameters van budesonide, glycopyrronium en formoterol. Er waren geen grote verschillen in totale systemische blootstelling (AUC) tussen gezonde Japanse, Chinese en westerse proefpersonen voor alle werkzame stoffen. Er zijn niet genoeg farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de blootstelling wat betreft andere ethniciteiten of rassen.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met dit geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie. Omdat zowel budesonide als formoterol echter primair wordt geëlimineerd via omzetting in de lever, kan een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Glycopyrronium wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door uitscheiding via de nieren, en leverinsufficiëntie zal naar verwachting dan ook geen invloed hebben op de systemische blootstelling.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van budesonide, glycopyrronium en formoterol te bestuderen.

Het effect van nierinsufficiëntie op de blootstelling aan budesonide, glycopyrronium en formoterol gedurende maximaal 24 weken is onderzocht in een farmacokinetische populatieanalyse. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) varieerde van 31-192 ml/min, wat overeenkomt met een bereik van matige tot geen nierinsufficiëntie. Simulatie van de systemische blootstelling (AUC₀₋₁₂) bij proefpersonen met COPD met matige nierinsufficiëntie (eGFR van 45 ml/min) duidt op een toename van ongeveer 68% voor glycopyrronium vergeleken met proefpersonen met COPD met een normale nierfunctie (eGFR van >90 ml/min). Vastgesteld werd dat de nierfunctie geen invloed heeft op de blootstelling aan budesonide of formoterol. Bij proefpersonen met COPD met zowel een laag lichaamsgewicht als matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan de systemische blootstelling aan glycopyrronium ongeveer verdubbeld zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een specifiek risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met de combinatie van budesonide, glycopyrronium en formoterol wat betreft genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In reproductieonderzoeken bij dieren is aangetoond dat glucocorticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaken (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen). De resultaten van deze dierexperimenten zijn echter niet relevant voor mensen bij de aanbevolen doses (zie rubriek 4.6). Budesonide vertoonde geen tumorigeen potentieel bij muizen. Bij ratten werd een verhoogde

incidentie van hepatocellulaire tumoren waargenomen wat gezien wordt als een klasse-effect bij ratten door langdurige blootstelling aan corticosteroiden.

Reproductieonderzoeken met formoterol bij dieren toonden een licht verminderde fertiliteit bij mannelijke ratten bij hoge systemische blootstelling en implantatieverliezen alsmede verminderde vroege postnatale overleving en een lager geboortegewicht bij aanzienlijk hogere systemische blootstelling dan bij klinisch gebruik wordt bereikt. Een lichte toename van de incidentie van uteriene leiomyomen is waargenomen bij ratten en muizen die behandeld waren met formoterol, een effect dat wordt beschouwd als een klasse-effect na langdurige blootstelling aan hoge doses β_2 -adrenerge agonisten bij knaagdieren.

Reproductieonderzoeken met glycopyrronium bij dieren toonden een lager foetaal gewicht bij ratten en konijnen en een matige lichaamsgewichttoename van nakomelingen bij ratten in de zoogtijd werd waargenomen bij aanzienlijk hogere systemische blootstellingen dan bij klinisch gebruik worden bereikt. Er werd geen bewijs van carcinogeniciteit gezien bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Norfluraan
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine
Calciumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Te gebruiken binnen 6 weken na opening van het zakje (56 inhalatiedoses)

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje (120 inhalatiedoses)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Niet aan temperaturen hoger dan 50°C blootstellen. Het spuitbusje niet doorboren. Bewaren op een droge plaats.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trixeo Aerosphere is een dosisaërosol met afgemeten dosis (*pressurized metered-dose inhaler, pMDI*), bestaande uit een aluminium spuitbusje met een daaraan bevestigde dosisindicator, geleverd met een witte plastic houder en een mondstuk met een grijze beschermkap. Elke inhalator is afzonderlijk verpakt in een folielaminaatzakje dat een sachet met droogmiddel bevat en verpakt is in een doos.

Verpakkingsgroottes van 1 spuitbusje met 56 of 120 inhalatiedoses
Multiverpakkingen van 360 (3 spuitbusjes van 120) inhalatiedoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Het spuitbusje mag niet worden opgebroken, doorboord of verbrand, zelfs niet als het leeg lijkt te zijn.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

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

EU/1/20/1498/001 56 inhalatiedoses
EU/1/20/1498/002 120 inhalatiedoses
EU/1/20/1498/003 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – ENKELE INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram aërosol, suspensie
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afzonderlijke dosis bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aërosol, suspensie.
56 inhalatiedoses (1 inhalator)
120 inhalatiedoses (1 inhalator)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Goed schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie
Hier openen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Te gebruiken binnen 6 weken na opening van het zakje (56 inhalatiedoses)

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje (120 inhalatiedoses)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
Het spuitbusje niet doorboren.
Bewaren op een droge plaats.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

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

EU/1/20/1498/001 56 inhalatiedoses
EU/1/20/1498/002 120 inhalatiedoses

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trixeo aerosphere

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET BLUE BOX

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram aërosol, suspensie
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afzonderlijke dosis bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aërosol, suspensie.

Multiverpakking: 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.

Het spuitbusje niet doorboren.
Bewaren op een droge plaats.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

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

EU/1/20/1498/003 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trixeo aerosphere

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram aërosol, suspensie
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afzonderlijke dosis bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aërosol, suspensie.

120 inhalatiedoses (1 inhalator). Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Goed schudden voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie
Hier openen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.
Het spuitbusje niet doorboren.
Bewaren op een droge plaats.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

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

EU/1/20/1498/003 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

trixeo aerosphere

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIEZAKJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram aërosol, suspensie
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Te gebruiken binnen 6 weken na opening van het zakje (56 inhalatiedoses)

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje (120 inhalatiedoses)

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Inhalatie

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Goed schudden voor gebruik.

Het zakje met droogmiddel niet innemen.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR-ETIKET (HOUDER)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mcg aërosol
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide
Inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

56 inhalatiedoses
120 inhalatiedoses

6. OVERIGE

AstraZeneca

Datum van opening zakje:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR-ETIKET (SPUITBUS)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 mcg aërosol
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide
Inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

56 inhalatiedoses
120 inhalatiedoses

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Trixeo Aerosphere 5 microgram/7,2 microgram/160 microgram, aërosol, suspensie formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trixeo Aerosphere en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
Gebruiksaanwijzing

1. Wat is Trixeo Aerosphere en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Trixeo Aerosphere bevat drie werkzame stoffen: formoterolfumaraatdihydraat, glycopyrronium en budesonide.

- Formoterolfumaraatdihydraat en glycopyrronium behoren tot een groep geneesmiddelen die 'luchtwegverwijders' heten. Zij werken op verschillende manieren om het samentrekken van de spieren rond de luchtwegen te voorkomen waardoor lucht gemakkelijker de longen in en uit kan.
- Budesonide behoort tot een groep geneesmiddelen die 'corticosteroiden' wordt genoemd. Deze werken door de ontsteking in uw longen te verminderen.

Trixeo Aerosphere is een inhalator gebruikt voor volwassenen met een longziekte die chronische obstructieve longziekte (COPD) heet, een langdurige ziekte van de luchtwegen in de longen.

Trixeo Aerosphere wordt gebruikt om ademen gemakkelijker te maken en om klachten van COPD, zoals kortademigheid, piepende ademhaling en hoesten, te verlichten. Trixeo Aerosphere kan ook longaanvallen (exacerbaties) van COPD voorkomen.

Trixeo Aerosphere levert de werkzame stoffen af in de longen terwijl u inademt. Als u dit medicijn regelmatig tweemaal daags gebruikt, zal het helpen de effecten van COPD op uw dagelijkse leven te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Trixeo Aerosphere wordt gebruikt als langdurige onderhoudsbehandeling bij COPD. **Gebruik het niet om een plotselinge aanval van kortademigheid of piepende ademhaling te behandelen.**

Acute ademhalingsproblemen

Als u last krijgt van benauwdheid, hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid meteen na het gebruik van Trixeo Aerosphere, **stop dan het gebruik en vertel het meteen aan uw arts** (zie 'Ernstige bijwerkingen' bovenaan rubriek 4 voor meer informatie).

Als uw kortademigheid, benauwdheid, piepende ademhaling of hoesten erger wordt tijdens het gebruik van Trixeo Aerosphere, moet u Trixeo Aerosphere blijven gebruiken maar zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts, omdat u mogelijk aanvullende behandeling nodig heeft.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als:

- u hoge bloeddruk of hartproblemen heeft
- u diabetes heeft
- u een longinfectie heeft
- u problemen heeft met uw schildklier
- u een laag kaliumgehalte in uw bloed heeft
- u prostaatproblemen heeft of problemen met plassen
- u een oogprobleem heeft dat 'kamerhoek glaucoom' heet
- u lever- of nierproblemen heeft.

Vertel het uw arts als u denkt dat een van deze situaties op u van toepassing is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Trixeo Aerosphere is niet onderzocht bij kinderen en jongeren. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Trixeo Aerosphere nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder voorschrift en kruidenmiddelen. Dit is omdat Trixeo Aerosphere invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Ook kunnen sommige geneesmiddelen invloed hebben op de manier waarop Trixeo Aerosphere werkt of de kans vergroten dat u bijwerkingen krijgt.

Gebruikt u naast Trixeo Aerosphere een, of meerdere, van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker:

- geneesmiddelen genaamd bètablokkers die kunnen worden gebruikt om hoge bloeddruk of hartproblemen te behandelen (zoals atenolol of propranolol) of om glaucoom te behandelen (zoals timolol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om schimmelinfecties te behandelen (zoals ketoconazol of itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om hiv-infecties te behandelen (zoals ritonavir of cobicistat);
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verlagen zoals:
 - corticosteroiden die u via de mond inneemt (zoals prednisolon);
 - diuretica – medicijnen die de aanmaak van urine vergroten (zoals furosemide of hydrochloorthiazide) die gebruikt kunnen worden om hoge bloeddruk te behandelen;
 - sommige geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van ademhalingsaandoeningen die methylxanthines worden genoemd (zoals theofylline);
- alle geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als Trixeo Aerosphere zoals tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium of salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol of indacaterol. Gebruik Trixeo Aerosphere niet als u deze geneesmiddelen al gebruikt;
- geneesmiddelen die gebruikt worden om hartritme problemen te behandelen zoals amiodaron;
- geneesmiddelen die bepaalde elektrische activiteit van het hart kunnen veranderen (het QT-interval genoemd), zoals geneesmiddelen voor:
 - depressie (zoals monoamineoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva);
 - bacteriële infecties (zoals erytromycine, claritromycine of telitromycine);

- allergische reacties (antihistaminica).

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is of als u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Trixeo Aerosphere gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Trixeo Aerosphere niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u vertelt dat dit kan.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u vertelt dat dit kan.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen. Duizeligheid is echter een bijwerking die soms voorkomt waar rekening mee gehouden dient te worden als u een voertuig bestuurt of machines bedient.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel gebruikt u?

De aanbevolen dosering is twee puffjes tweemaal daags; twee puffjes in de ochtend en twee puffjes in de avond.

Het is belangrijk om Trixeo Aerosphere elke dag te gebruiken, zelfs als u op dat moment geen verschijnselen van COPD heeft.

Vergeet niet: spoel uw mond met water na elk gebruik van Trixeo Aerosphere om eventuele resterende medicatie in de mond te verwijderen. Spuug dit water uit; slik het niet door.

Hoe gebruikt u dit middel?

Trixeo Aerosphere is voor inhalatie.

Lees de gebruiksaanwijzing onderaan deze bijsluiter. Als u niet zeker weet hoe u Trixeo Aerosphere moet gebruiken, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Gebruik van Trixeo Aerosphere met een voorzetkamer

U kunt het moeilijk vinden om in te ademen en tegelijk de inhalator in te drukken. Wanneer dit het geval is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker. Het kan helpen om een 'voorzetkamer' te gebruiken bij uw inhalator.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Trixeo Aerosphere heeft gebruikt dan zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. Mogelijk heeft u medische hulp nodig. Het kan zijn dat uw hart sneller klopt dan normaal, dat u zich wankel voelt, dat u dingen niet goed ziet, dat u een droge mond of hoofdpijn heeft of zich misselijk voelt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de dosis alsnog zodra u eraan denkt.

Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over. Neem niet meer dan tweemaal daags twee puffjes op dezelfde dag.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Dit geneesmiddel is bestemd voor langdurig gebruik. Gebruik dit geneesmiddel zo lang als uw arts het u voorschrijft. Het heeft alleen effect zolang u het gebruikt.

Stop niet tenzij uw arts u vertelt dat u dat moet doen, ook niet als u zich beter voelt, want uw verschijnselen kunnen verergeren. Als u met de behandeling wilt stoppen, moet u dit eerst met uw arts bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij dit geneesmiddel:

Ernstige bijwerkingen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Acute ademhalingsproblemen:

- als u ademhalingsproblemen krijgt direct na het gebruik van Trixeo Aerosphere, zoals benauwdheid, hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid, **stop dan met dit geneesmiddel en vertel het meteen aan uw arts.**

Allergische reacties:

- zwelling van uw gezicht, met name rond uw mond (zwelling van uw tong of keel kan het moeilijk maken om te slikken)
- huiduitslag of netelroos (galbulten) in combinatie met ademhalingsproblemen
- plotseling een gevoel van flauwte hebben

Deze verschijnselen kunnen tekenen zijn van een allergische reactie die ernstig kan worden. Stop met het gebruik van dit geneesmiddel en roep onmiddellijk medische hulp in als u de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- spruw in de mond (een schimmelinfectie). Spoel uw mond met water direct nadat u Trixeo Aerosphere heeft gebruikt om dit te helpen voorkomen
- angstig gevoel
- moeite met slapen
- misselijkheid
- hoofdpijn
- hoesten of een hese stem
- spierkrampen
- uw hart voelen kloppen (hartkloppingen)
- hoge bloedsuikerniveaus (zoals aangetoond in onderzoeken)
- vaak plassen en pijn tijdens het plassen (kunnen tekenen zijn van een urineweginfectie)
- longontsteking (infectie van de long)

Vertel het uw arts als u een van de volgende verschijnselen ervaart terwijl u Trixeo Aerosphere gebruikt. Het kunnen tekenen zijn van een longinfectie:

- koorts of koude rillingen
- toename van slijmproductie, veranderingen van de kleur van het slijm
- meer hoesten of toename van ademhalingsproblemen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- schudden, beven of duizelig gevoel
- droge mond of lichte irritatie in de keel
- blauwe plekken
- rusteloos, nerveus of geagiteerd gevoel
- depressie
- snelle hartslag of onregelmatige hartslag
- pijn op de borst of benauwdheid (angina pectoris)

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- gedragsverandering
- een effect op de bijnier

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- dingen niet goed zien
- vertroebeling van de ooglenzen (tekenen van cataract)
- verhoogde druk in het oog (glaucoom)
- zwelling van uw gezicht, met name rond uw mond (zwelling van uw tong of keel kan het moeilijk maken om te slikken)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en het spuitbusje na 'EXP'. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening van het zakje moet de inhalator gebruikt worden binnen:

- 6 weken – voor een inhalator met 56 puffjes
- 3 maanden – voor een inhalator met 120 puffjes.

Bewaar de inhalator in het verzegelde zakje – verwijder de inhalator enkel vlak voor gebruik uit het verzegelde zakje. Schrijf de datum waarop het zakje is geopend op het etiket van de inhalator in de daarvoor bestemde ruimte.

Bewaren beneden 30°C. Op een droge plek bewaren.

Voor de beste resultaten dient de inhalator voor gebruik op kamertemperatuur te zijn.

Het spuitbusje niet breken, doorprikken of verbranden, zelfs als het leeg lijkt te zijn. Niet gebruiken of bewaren in de buurt van hitte of open vuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn formoterolfumaraatdihydraat, glycopyrronium en budesonide.

Elke afzonderlijke inhalatie biedt een afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

De andere stoffen in dit middel zijn norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

Hoe ziet Trixeo Aerosphere eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trixeo Aerosphere is een suspensie in een spuitbusje.

Trixeo Aerosphere wordt geleverd in een spuitbusje met een dosisindicator, voorzien van een witte plastic houder en een mondstuk (zie afbeelding 1 van de gebruiksaanwijzing onderaan deze bijsluiters). Het mondstuk is afgedekt met een grijze verwijderbare beschermkap. Trixeo Aerosphere wordt geleverd in een foliezakje met een zakje droogmiddel en zit verpakt in een doos.

Elke inhalator bevat 56 of 120 pufjes. Daarnaast zijn er multiverpakkingen met 3 spuitbusjes met elk 120 pufjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co.
+356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

Gebruiksaanwijzing
Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram aërosol, suspensie
(formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide)
Inhalatie

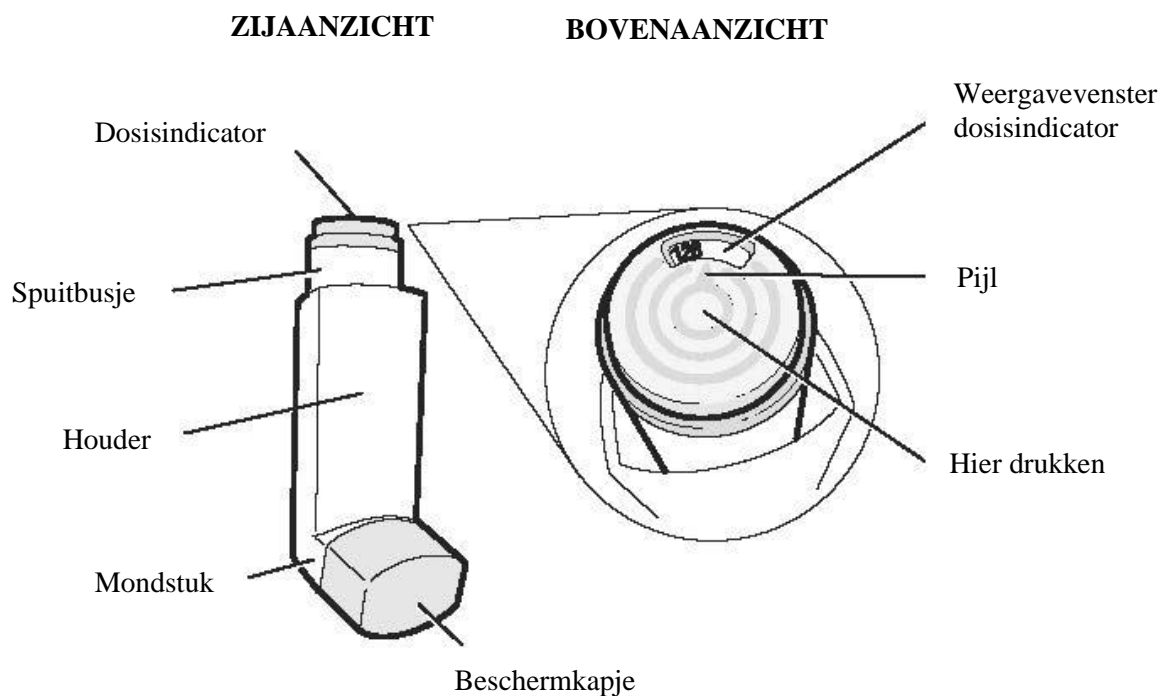
Lees deze gebruiksaanwijzing en de bijsluiter voordat u begint met het gebruik van Trixeo Aerosphere en telkens wanneer u een nieuwe inhalator krijgt. Er kan nieuwe informatie zijn. Deze informatie moet worden gebruikt als aanvulling op een gesprek met uw arts over uw medische aandoening en behandeling.

Belangrijke informatie:

- **Uitsluitend voor inhalatie.**
- Gebruik Trixeo Aerosphere precies zoals uw arts u vertelt.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen heeft over het gebruik van uw inhalator.
- **Maak uw inhalator eenmaal per week schoon.** Het is zeer belangrijk om de plastic houder schoon te houden zodat er geen geneesmiddel in ophoopt waardoor de spray door het mondstuk blokkeert. Zie de stappen 1 tot en met 8 onder “**Hoe uw Trixeo Aerosphere-inhalator schoongemaakt moet worden**”.

De onderdelen van uw Trixeo Aerosphere-inhalator (zie afbeelding 1):

- Trixeo Aerosphere wordt geleverd als een spuitbusje met dosisindicator, dat past in een houder.
 - **Gebruik** de Trixeo Aerosphere houder **niet** met andere geneesmiddelen.
 - **Gebruik** het Trixeo Aerosphere spuitbusje **niet** met een houder van een andere inhalator.



Afbeelding 1

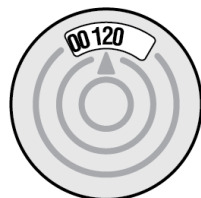
- Trixeo Aerosphere wordt geleverd met een dosisindicator bovenop de spuitbusje (zie **afbeelding 1**). Het weergavevenster van de dosisindicator laat zien hoeveel pufjes geneesmiddel u nog over heeft. Telkens wanneer u op het midden van de dosisindicator drukt, wordt er een pufje geneesmiddel afgegeven.

Trixeo Aerosphere bevat extra pufjes zodat u uw inhalator kunt voorbereiden voor gebruik. De stapsgewijze gebruiksaanwijzing van de inhalator hieronder kunt u gebruiken voor de inhalator voor 14 dagen (56 pufjes) en voor de inhalator voor 30 dagen (120 pufjes).

Voordat u Trixeo Aerosphere voor de eerste keer gebruikt

Controleer voordat u Trixeo Aerosphere voor de eerste keer gebruikt, of de pijl op de dosisindicator rechts van de inhalatiemarkering '120' in het venster van de dosisindicator staat (**zie afbeelding 1**).

- De pijl staat op 120 nadat 10 pufjes Trixeo Aerosphere zijn afgegeven. Dit betekent dat er nog 120 pufjes geneesmiddel over zijn in het spuitbusje (**zie afbeelding 2a**).
- Nadat u nog eens 10 pufjes heeft gebruikt, staat de pijl tussen de 100 en 120. Dit betekent dat er nog 110 pufjes geneesmiddel over zijn in het spuitbusje (**zie afbeelding 2b**).
- De pijl staat op 100 nadat u nog eens 10 pufjes heeft genomen. Dit betekent dat er nog 100 pufjes geneesmiddel over zijn in het spuitbusje (**zie afbeelding 2c**).



Afbeelding 2a
120 pufjes

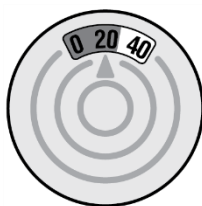


Afbeelding 2b
110 pufjes



Afbeelding 2c
100 pufjes

- Het venster van de dosisindicator verplaatst zich na elke 10 pufjes. Het getal in het venster van de dosisindicator verandert na elke 20 pufjes.



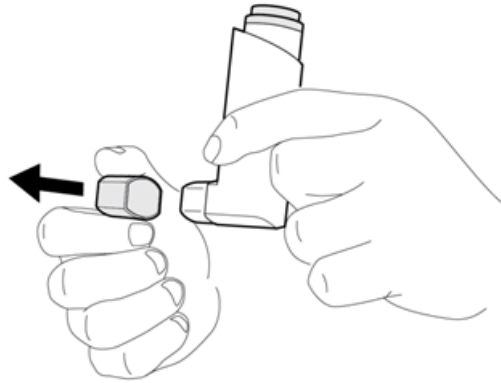
Afbeelding 2d

- De kleur in het venster van de dosisindicator verandert naar rood, zoals getoond in het gearceerde gebied, als er nog maar 20 pufjes geneesmiddel over zijn in uw inhalator (**zie afbeelding 2d**).
- De dosisindicator voor de 14 dagen inhalator, 56 inhalatie spuitbusje, verandert na elke 10 pufjes, met markeringen voor 60, 40, 20 en 0 pufjes. De kleur van het weergavevenster van de dosisindicator van de 14 dagen inhalator, 56 inhalatie spuitbusje, wordt rood wanneer er nog maar 20 pufjes geneesmiddel in uw inhalator zitten.

Uw Trixeo Aerosphere-inhalator gereed maken voor gebruik:

- Uw Trixeo Aerosphere-inhalator wordt geleverd in een foliezakje dat een zakje droogmiddel bevat.
 - Haal de Trixeo Aerosphere-inhalator uit het foliezakje.
 - Gooi het foliezakje en het zakje droogmiddel weg. De inhoud van het zakje droogmiddel **niet** eten of inademen.

- Trixeo Aerosphere dient op kamertemperatuur te zijn voordat u het gebruikt.

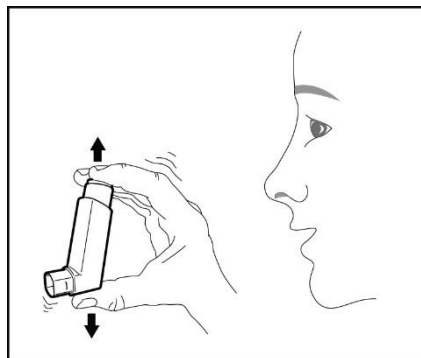


Afbeelding 3

Klaarmaken van uw Trixeo Aerosphere-inhalator:

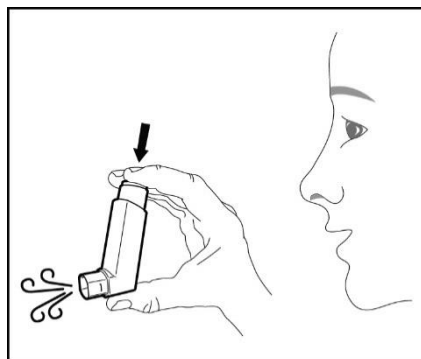
Voordat u uw Trixeo Aerosphere-inhalator voor de eerste keer gebruikt, moet u de inhalator klaarmaken.

- Verwijder het beschermkapje van het mondstuk (zie afbeelding 3). Controleer de binnenzijde van het mondstuk voordat u de inhalator gebruikt om er zeker van te zijn dat deze niet geblokkeerd is.
- Houd de inhalator rechtop, weg van uw gezicht, en schud de inhalator goed (zie afbeelding 4).



Afbeelding 4

- Druk stevig op het midden van de dosisindicator tot het spuitbusje niet verder in de houder kan. Hierdoor komt een puffje geneesmiddel vrij uit het mondstuk (zie afbeelding 5). U kunt een zachte klik uit de dosisindicator horen als deze tijdens het gebruik aftelt.



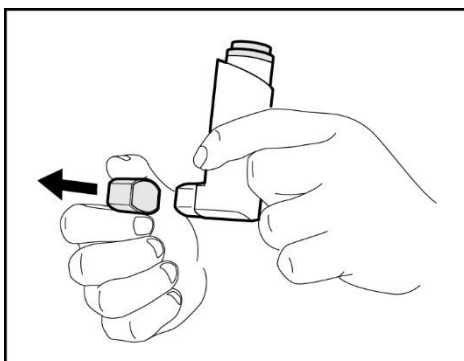
Afbeelding 5

- **Herhaal de stappen voor het klaarmaken nog 3 maal (zie afbeelding 4 en afbeelding 5).** Schud de inhalator goed voorafgaand aan elk puffje bij het klaarmaken van de inhalator.

- Na 4 keer klaarmaken moet de dosisindicator rechts van '120' wijzen en is uw inhalator nu klaar voor gebruik.

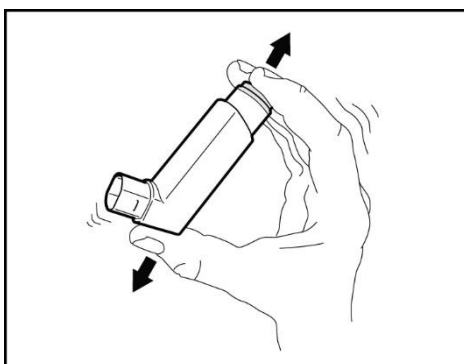
Gebruiken van uw Trixeo Aerosphere-inhalator:

Stap 1: Verwijder het beschermkapje van het mondstuk (zie afbeelding 6).



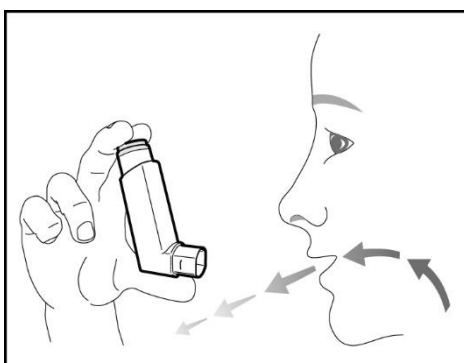
Afbeelding 6

Stap 2: Schud de inhalator goed voorafgaand aan elk gebruik (zie afbeelding 7).



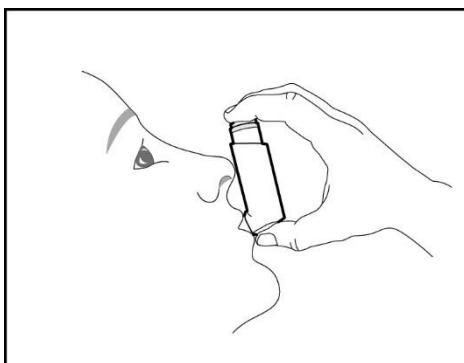
Afbeelding 7

Stap 3: Houd de inhalator met het mondstuk naar u toe en adem uit via uw mond zo ver als u kunt zonder zich onprettig te voelen (zie afbeelding 8).



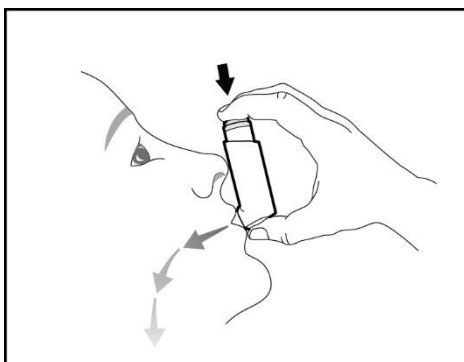
Afbeelding 8

Stap 4: Sluit uw lippen rond het mondstuk en houd uw hoofd iets achterover, terwijl u uw tong onder het mondstuk houdt (**zie afbeelding 9**).



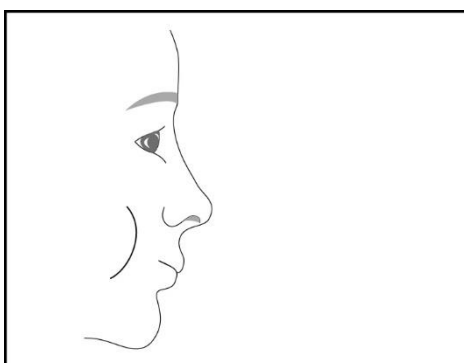
Afbeelding 9

Stap 5: Druk, terwijl u diep en langzaam inademt, het midden van de dosisindicator omlaag tot het spuitbusje niet verder in de houder kan en een puffje geneesmiddel is afgegeven (**zie afbeelding 10**). Stop dan met drukken op de dosisindicator.



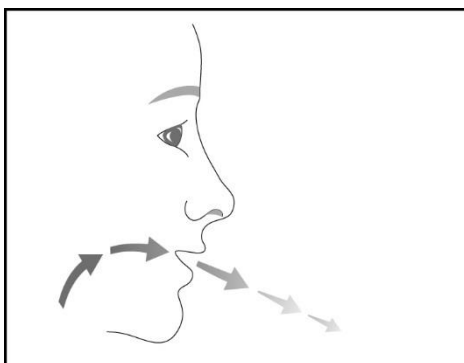
Afbeelding 10

Stap 6: Als u klaar bent met inademen, haalt u het mondstuk uit uw mond. Houd uw adem in zolang als dit voor u comfortabel is, maximaal 10 seconden (**zie afbeelding 11**).



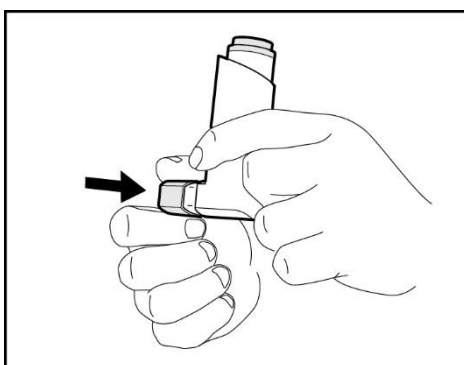
Afbeelding 11

Stap 7: Adem rustig uit (**zie afbeelding 12**). Herhaal de stappen 2 tot en met 7 om uw tweede puffje Trixeo Aerosphere te nemen.



Afbeelding 12

Stap 8: Plaats direct na gebruik het beschermkapje weer over het mondstuk (zie **afbeelding 13**).



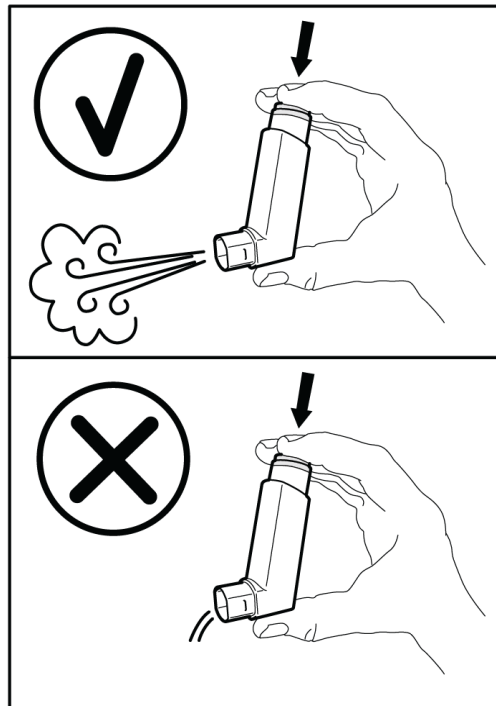
Afbeelding 13

Stap 9: Spoel uw mond met water om eventueel geneesmiddel dat is achtergebleven te verwijderen. Spuug dit water uit; slik het **niet door**.

Het is belangrijk om Trixeo Aerosphere op een droge plek te bewaren.

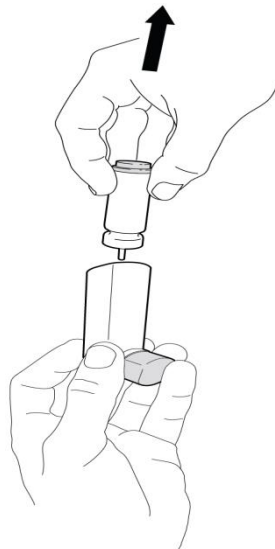
Schoonmaken van uw Trixeo Aerosphere-inhalator:

Maak de inhalator eenmaal per week schoon. Het is erg belangrijk om uw inhalator schoon te houden, zodat er geen geneesmiddel ophoopt dat de verstuiving via het mondstuk blokkeert (**zie afbeelding 14**).



Afbeelding 14

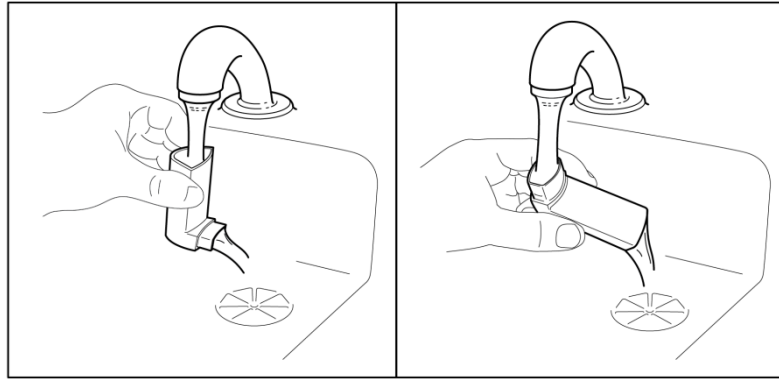
Stap 1: Haal het spuitbusje uit de houder (**zie afbeelding 15**). Maak het spuitbusje **niet** schoon en laat dit niet nat worden.



Afbeelding 15

Stap 2: Haal het beschermkapje van het mondstuk.

Stap 3: Houd de houder onder de kraan en laat er ongeveer 30 seconden warm water door stromen. Draai de houder ondersteboven en laat er nogmaals 30 seconden warm water door stromen. (**zie afbeelding 16**).

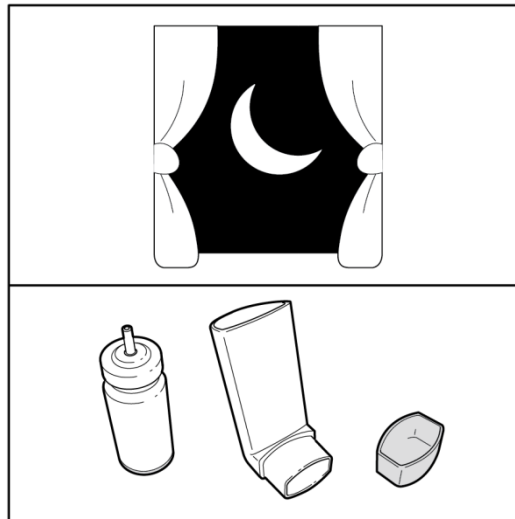


Afbeelding 16

Stap 4: Schud zoveel mogelijk water van de houder af.

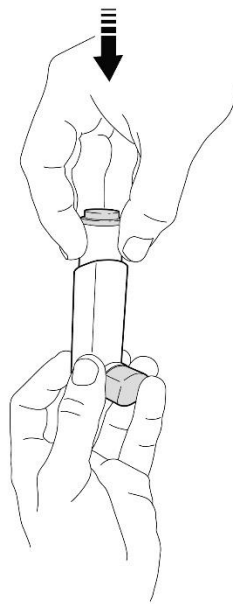
Stap 5: Kijk in de houder en het mondstuk om er zeker van te zijn dat achtergebleven geneesmiddelresten geheel zijn weggespoeld. Als er geneesmiddel is achtergebleven, **herhaalt u de stappen 3 tot en met 5** zoals hierboven beschreven.

Stap 6: Laat de houder een de nacht aan de lucht drogen (**zie afbeelding 17**). Plaats het spuitbusje **niet** terug in de houder als deze nog nat is.



Afbeelding 17

Stap 7: Als de houder droog is, kunt u het spuitbusje voorzichtig terugduwen in de houder (zie **afbeelding 18**). **Druk niet** te hard op het spuitbusje, want daardoor kan een puffje geneesmiddel vrijkomen.



Afbeelding 18

Stap 8: Maak uw Trixeo Aerosphere-inhalator na elke reiniging opnieuw klaar. Om de inhalator opnieuw klaar te maken, schudt u de inhalator goed en drukt u tweemaal op het midden van de dosisindicator, om in totaal 2 puffjes vrij te laten komen in de lucht, van uw gezicht af. Uw inhalator is nu klaar voor gebruik.

Als u uw Trixeo Aerosphere langer dan 7 dagen niet gebruikt of als u uw Trixeo Aerosphere heeft laten vallen, moet u deze opnieuw klaarmaken voor gebruik.

Om de inhalator opnieuw klaar te maken, schudt u de inhalator goed en drukt u tweemaal op het midden van de dosisindicator, om in totaal 2 puffjes vrij te laten komen in de lucht, van uw gezicht af. Uw inhalator is nu klaar voor gebruik.