1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trixeo Aerosphere 5 microgram/14,4 microgram/160 microgram, aerosol, suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke geïnhaleerde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 18 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 14,4 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,3 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 19,1 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 15,3 microgram glycopyrronium, en 170 microgram budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, suspensie

Witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trixeo Aerosphere is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling van astma bij patiënten van 12 jaar en ouder bij wie geen adequate controle wordt bereikt met een combinatie van een intermediaire dosis inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2-agonist.

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).

Patiënten moeten worden geadviseerd om Trixeo Aerosphere elke dag te nemen, ook als ze geen symptomen hebben.

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 van 65 jaar en ouder (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 dosisaanpassing nodig voor de behandeling van astma bij adolescenten van 12 tot en met 17 jaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Trixeo Aerosphere bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Gebruiksaanwijzing
Om een juiste toediening van het geneesmiddel te verzekeren, dient een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg 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.
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 goed 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. Trixeo Aerosphere kan worden gebruikt met een voorzetkamer, waaronder de Aerochamber Plus Flow-Vu (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 piepende ademhaling en kortademigheid onmiddellijk 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 astma 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.

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 patiënten met ernstig astma 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 plasmaglucose veroorzaken. Monitoring van het plasmaglucose 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 4.2 en 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 4.2 en 5.2). Deze patiënten moeten worden gemonitord op mogelijke bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden regelmatig te meten. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw te worden beoordeeld met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroïdtherapie moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke risico op groeiremming. Bovendien dient overwogen te worden de patiënt door te verwijzen naar de kinderlongarts.

Er zijn beperkte gegevens van langetermijnstudies die aangeven dat de meeste kinderen en adolescenten die behandeld worden met budesonide per inhalatie hun streeflengte uiteindelijk bereiken. Een kleine, maar voorbijgaande vermindering in groei (ongeveer 1 cm) is echter in het begin waargenomen. Dit vindt in het algemeen in het eerste jaar van de behandeling plaats.

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, verhoogt 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 hooggedoseerd 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 dispositie 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 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, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan 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 β_2-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 geïnhaleerd 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 placentabarrière passeerden.

Er is geen ervaring of aanwijzing voor veiligheidsproblemen met het gebruik van propellant norfluraan (HFA-134a) tijdens de zwangerschap of lactatie bij mensen. Dierstudies naar het effect van HFA-134a op de reproductieve functie en embryofoetale 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 embryofoetale 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 geïnhaleerde 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 het kind.

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 met astma waren hoofdpijn (2,2%), dysfonie (1,9%) en urineweginfectie (1,0%).

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 (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥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**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie Orale candidiasis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend
Endocriene aandoeningen	Tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten, bijv. hypofunctie van de bijnier	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak
Psychische stoornissen	Angst Insomnia	Vaak
	Depressie Agitatie Rusteloosheid Nervositeit	Soms
	Abnormaal gedrag	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid Tremor	Soms

Systeem/orgaanklasse	Voorkeursterm	Frequentie
Oogaandoeningen	Glaucoom Cataract Gezichtsvermogen wazig (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Vaak
	Angina pectoris Cardiale aritmieën (atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) Tachycardie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie Hoesten	Vaak
	Bronchospasme Keelirritatie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Vaak
	Droge mond	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Blauwe plekken	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Urineretentie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst	Soms

Pediatrische patiënten

In totaal namen 128 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met ongecontroleerd astma deel aan twee studies van 24 tot 52 weken, KALOS en LOGOS, in alle behandelgroepen (zie rubriek 5.1). Het veiligheidsprofiel bij adolescenten was vergelijkbaar met dat van de totale onderzoeksgroep.

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 a 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.

Farmacodynamische effecten

In twee fase III-studies van 24 tot 52 weken (KALOS en LOGOS) trad in alle behandelgroepen een snelle werking op, zoals aangetoond door verbeteringen in de FEV_1 na 5 minuten op dag 1 ten opzichte van baseline. Voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram bedroeg de gemiddelde verandering binnen de groep ten opzichte van baseline 161 ml (95%-BI: 145, 177) en 180 ml (95%-BI: 162, 197) in respectievelijk KALOS en LOGOS.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Trixeo Aerosphere werden beoordeeld bij patiënten van 12 jaar en ouder met ongecontroleerd astma in twee gerandomiseerde, dubbelblinde studies met parallelle groepen, KALOS en LOGOS.

KALOS en LOGOS waren twee studies van 24 tot 52 weken (KALOS: 2.144 gerandomiseerde en behandelde patiënten; 65% vrouwen, gemiddelde leeftijd 52 [bereik: 12 tot 80 jaar], 24% was 65 jaar en ouder; en LOGOS: 2.167 gerandomiseerde en behandelde patiënten; 61% vrouwen, gemiddelde leeftijd 52 [bereik: 12 tot 80 jaar], 19% was 65 jaar en ouder) met vier behandelgroepen waarin tweemaal daags twee inhalaties vergeleken werden van Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram, Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram, formoterolfumaraatdihydraat/budesonide-dosisinhalator (FOR/BUD MDI) 5/160 microgram en FOR/BUD MDI 4,5/160 microgram. Voorafgaand aan randomisatie kregen de patiënten in beide studies tijdens de inloopperiode van 4 weken tweemaal daags twee inhalaties FOR/BUD MDI 5/160 microgram. Voor de FOR/BUD MDI 5/160 microgram werd dezelfde inhalator en hetzelfde gepatenteerde Aerosphere-afgiftesysteem gebruikt als bij Trixeo Aerosphere.

Beide studies werden uitgevoerd bij patiënten van 12 jaar en ouder met astma die nog steeds symptomen ervaren en bij wie de aandoening onvoldoende onder controle is, zoals blijkt uit een totale score op de Asthma Control Questionnaire (ACQ)-7 van $\geq$1,5 ondanks behandeling met een intermediaire of hoge dosis geïnhaleerde corticosteroïden (ICS)/langwerkende β_2-agonist (LABA) en

een FEV_1 vóór bronchodilatatie van <80% van de voorspelde normaalwaarde voor deelnemers van ≥18 jaar of <90% van de voorspelde normaalwaarde voor deelnemers van 12 tot 18 jaar.

Patiënten in KALOS hadden een mediane astmaduur van 16 jaar (bereik: 1-74), een gemiddelde baseline FEV_1 vóór bronchodilatatie als percentage van de voorspelde waarde van 59% (standaardafwijking [SD] 12%) en een gemiddelde ACQ-5-score bij baseline van 2,49 (SD 0,66). In het voorgaande jaar had 33% van de patiënten 0 ernstige exacerbaties, 46% van de patiënten 1 ernstige exacerbatie en 21% van de patiënten ≥2 ernstige exacerbaties. Bij start van deelname aan de studie gebruikte 57% van de patiënten een intermediaire dosis ICS in combinatie met een LABA, en 43% van de patiënten een hoge dosis ICS in combinatie met een LABA.

Patiënten in LOGOS hadden een mediane astmaduur van 15 jaar (bereik: 1-76), een gemiddelde baseline FEV_1 vóór bronchodilatatie als percentage van de voorspelde waarde van 59% (SD 13%) en een gemiddelde ACQ-5-score van 2,49 (SD 0,66) bij baseline. In het voorgaande jaar had 51% van de patiënten 0 ernstige exacerbaties, 40% van de patiënten 1 ernstige exacerbatie en 9% van de patiënten ≥2 ernstige exacerbaties. Bij start van deelname aan de studie gebruikte 73% van de patiënten een intermediaire dosis ICS in combinatie met een LABA, en 26% van de patiënten een hoge dosis ICS in combinatie met een LABA.

In de gecombineerde KALOS- en LOGOS-studiepopulatie had in het voorgaande jaar 42% van de patiënten 0 ernstige exacerbaties, 43% van de patiënten 1 ernstige exacerbatie en 15% van de patiënten ≥2 ernstige exacerbaties. Bij start van deelname aan de studie gebruikte 65% van de patiënten een intermediaire dosis ICS in combinatie met een LABA, en 34% van de patiënten een hoge dosis ICS in combinatie met een LABA.

Het primaire eindpunt in de afzonderlijke studies, KALOS en LOGOS, was de verandering ten opzichte van baseline in de ochtenddalwaarde van de FEV_1 vóór toediening over een periode van 24 weken voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram in vergelijking met de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen.

Het primaire samengevoegde eindpunt, gebaseerd op de gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS, was de frequentie van ernstige astma-exacerbaties voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram in vergelijking met de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen.

Het belangrijkste secundaire eindpunt in KALOS en LOGOS was de verandering ten opzichte van de baseline in de FEV_1 AUC_{0-3} over een periode van 24 weken voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram in vergelijking met de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen.

Effecten op de longfunctie
In zowel de KALOS- als de LOGOS-studie leidde behandeling met Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram, in vergelijking met de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen, tot statistisch significante verbeteringen in de verandering ten opzichte van baseline in de ochtenddalwaarde van de FEV_1 vóór toediening en in de verandering ten opzichte van baseline in de FEV_1 AUC_{0-3} over een periode van 24 weken (zie tabel 2).

Tabel 2: Longfunctie-analyses – KALOS en LOGOS

	KALOS		**LOGOS**	
Behandeling[1]	**Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mcg (N=594)**	**Samengevoegd FOR/BUD[2] (N=1.208)**	**Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mcg (N=585)**	**Samengevoegd FOR/BUD[2] (N=1.192)**
Verandering t.o.v. baseline in FEV_1-ochtenddalwaarde vóór toediening (ml) gedurende 24 weken				
n	593	1.204	582	1.183
LS gemiddelde verandering	155	99	171	74
Verschil	56		97	

95%-BI	(31; 82)		(70; 123)	
p-waarde	<0,001[3]		<0,001[3]	
Verandering t.o.v. baseline in FEV_1 AUC_{0-3} (ml) gedurende 24 weken				
n	593	1.205	582	1.186
LS gemiddelde verandering	308	239	345	232
Verschil	69		112	
95%-BI	(44; 94)		(87; 138)	
p-waarde	<0,001[3]		<0,001[3]	

[1.]Toegediend als twee inhalaties, tweemaal daags

[2.]Samengevoegde FOR/BUD MDI 5/160 microgram en FOR/BUD MDI 4,5/160 microgram

[3.]Statistisch significant volgens de procedure voor controle van type 1-fouten

AUC_{0-3} = oppervlakte onder de curve van 0 tot 3 uur; BI = betrouwbaarheidsinterval; FEV_1 = geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; N = aantal proefpersonen in de behandelgroep; n = aantal proefpersonen met niet-ontbrekende waarden gedurende 24 weken

In de gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS leidde behandeling met Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram (N = 1.179) tot een toename van 166 ml ten opzichte van baseline (LS gemiddelde verandering) in de ochtenddalwaarde van de FEV_1 vóór toediening over een periode van 24 weken, vergeleken met 90 ml voor de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen (verschil: 76 ml, 95%-BI: 57, 94). Soortgelijke verbeteringen werden waargenomen voor de verandering ten opzichte van baseline in de FEV_1 AUC_{0-3} over 24 weken in de gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS bij vergelijking van Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram met de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen (verschil: 90 ml, 95%-BI: 72; 108). De verbeteringen in de longfunctie hielden gedurende 52 weken aan.

Effecten op ernstige exacerbaties
Astma-exacerbaties werden gedurende de gehele behandelingsperiode van 52 weken beoordeeld. Ernstige astma-exacerbaties werden gedefinieerd als een verslechtering van astmasymptomen die ten minste 3 dagen behandeling met systemische corticosteroïden, een bezoek aan de spoedeisende hulp met een kuur van systemische corticosteroïden, en/of ziekenhuisopname vereiste en/of tot overlijden leidde.

In de gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS leidde behandeling met Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram tot een statistisch significante afname (14%) van het jaarlijkse aantal ernstige astma-exacerbaties in vergelijking met de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen (zie tabel 3).

Tabel 3: Incidentie van ernstige exacerbaties – gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS

	Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 mcg	**Samengevoegd FOR/BUD[1]**
Algehele populatie	**N=1.179**	**N=2.400**
Aantal (%) patiënten met ten minste 1 voorval	398 (34%)	914 (38%)
Aantal voorvallen	612	1.444
Aangepast jaarlijks incidentiecijfer	0,54	0,63
Frequentieverhouding t.o.v. de vergelijkingsgroep (95%-BI)	0,86 (0,76; 0,97)	
p-waarde	0,012[2]	
Patiënten met ≥1 ernstige exacerbatie in het voorgaande jaar	**N=665**	**N=1.367**
Aantal (%) patiënten met ten minste 1 voorval	255 (38%)	590 (43%)
Aantal voorvallen	419	976
Aangepast jaarlijks incidentiecijfer	0,62	0,72
Frequentieverhouding t.o.v. de vergelijkingsgroep (95%-BI)	0,86 (0,74; 1,00)	

Patiënten zonder ernstige exacerbatie in het voorgaande jaar	**N=514**	**N=1.033**
Aantal (%) patiënten met ten minste 1 voorval	143 (28%)	324 (31%)
Aantal voorvallen	193	468
Aangepast jaarlijks incidentiecijfer	0,46	0,55
Frequentieverhouding t.o.v. de vergelijkingsgroep (95%-BI)	0,83 (0,68; 1,02)	

BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal proefpersonen in de behandelgroep
[1] Samengevoegde FOR/BUD MDI 5/160 microgram en FOR/BUD MDI 4,5/160 microgram
[2] Statistisch significant volgens de procedure voor controle van type 1-fouten

Astmacontrole en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
De astmacontrole en de astma-gerelateerde kwaliteit van leven werden in elke studie beoordeeld met behulp van de Asthma Control Questionnaire (ACQ-5 en ACQ-7) en de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ+12).

In de gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS vertoonden alle behandelgroepen verbeteringen ten opzichte van baseline wat betreft symptoomcontrole en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven uitkomsten, zoals blijkt uit de veranderingen in de ACQ-7- en AQLQ+12-scores. Het percentage patiënten dat het minimaal klinisch belangrijke verschil (MCID; ≥0,5) op de ACQ-7 bereikte, bedroeg 70% voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram, vergeleken met 65% voor de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen over een periode van 24 weken (odds ratio [OR] 1,26; 95%-BI: 1,08; 1,47). Het percentage patiënten dat een MCID ≥0,5 bereikte in de AQLQ+12 was 58% voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram, vergeleken met 57% voor de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen over een periode van 24 weken (OR 1,10; 95%-BI: 0,94; 1,29). De responspercentages met ACQ-5 (bestaande uit de 5 vragen over symptomen uit ACQ-7) waren vergelijkbaar met die met ACQ-7 gedurende 24 weken.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 128 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met ongecontroleerd astma gerandomiseerd in de KALOS- en LOGOS-studies en behandeld met tweemaal daags twee inhalaties Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram (N = 30) of Trixeo Aerosphere 5/7,2/160 microgram (N = 19), vergeleken met tweemaal daags twee inhalaties van samengevoegd FOR/BUD MDI 5/160 microgram en FOR/BUD MDI 4,5/160 microgram (N = 79).

In KALOS en LOGOS gebruikte 72% van de adolescenten bij aanvang een intermediaire dosis ICS in combinatie met een LABA en 27% van de adolescenten een hoge dosis ICS in combinatie met een LABA. De verandering ten opzichte van baseline in de ochtenddalwaarde van de FEV_1 vóór toediening over 24 weken voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram bedroeg 344 ml versus 289 ml voor de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen (verschil 55 ml, 95%-BI: -58; 169). De verandering ten opzichte van baseline in de FEV_1 AUC_{0-3} over 24 weken voor Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram bedroeg 459 ml tegenover 404 ml voor de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen (verschil 56 ml, 95%-BI: -51; 162). Bij adolescenten die werden behandeld met Trixeo Aerosphere 5/14,4/160 microgram bedroeg de frequentie van ernstige astma-exacerbaties 0,19 tegenover 0,38 voor de samengevoegde FOR/BUD-behandelgroepen (frequentieverhouding 0,51, 95%-BI: 0,18; 1,48). In de gecombineerde analyse van KALOS en LOGOS werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen adolescenten en de totale onderzoeksgroep.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met astma (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 leidde tot een toename in de totale systemische blootstelling (zoals gemeten met AUC_{0-t}) aan budesonide en glycopyrronium met respectievelijk 33% en 55%, terwijl de blootstelling aan formoterol ongewijzigd bleef. Bij gezonde vrijwilligers met een goede inhalatietechniek nam de systemische blootstelling niet toe wanneer een voorzetkamer werd gebruikt.

Absorptie

Budesonide
Na toediening via inhalatie van dit geneesmiddel bij proefpersonen met astma bedroeg de mediane tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) voor budesonide ongeveer 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 astma bedroeg de T_{max} voor glycopyrronium ongeveer 6 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 2,4 dagen herhaalde toediening van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 2 keer groter dan na de eerste dosis.

Formoterol
Na geïnhaleerde toediening van dit geneesmiddel bij proefpersonen met astma bedroeg de T_{max} voor formoterol ongeveer 1,5 uur. Steady state werd bereikt na ongeveer 2 dagen herhaalde dosering van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,9 keer groter dan na de eerste dosis.

Distributie

Budesonide
Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van budesonide is ongeveer 930 l, via farmacokinetische populatieanalyse. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 90% voor budesonide.

Glycopyrronium
Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van glycopyrronium is ongeveer 5.000 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 ongeveer 2.700 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 16α-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 tot inactieve metabolieten. Secundaire metabole routes omvatten deformylering en sulfaatconjugatie. CYP2D6 en CYP2C zijn geïdentificeerd als primair verantwoordelijk voor O-demethylering.

Eliminatie

Budesonide
Budesonide wordt geëlimineerd via metabolisme, voornamelijk gekatalyseerd door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden uitgescheiden in urine, hetzij in onveranderde vorm, hetzij in geconjugeerde vorm. Er zijn slechts verwaarloosbare hoeveelheden onveranderde budesonide gedetecteerd in urine. Uit een farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat de effectieve halfwaardetijd van budesonide ongeveer 5,2 uur is.

Glycopyrronium
Na intraveneuze 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 halfwaardetijd van glycopyrronium, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was ongeveer 12 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 halfwaardetijd van formoterol, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was ongeveer 11 uur.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras/etniciteit 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 wat betreft andere etniciteiten 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.

De blootstelling aan budesonide, glycopyrronium en formoterol bij patiënten met geen tot matige nierinsufficiëntie (baseline geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, eGFR, 40-221 ml/min) werd onderzocht bij een beperkt aantal astmapatiënten in een populatiefarmacokinetisch onderzoek. De blootstelling aan budesonide, glycopyrronium en formoterol werd niet beïnvloed door de nierfunctie, hoewel de resultaten met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd vanwege de kleine steekproefomvang.

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 corticosteroïden.

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

3 jaar

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

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 dosisaerosol met afgemeten dosis (*pressurized metered-dose inhaler, pMDI)* bestaande uit een gecoat aluminium spuitbusje, een gele plastic houder en een mondstuk met daaraan bevestigd een grijze plastic beschermkap en een dosisindicator. Elke inhalator is afzonderlijk verpakt in een folielaminaatzakje dat een sachet met droogmiddel bevat en verpakt is in een doos.

Verpakkingsgrootte van 1 spuitbusje met 120 inhalatiedoses.
Multiverpakkingen van 360 (3 spuitbusjes van 120) inhalatiedoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten 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 opengebroken, 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/1/20/1498/004 120 inhalatiedoses
EU/1/20/1498/005 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2020
Datum van laatste verlenging: 14 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2026

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