## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect:

Trimbow bevat 8,856 mg ethanol per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, oplossing (aerosol)

Kleurloze tot geelachtige oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Chronische obstructieve longziekte (COPD)

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

Astma

Onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met astma die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudscombinatie van een langwerkende bèta-2-agonist en een middelmatige dosis inhalatiecorticosteroïde, en die het afgelopen jaar één of meer astma-exacerbaties hebben gehad.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is twee inhalaties tweemaal daags.
De maximumdosering is twee inhalaties tweemaal daags.

Patiënten moeten worden geadviseerd om Trimbow elke dag in te nemen, ook als ze asymptomatisch zijn.

Indien zich symptomen voordoen in de periode tussen toedieningen, moet een geïnhaleerde kortwerkende bèta-2-agonist worden gebruikt voor onmiddellijke verlichting.

*Astma*
Bij de keuze van de sterkte van de startdosis van Trimbow (87/5/9 microgram of 172/5/9 microgram) moet rekening worden gehouden met de ernst van de ziekte van de patiënt, de vorige astmabehandeling van de patiënt, waaronder de dosis inhalatiecorticosteroïden (ICS) van de patiënt, alsook de huidige mate waarin de astmasymptomen onder controle zijn en het risico op toekomstige exacerbatie.

Stapsgewijze verlaging van de behandeldosis

Patiënten moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd door een arts, zodat hun doses beclometason/formoterol/glycopyrronium optimaal blijven en alleen op medisch advies worden gewijzigd. De doses moeten worden getitreerd naar de laagste doses waarbij de astmasymptomen effectief onder controle blijven.

Bijzondere populaties

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

*Nierfunctiestoornis*
Trimbow kan worden gebruikt bij de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichte (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥50 tot <80 ml/min/1,73 $m^2$) tot matige (GFR ≥30 tot <50 ml/min/1,73 $m^2$) nierfunctiestoornis. Gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR <30 ml/min/1,73 $m^2$) of nierfalen (GFR <15 ml/min/1,73 $m^2$) dat dialyse vereist, met name indien dit gepaard gaat met een significante daling van het lichaamsgewicht, mag alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Leverfunctiestoornis*
Er zijn geen relevante gegevens over het gebruik van Trimbow bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (geclassificeerd als Child-Pugh-klasse C); het geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.2).

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

*Astma*
De veiligheid en werkzaamheid van Trimbow bij kinderen (jonger dan 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

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

Dit geneesmiddel wordt geleverd met een dosisteller of een dosisindicator op de achterkant van de inhalator die aangeeft hoeveel doses er nog over zijn. Voor de spuitbussen met 60 en 120 doses zal telkens na activeren van de spuitbus een dosis van de oplossing worden vrijgegeven en zal de

teller 1 aftellen.
Voor de spuitbus met 180 doses zal telkens na activeren van de spuitbus een dosis van de oplossing worden vrijgegeven en zal de indicator iets draaien en het aantal resterende doses worden aangegeven in stappen van 20 doses.
De patiënt dient te worden aangeraden de inhalator niet te laten vallen, omdat hierdoor de teller kan aftellen.

*Gebruiksaanwijzing*

*<Trimbow 87/5/9>*
*Testen van de inhalator*
Voordat de inhalator de eerste keer wordt gebruikt, dient de patiënt één dosis in de lucht te spuiten om te controleren of de inhalator correct werkt (testen). Voordat de spuitbussen met 60, 120 of 180 doses worden getest, moet de teller/indicator respectievelijk 61, 121 of 180 aangeven. Na het testen moet de teller/indicator 60, 120 of 180 aangeven.

*Gebruik van de inhalator*
De patiënt dient rechtop te staan of rechtop te zitten bij het inademen vanuit hun inhalator. De stappen hieronder moeten worden gevolgd.
BELANGRIJK: de stappen 2 tot 5 mogen niet te snel worden uitgevoerd:
1. De patiënt dient de beschermdop van het mondstuk te verwijderen en te controleren of het mondstuk schoon is en vrij van stof en vuil en andere vreemde voorwerpen.
2. De patiënt dient zo langzaam en diep mogelijk als comfortabel voor hem/haar is uit te ademen om de longen leeg te maken.
3. De patiënt dient de inhalator rechtop te houden met het mondstuk onderaan en dient het mondstuk tussen de tanden te plaatsen zonder erop te bijten. Vervolgens dient hij/zij de lippen rond het mondstuk te plaatsen, met de tong er plat onder.
4. De patiënt dient tegelijkertijd langzaam en diep door de mond in te ademen totdat de longen gevuld zijn met lucht (dit duurt ongeveer 4-5 seconden). Onmiddellijk nadat de patiënt is begonnen met inademen, dient deze stevig op de bovenkant van de inhalator te drukken om één dosis af te geven.
5. De patiënt dient vervolgens de adem zo lang mogelijk in te houden, daarna de inhalator uit de mond te nemen en langzaam uit te ademen. De patiënt dient niet in de inhalator uit te ademen.
6. De patiënt dient vervolgens de dosisteller of de dosisindicator te controleren om zeker te zijn dat die heeft afgeteld.

Om de tweede dosis te inhaleren, dient de patiënt de inhalator rechtop te blijven houden gedurende ongeveer een halve minuut en de stappen 2 tot en met 6 te herhalen.

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

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

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

*Wanneer een nieuwe inhalator halen?*
De patiënt moet worden geadviseerd om een nieuwe inhalator te halen als de dosisteller of dosisindicator het getal ‘20’ weergeeft. Hij/zij dient de inhalator niet meer te gebruiken wanneer de teller of indicator het getal ‘0’ weergeeft, aangezien de eventueel resterende hoeveelheid geneesmiddel in de inhalator niet meer voldoende kan zijn om een volledige dosis af te geven.

*Aanvullende instructies voor specifieke groepen van patiënten*
Voor patiënten die onvoldoende kracht in hun handen hebben, kan het gemakkelijker zijn om de inhalator met beide handen vast te houden. Daartoe moeten de wijsvingers op de bovenkant van de spuitbus worden geplaatst en beide duimen aan de onderkant van de inhalator.

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

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

## 4.3 Contra-indicaties

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

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet voor acuut gebruik

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

Overgevoeligheid

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

Paradoxale bronchospasmen

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

Verergering van de ziekte

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

Cardiovasculaire effecten

Vanwege de aanwezigheid van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist dient Trimbow met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartritmestoornissen, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyaritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag, waaronder atriumfibrillatie), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (met name acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (met name arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma.
Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten die verlenging van het QTc-interval hebben of dit vermoedelijk hebben, (QTc > 450 milliseconden voor mannen of > 470 milliseconden voor vrouwen), hetzij congenitaal hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen. Patiënten die de diagnose van de beschreven cardiovasculaire aandoeningen hadden, werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Trimbow. Beperkte gegevens bij astmatische patiënten met cardiovasculaire comorbiditeiten of risicofactoren wijzen erop dat deze patiënten ook een hoger risico lopen op bijwerkingen als lokale schimmelinfecties of dysfonie (zie rubriek 4.8).

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

Voorzichtigheid is tevens vereist bij de behandeling van patiënten met thyreotoxicose, diabetes mellitus, feochromocytoom en onbehandelde hypokaliëmie.

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

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

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

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

Systemische effecten van corticosteroïden

Systemische effecten kunnen met elke inhalatiecorticosteroïde optreden, met name indien gedurende lange tijd hoge doses worden voorgeschreven. De dagelijkse dosis Trimbow komt overeen met een middelmatige dosis inhalatiecorticosteroïde. De kans dat deze effecten optreden, is met inhalatiecorticosteroïden veel minder groot dan met orale corticosteroïden. Mogelijke systemische effecten zijn onder meer: het syndroom van Cushing, gezichtskenmerken van het syndroom van Cushing, bijniersuppressie, groeiretardatie, vermindering van de botmineraaldichtheid en, minder vaak, een reeks van psychologische of gedragseffecten, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen). Daarom is het belangrijk dat de patiënt regelmatig opnieuw wordt beoordeeld en dat de dosis inhalatiecorticosteroïde wordt verlaagd tot de laagste dosis waarbij een effectieve controle van astma wordt behouden (zie rubriek 4.2).

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

Hypokaliëmie

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een bèta-2-agonist. Dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is met name geboden bij ernstig zieke patiënten, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5).
Bovendien is voorzichtigheid geboden wanneer meerdere snelwerkende bronchusverwijders worden gebruikt. Aanbevolen wordt dat in zulke situaties de kaliumgehaltes in serum worden gecontroleerd.

Hyperglykemie

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

Anticholinerg effect

Glycopyrronium moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van acute nauwehoekglaucoom, dat de behandeling moet worden gestaakt en dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zich een van deze klachten of symptomen ontwikkelt.
Bovendien wordt, vanwege het anticholinerge effect van glycopyrronium, de langdurige gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

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

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

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

Preventie van orofaryngeale infecties

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

Visusstoornis

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van 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.

Stapsgewijze verlaging van de behandeldosis

Patiënten moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd door een arts, zodat hun doses beclometason/formoterol/glycopyrronium optimaal blijven en alleen op medisch advies worden gewijzigd. De doses moeten worden getitreerd naar de laagste doses waarbij de astmasymptomen effectief onder controle blijven.

Ethanolgehalte

Dit geneesmiddel bevat 8,856 mg ethanol per dosis, overeenkomend met 17,712 mg bij een dosering van twee doses. Er bestaat een theoretische kans op interactie bij bijzonder gevoelige patiënten die disulfiram of metronidazol gebruiken.

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

Farmacokinetische interacties

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

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

Farmacodynamische interacties

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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Trimbow bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van glucocorticoïden is bekend dat ze effecten veroorzaken in de vroege fase van de zwangerschap, terwijl bèta-2-sympathicomimetica, zoals formoterol tocolytische effecten hebben. Uit voorzorg heeft het daarom de voorkeur het gebruik van Trimbow te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de baring.

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

Borstvoeding

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

Glucocorticoïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is redelijk te veronderstellen dat beclometasondipropionaat en zijn metabolieten ook worden uitgescheiden in de moedermelk.
Het is niet bekend of formoterol of glycopyrronium (met inbegrip van hun metabolieten) in de moedermelk worden uitgescheiden, maar ze zijn gedetecteerd in de melk van zogende dieren. Anticholinergica, zoals glycopyrronium, kunnen borstvoeding onderdrukken.
Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Trimbow moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met beclometasondipropionaat/formoterol/glycopyrronium die optraden tijdens klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen, alsmede bijwerkingen die worden vermeld voor de in de handel verkrijgbare afzonderlijke componenten, worden hieronder vermeld, onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie.
De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 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) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA | Bijwerking | Frequentie |
|---|---|---|
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Pneumonie (bij COPD-patiënten), faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie[1], nasofaryngitis[1] | Vaak |
| | Griep[1], orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, slokdarmcandidiasis, (oro)faryngitis door schimmels, sinusitis[1], rinitis[1], gastro-enteritis[1], vulvovaginale candidiasis[1] | Soms |
| | Infectie van onderste luchtwegen (door schimmels) | Zelden |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Granulocytopenie[1] | Soms |
| | Trombocytopenie[1] | Zeer zelden |
| Immuunsysteemaandoeningen | Dermatitis allergisch[1] | Soms |
| | Overgevoeligheidsreacties, waaronder erytheem, oedeem van lippen, gezicht, ogen en farynx | Zelden |
| Endocriene aandoeningen | Bijniersuppressie[1] | Zeer zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypokaliëmie, hyperglykemie | Soms |
| | Verminderde eetlust | Zelden |
| Psychische stoornissen | Rusteloosheid[1] | Soms |
| | Psychomotorische hyperactiviteit[1], slaapstoornissen[1], angst, depressie[1], agressie[1], gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)[1] | Frequentie niet bekend |
| | Insomnia | Zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Vaak |
| | Tremor, duizeligheid, dysgeusie[1], hypo-esthesie[1] | Soms |
| | Hypersomnie | Zelden |
| Oogaandoeningen | Gezichtsvermogen wazig[1] (zie ook rubriek 4.4) | Frequentie niet bekend |
| | Glaucoom[1], cataract[1] | Zeer zelden |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Otosalpingitis[1] | Soms |
| Hartaandoeningen | Atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyaritmie[1], hartkloppingen | Soms |
| | Angina pectoris (stabiel[1] en onstabiel), extrasystolen (ventriculair[1] en supraventriculair), nodaal ritme, sinusbradycardie | Zelden |
| Bloedvataandoeningen | Hyperemie[1], overmatig blozen[1], hypertensie | Soms |
| | Extravasatie | Zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dysfonie | Vaak |
| | Astmatische crisis[1], hoesten, productieve hoest[1], keelirritatie, bloedneus[1], faryngeaal erytheem | Soms |
| | Paradoxaal bronchospasme[1], exacerbatie van astma, orofaryngeale pijn, farynxontsteking, droge keel | Zelden |
| | Dyspneu[1] | Zeer zelden |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Diarree[1], droge mond, dysfagie[1], nausea, dyspepsie[1], branderig gevoel van de lippen[1], tandcariës[1], (afteuze) stomatitis | Soms |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Rash[1], urticaria, pruritus, hyperhidrose[1] | Soms |

| | | |
|---|---|---|
| | Angio-oedeem[1] | Zelden |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit[1], skeletspierstelsel borstpijn[1] | Soms |
| | Groeivertraging[1] | Zeer zelden |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Dysurie, urineretentie, nefritis[1] | Zelden |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vermoeidheid[1] | Soms |
| | Asthenie | Zelden |
| | Oedeem perifeer[1] | Zeer zelden |
| Onderzoeken | C-reactief proteïne verhoogd[1], bloedplaatjestelling verhoogd[1], vrije vetzuren verhoogd[1], bloedinsuline verhoogd[1], bloedketonlichaam verhoogd[1], cortisol verlaagd[1] | Soms |
| | Bloeddruk verhoogd[1], bloeddruk verlaagd[1] | Zelden |
| | Botdichtheid verlaagd[1] | Zeer zelden |

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

Van de waargenomen bijwerkingen treden de volgende doorgaans op bij:

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

*Formoterol*
Hypokaliëmie, hyperglykemie, tremor, hartkloppingen, spierspasmen, elektrocardiogram QT verlengd, bloeddruk verhoogd, bloeddruk verlaagd, atriumfibrillatie, tachycardie, tachyaritmie, angina pectoris (stabiel en instabiel), ventriculaire extrasystolen, nodaal ritme.

*Glycopyrronium*
Glaucoom, atriumfibrillatie, tachycardie, hartkloppingen, een droge mond, tandcariës, dysurie, urineretentie, urineweginfectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

*COPD*
Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma voor COPD werd uitgevoerd met BDP/FF/G 87/5/9 en bestond uit twee 52 weken durende onderzoeken met werkzame controle. Het TRILOGY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol twee inhalaties tweemaal daags (1.368 gerandomiseerde patiënten). Het TRINITY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags; bovendien werden effecten vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol (overeenkomend met een afgegeven dosis van 84,6/5,0 microgram) twee inhalaties tweemaal daags plus 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (2.691 gerandomiseerde patiënten). Beide onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met een klinische diagnose van COPD met ernstige tot zeer ernstige luchtstroombeperking ($FEV_1$ minder dan 50% voorspeld), waarbij de symptomen werden geëvalueerd als een score van 10 of meer op de *COPD Assessment Test* (CAT-score) en met ten minste één exacerbatie van COPD in het voorafgaande jaar. In beide onderzoeken gebruikte ongeveer 20% van de patiënten de AeroChamber Plus-voorzetkamer.
Daarnaast werden twee fase IIIb-onderzoeken uitgevoerd ter ondersteuning van de klinische werkzaamheid en veiligheid van BDP/FF/G. TRISTAR was een 26 weken durend *open-label* onderzoek met werkzame controle, waarin BDP/FF/G werd vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van fluticason/vilanterol 92/22 microgram inhalatiepoeder, één inhalatie eenmaal daags plus tiotropium 18 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.157 gerandomiseerde patiënten). TRIBUTE was een 52 weken durend onderzoek met werkzame controle, waarin BDP/FF/G werd vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol/glycopyrronium 85/43 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.532 gerandomiseerde patiënten). Beide onderzoeken werden uitgevoerd met een vergelijkbare populatie van COPD-patiënten als bij de onderzoeken TRILOGY en TRINITY.

*Daling van exacerbaties van COPD*
Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verlaagde BDP/FF/G de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 23% (frequentie: 0,41 *versus* 0,53 voorvallen per patiënt/jaar; p = 0,005). Vergeleken met tiotropium verlaagde BDP/FF/G de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 20% (frequentie: 0,46 *versus* 0,57 voorvallen per patiënt/jaar; p = 0,003). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verlaagde BDP/FF/G de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 15% (frequentie: 0,50 *versus* 0,59 voorvallen per patiënt/jaar; p = 0,043). Vergeleken met tiotropium verlaagde BDP/FF/G ook de frequentie van ernstige exacerbaties (d.w.z. exclusief matige exacerbaties) met 32% (frequentie: 0,067 *versus* 0,098 voorvallen per patiënt/jaar; p = 0,017). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (frequentie van matige/ernstige exacerbaties: 0,46 *versus* 0,45 voorvallen per patiënt/jaar).
Vergeleken met zowel een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol als met tiotropium leidde BDP/FF/G bovendien tot een significant langere tijd tot de eerste exacerbatie (hazardratio respectievelijk 0,80 en 0,84; respectievelijk p = 0,020 en 0,015), zonder enig verschil tussen BDP/FF/G en de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (hazardratio 1,06).

*Effecten op de longfunctie*
$FEV_1$ vóór de dosis
Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde BDP/FF/G de $FEV_1$ vóór de dosis met 81 ml na een behandeling van 26 weken en met 63 ml na een behandeling van 52 weken. Vergeleken met tiotropium verbeterde BDP/FF/G de $FEV_1$ vóór de dosis met 51 ml na een behandeling van 26 weken en met 61 ml na een behandeling van 52 weken. Deze verbeteringen waren statistisch significant (p < 0,001). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verbeterde BDP/FF/G de gemiddelde $FEV_1$ vóór de dosis over de behandelingsperiode van 52 weken met 22 ml (p = 0,018). Vergelijkbare verbeteringen werden waargenomen op week 26 en 52, hoewel deze niet statistisch significant waren.
Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (verschil van 3 ml in $FEV_1$ vóór de dosis na een behandeling van 52 weken).

$FEV_1$ 2 uur na de dosis
Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde BDP/FF/G de $FEV_1$ significant 2 uur na de dosis met 117 ml na een behandeling van 26 weken en met 103 ml na een behandeling van 52 weken (p < 0,001). Dit eindpunt werd alleen gemeten in het TRILOGY-onderzoek.

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

*Symptomatische uitkomsten*

BDP/FF/G verbeterde dyspneu significant (gemeten als de *Transition Dyspnoea Index*, TDI - focale score) na een behandeling van 26 weken ten opzichte van de uitgangsscore (met 1,71 eenheden; p < 0,001), maar het aangepaste gemiddelde verschil *versus* een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol was niet statistisch significant (0,21 eenheden; p = 0,160). Uit een responderanalyse bleek dat een significant groter percentage patiënten een klinisch significante verbetering vertoonde (focale score groter dan of gelijk aan 1) na 26 weken met BDP/FF/G ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol (57,4% *versus* 51,8%; p = 0,027). TDI werd alleen gemeten in het TRILOGY-onderzoek.
BDP/FF/G was bovendien statistisch significant superieur ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, ten opzichte van tiotropium, en ten opzichte van een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium met betrekking tot een verbetering in de kwaliteit van leven (gemeten aan de hand van de *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ - totale score). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie fluticason en vilanterol plus tiotropium.
Uit een responderanalyse bleek dat een significant groter percentage patiënten een klinisch significante verbetering vertoonde (daling ten opzichte van de uitgangsscore met meer dan of gelijk aan 4) na 26 en 52 weken met BDP/FF/G ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en ten opzichte van tiotropium.

*Astma*
Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma voor astma bestond uit twee 52 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met werkzame controle, waarvan er één werd uitgevoerd met de middelmatige ICS-dosissterkte (BDP/FF/G 87/5/9; TRIMARAN) en een ander met de hoge ICS-dosissterkte (BDP/FF/G 172/5/9; TRIGGER).

Beide onderzoeken werden uitgevoerd bij volwassen patiënten met een klinische diagnose van astma die niet onder controle waren met een tweevoudige onderhoudsbehandeling met een middelmatige dosis (TRIMARAN) of hoge dosis (TRIGGER) ICS/LABA-combinatie (ACQ-7-score ≥ 1,5). Om te kunnen deelnemen, moesten de patiënten ten minste één exacerbatie van astma hebben gehad die in het afgelopen jaar moest worden behandeld met systemische corticosteroïden of waarvoor een bezoek aan de spoedeisende hulp of een ziekenhuisopname noodzakelijk was.

In het TRIMARAN-onderzoek werden twee tweemaal daagse doses BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) vergeleken met twee tweemaal daagse doses van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat (BDP) en formoterol (FF) 100/6 microgram (afgegeven doses van 84,6/5,0) (N = 576). In het TRIGGER-onderzoek werden twee tweemaal daagse doses BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) vergeleken met twee tweemaal daagse doses van een vaste combinatie van BDP en FF 200/6 microgram alleen (afgegeven dosis 177,7/5,1) (N = 576) of bovenop twee eenmaal daagse doses van tiotropium 2,5 microgram (N = 288) als *open-label* vrije tripelcombinatiegroep.

De primaire doelstelling van de onderzoeken was het aantonen van superioriteit van ofwel BDP/FF/G 87/5/9 ofwel BDP/FF/G 172/5/9 (tweemaal daags twee inhalaties) ten opzichte van het respectieve product met de vaste tweevoudige combinatie (middelmatige of hoge dosis ICS/LABA) met betrekking tot de coprimaire eindpunten (verandering ten opzichte van de uitgangsscore in $FEV_1$ vóór de dosis op week 26 en de frequentie van matige en ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken).

Het TRIGGER-onderzoek had onvoldoende onderscheidend vermogen voor de evaluatie van de comparatieve werkzaamheid van BDP/FF/G 172/5/9 *versus* BDP/FF + tiotropium 2,5 microgram. Beschrijvende resultaten zijn opgenomen in tabel 1.

De mediane leeftijd van patiënten die deelnamen aan de twee kernonderzoeken was 54 jaar. Minder dan 20% van de patiënten was 65 jaar of ouder en circa 60% van de patiënten was vrouw. Gedurende het onderzoek gebruikte ongeveer 16% (TRIMARAN) en 23% (TRIGGER) van de patiënten de AeroChamber Plus-voorzetkamer.

*Daling van exacerbaties van astma*
In het TRIMARAN-onderzoek verlaagde BDP/FF/G 87/5/9 de frequentie van matige/ernstige exacerbaties significant vergeleken met de vaste combinatie van 100/6 microgram BDP/FF (aangepaste frequentieratio 0,846; 95%-BI [0,725; 0,987]).

In het TRIGGER-onderzoek verlaagde BDP/FF/G 172/5/9 de frequentie van matige/ernstige exacerbaties ook meer dan de vaste combinatie van 200/6 microgram BDP/FF, maar dit effect bereikte geen statistische significantie (aangepaste frequentieratio 0,880; 95%-BI [0,751; 1,030], p = 0,11). Vanwege de hiërarchische testmethode resulteerden alle TRIGGER-werkzaamheidseindpunten en de vooraf gespecificeerde analyse van ernstige exacerbaties (gegevens gepoold van het TRIMARAN- en TRIGGER-onderzoek) alleen in nominale p-waarden (tabel 1).

Gegevens uit het TRIMARAN- en TRIGGER-onderzoek wijzen erop dat de tijd tot de eerste matige/ernstige exacerbatie (secundair eindpunt) langer was in de tripelcombinatiegroep in vergelijking met de respectieve groep met tweevoudige combinatie.

*Effecten op de longfunctie*
In beide onderzoeken verbeterden BDP/FF/G 87/5/9 en BDP/FF/G 172/5/9 de longfunctieparameters $FEV_1$ vóór de dosis (coprimair eindpunt), $piek_{0\text{-}3h}$ $FEV_1$ en ochtend-PEF (*peak expiratory flow*) (belangrijkste secundaire eindpunten), vergeleken met een vaste combinatie van respectievelijk 100/6 microgram en 200/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol, na een behandeling van 26 weken. Alle verbeteringen waren statistisch significant (zie tabel 1).

**Tabel 1 – Resultaten van primaire en secundaire eindpunten**

| Onderzoek | TRIMARAN | TRIGGER | |
|---|---|---|---|
| **Relevante vergelijking**<br><br>**N = gerandomiseerde patiënten per behandelgroep** | **BDP/FF/G 87/5/9 (N = 579) *versus* BDP/FF[1] 84,6/5 (N = 576)** | **BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) *versus* BDP/FF[1] 177,7/5,1 (N = 576)** | **BDP/FF/G 172/5/9 (N = 573) *versus* BDP/FF[1] 177,7/5,1 + tiotropium 2,5[2] (N = 288)** |
| ***Primaire eindpunten*** | | | |
| *$FEV_1$ vóór de dosis na 26 weken (coprimair eindpunt)* | | | |
| Behandelingsverschil | +57 ml | +73 ml | -45 ml |
| p-waarde | p = 0,008 | p = 0,003* | p = 0,125* |
| *Matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken (coprimair eindpunt)* | | | |
| Gecorrigeerde frequentie per patiënt/jaar | 1,83 *versus* 2,16 | 1,73 *versus* 1,96 | 1,73 *versus* 1,63 |
| Frequentieverandering | -15,4% | -12,0% | +7,0% |
| p-waarde | p = 0,033 | **p = 0,110 (n.s.)** | p = 0,502* |
| ***Belangrijkste secundaire en secundaire eindpunten*** | | | |
| *Piek$_{0-3h}$ $FEV_1$ na 26 weken (belangrijk secundair eindpunt)* | | | |
| Behandelingsverschil | +84 ml | +105 ml | -33 ml |
| p-waarde | p < 0,001 | p < 0,001* | p = 0,271* |
| *Ochtend-PEF (peak expiratory flow) over een periode van 26 weken (belangrijk secundair eindpunt)* | | | |
| Behandelingsverschil | +8 l/min | +8 l/min | -0,2 l/min |
| p-waarde | p < 0,001 | p = 0,001* | p = 0,951* |
| *Frequentie van ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken, gepoolde analyse (belangrijk secundair eindpunt)* | | | |
| Gecorrigeerde frequentie per patiënt/jaar | 0,24 *versus* 0,31 | | n.v.t. |
| Frequentieverandering | -23,0% | | |
| p-waarde | p = 0,008* | | |
| *Tijd tot eerste matige/ernstige exacerbatie over een periode van 52 weken (secundair eindpunt)* | | | |
| Hazard ratio | 0,84 | 0,80 | 1,03 |
| p-waarde | p = 0,022* | p = 0,003* | p = 0,777* |
| *Tijd tot eerste ernstige exacerbatie over een periode van 52 weken, gepoolde analyse (secundair eindpunt)* | | | |
| Hazard ratio | 0,79 | | n.v.t. |
| p-waarde | p = 0,011* | | |

Coprimaire eindpunten ($FEV_1$ vóór de dosis na 26 weken en de frequentie van matige en ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken) en de belangrijkste secundaire eindpunten (piek$_{0-3h}$ $FEV_1$ na 26 weken, ochtend-PEF (*peak expiratory flow)* over een periode van 26 weken en de frequentie van ernstige exacerbaties [gepoolde analyse van TRIMARAN en TRIGGER] over een periode van 52 weken) maakten deel uit van de gesloten bevestigende teststrategie met stapsgewijze verlaging en werden dus gecontroleerd op multipliciteit.

Aangezien de superioriteitstest van een van de coprimaire eindpunten in het TRIGGER-onderzoek geen statistische significantie bereikte, zijn de

resultaten voor de TRIGGER-werkzaamheidseindpunten en de frequentie van ernstige exacerbaties (gepoolde analyse) nominale p-waarden; deze worden gepresenteerd voor beschrijvende doeleinden.

Aangezien het TRIGGER-onderzoek onvoldoende onderscheidend vermogen had voor het evalueren van de comparatieve werkzaamheid van BDP/FF/G 172/5/9 *versus* BDP/FF 177,7/5,1 plus tiotropium 2,5, is het niet duidelijk of de waargenomen verschillen reëel zijn of een willekeurig resultaat.

n.v.t. = niet van toepassing
n.s. = niet statistisch significant
**1** = vaste combinatie van beclometasondipropionaat (BDP) plus formoterolfumaraat (FF)
**2** **=** *open-label* vrije groep
* = nominale p-waarden

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trimbow in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD.
De veiligheid en werkzaamheid van Trimbow bij kinderen en adolescenten met astma jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Trimbow – vaste combinatie

De systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat, formoterol en glycopyrronium is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen. Het onderzoek vergeleek gegevens verkregen na een behandeling met een enkele dosis Trimbow (4 inhalaties van 100/6/25 microgram, een niet in de handel verkrijgbare formulering die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatte) of een enkele dosis van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat/formoterol (4 inhalaties van 100/6 microgram) plus glycopyrronium (4 inhalaties van 25 microgram). De maximale plasmaconcentratie en systemische blootstelling van de belangrijkste actieve metaboliet van beclometasondipropionaat (beclometason-17-monopropionaat) en formoterol waren vergelijkbaar na toediening van de vaste of vrije combinatie. Voor glycopyrronium was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na toediening van de vaste of vrije combinatie, terwijl de systemische blootstelling enigszins hoger was na toediening van Trimbow dan met de vrije combinatie. Het was ook een onderzoek naar de potentiële farmacokinetische interactie tussen de actieve componenten van Trimbow aan de hand van een vergelijking van de farmacokinetische gegevens verkregen na een enkele dosis van de vrije combinatie of na een enkele dosis van de afzonderlijke componenten beclometasondipropionaat/formoterol of glycopyrronium. Er was geen duidelijk bewijs van farmacokinetische interactie, hoewel met de vrije combinatie formoterol- en glycopyrroniumgehaltes werd aangetoond dat deze tijdelijk enigszins hoger waren net na toediening in vergelijking met de afzonderlijke componenten. Vermeld dient te worden dat de enkelvoudige component glycopyrronium, in de formulering van een aerosol, die in de farmacokinetische onderzoeken werd gebruikt, niet in de handel verkrijgbaar is.
De dosisproportionaliteit van systemische en longblootstelling aan beclometasondipropionaat is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen met niet in de handel verkrijgbare Trimbow-formuleringen, die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatte (toegediend als afgepaste dosis). In het onderzoek werden gegevens vergeleken die waren verkregen na behandeling met een enkele dosis (4 inhalaties) Trimbow 200/6/25 microgram of een enkele dosis (4 inhalaties) Trimbow 100/6/25 microgram (beide zijn niet in de handel verkrijgbare formuleringen die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatten). De behandeling met Trimbow 200/6/25 microgram leidde tot een twee keer hogere systemische en longblootstelling aan beclometasondipropionaat en aan zijn belangrijkste actieve metaboliet (beclometason-17-monopropionaat) vergeleken met Trimbow 100/6/25 microgram, wat consistent is met de verschillende sterkten van de twee formuleringen. De systemische en longblootstelling aan glycopyrronium en formoterol was vergelijkbaar na de twee behandelingen, hoewel een hoge variabiliteit voor de $C_{max}$ van glycopyrroniumbromide werd waargenomen.

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

*Effect van een voorzetkamer*
Bij patiënten met COPD verhoogde het gebruik van Trimbow met de AeroChamber Plus-voorzetkamer de afgifte van beclometason-17-monopropionaat, formoterol en glycopyrronium in de longen (de maximale plasmaconcentratie steeg met respectievelijk 15%, 58% en 60%). De totale systemische blootstelling (zoals gemeten met $AUC_{0-t}$) was enigszins verlaagd voor beclometason-17-monopropionaat (met 37%) en formoterol (met 24%), terwijl die verhoogd was voor glycopyrronium (met 45%). Zie ook rubriek 4.2.

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

Beclometasondipropionaat

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

*Absorptie, distributie en biotransformatie*
Beclometasondipropionaat voor inhalatie wordt snel geabsorbeerd via de longen; voorafgaand aan absorptie is er een uitgebreide conversie tot beclometason-17-monopropionaat via esterase-enzymen die in de meeste weefsels worden aangetroffen. De systemische beschikbaarheid van de

actieve metaboliet is afkomstig van absorptie van de geïnhaleerde dosis via de longen (36%) en ingeslikte dosis via het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van het doorgeslikte beclometasondipropionaat is verwaarloosbaar; presystemische conversie tot beclometason-17-monopropionaat leidt er echter toe dat 41% van de dosis wordt geabsorbeerd als de actieve metaboliet. Er is een nagenoeg lineaire toename in systemische blootstelling bij toename van de geïnhaleerde dosis. De absolute biologische beschikbaarheid na inhalatie is ongeveer 2% en 62% van de nominale dosis voor respectievelijk ongewijzigd beclometasondipropionaat en beclometason-17-monopropionaat. Na intraveneuze dosering wordt de dispositie van beclometasondipropionaat en zijn actieve metaboliet gekenmerkt door hoge plasmaklaring (respectievelijk 150 en 120 l/u), met een klein distributievolume bij *steady state* voor beclometasondipropionaat (20 l) en een grotere weefseldistributie voor zijn actieve metaboliet (424 l). Binding aan plasma-eiwit is matig hoog.

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

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

Formoterol

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

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

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

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

Glycopyrronium

*Absorptie en distributie*
Glycopyrronium heeft een quaternaire ammoniumstructuur die zijn passage door biologische membranen beperkt en voor een langzame, variabele en onvolledige absorptie uit het maag-darmkanaal zorgt. Na inhalatie van glycopyrronium bedroeg de biologische beschikbaarheid in de longen 10,5% (met inname van actieve kool), terwijl de absolute biologische beschikbaarheid 12,8% bedroeg (zonder inname van actieve kool), hetgeen de beperkte absorptie uit het maag-darmkanaal bevestigt en hetgeen erop duidt dat meer dan 80% van de systemische blootstelling aan glycopyrronium afkomstig was van absorptie in de longen. Na herhaalde inhalatie van tweemaaldaagse doses die varieerden van 12,5 tot 50 microgram via een aerosol bij COPD-patiënten, vertoonde glycopyrronium een lineaire farmacokinetiek met weinig systemische accumulatie bij *steady state* (mediane accumulatieverhouding 2,2-2,5).
Het klaarblijkelijke distributievolume ($V_Z$) van geïnhaleerd glycopyrronium was toegenomen in vergelijking met intraveneuze infusie (6.420 l *versus* 323 l), hetgeen de langzamere eliminatie na inhalatie weergeeft.

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

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

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

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

Toxiciteit bij herhaalde dosering

In onderzoeken met herhaalde inhalatiedosering met Trimbow bij ratten en honden die maximaal 13 weken duurden, hielden de belangrijkste waargenomen veranderingen verband met effecten op het immuunsysteem (waarschijnlijk vanwege systemische, corticosteroïde effecten van beclometasondipropionaat en zijn actieve metaboliet beclometason-17-monopropionaat) en op het cardiovasculaire systeem (waarschijnlijk in verband met de bèta-2-adrenerge activiteit van formoterol en de antimuscarine activiteit van glycopyrronium). Het toxicologische profiel van de tripeltherapie was een weerspiegeling van de afzonderlijke werkzame componenten zonder relevante toename van toxiciteit en zonder onverwachte bevindingen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

Genotoxiciteit

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

Carcinogeniciteit

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

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrije ethanol
Zoutzuur
Norfluraan (drijfgas)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Spuitbus met 60 doses

21 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 2 maanden bij 25 °C.
Na uitlevering mag het geneesmiddel gedurende maximaal 2 maanden bij een temperatuur van maximaal 25 °C worden bewaard.

Spuitbus met 120 (van een enkele verpakking of een meervoudige verpakking) en 180 doses

22 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 4 maanden bij 25 °C.
Na uitlevering mag het geneesmiddel gedurende maximaal 4 maanden bij een temperatuur van maximaal 25 °C worden bewaard.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C.
De spuitbus niet doorboren.

Vóór uitlevering

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Voor de bewaarcondities bij gebruik, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:
Verpakking met 1 bus met 60, 120 of 180 doses.
Meervoudige verpakking die 240 doses bevat (2 bussen met elk 120 doses).
Meervoudige verpakking die 360 doses bevat (3 bussen met elk 120 doses).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Voor apothekers:

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

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

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

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

EU/1/17/1208/001
EU/1/17/1208/002
EU/1/17/1208/003
EU/1/17/1208/004
EU/1/17/1208/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juli 2017
Datum van laatste verlenging:

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2022

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