SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,3 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9,6 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,7 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 voor volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet adequaat behandeld worden met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2-agonist of een combinatie van een langwerkende β_2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist (voor effecten op symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Speciale populaties

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

Nierinsufficiëntie
Dit geneesmiddel kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Het kan ook worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte waarvoor dialyse nodig is, alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

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

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

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Gebruiksaanwijzing
Om een juiste toediening van het geneesmiddel te verzekeren, dient een arts of andere zorgprofessional de patiënt te tonen hoe de inhalator correct gebruikt wordt en regelmatig te controleren of de patiënt de juiste inhalatietechniek gebruikt. De patiënt dient het advies te krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter op te volgen.
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 acute piepende ademhaling en kortademigheid na dosering en dit kan levensbedreigend zijn. Behandeling met dit geneesmiddel dient onmiddellijk te worden gestopt als paradoxaal bronchospasme optreedt. De patiënt dient te worden beoordeeld en, indien nodig, dient een alternatieve behandeling te worden ingesteld.

Verslechtering van ziekte

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

Cardiovasculaire effecten

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

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

Systemische corticosteroïde effecten

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

Visusstoornissen

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden (zie rubriek 4.8).

Overstap van orale behandeling

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

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

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

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

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

Hypokaliëmie

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

Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses van β_2-adrenerge agonisten kan verhogingen van 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 gebruik 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.

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

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

Farmacodynamische interacties

Andere muscarineantagonisten en sympaticomimetica
Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β_2-adrenerge agonisten bevatten, is niet bestudeerd en wordt niet aanbevolen, aangezien het bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarineantagonisten of β_2-adrenerge agonisten kan versterken (zie rubriek 4.4 en 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 kunnen het QT-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. Daarnaast kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta2-sympathomimetica verhinderen.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Gegevens over het gebruik van 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 met het gebruik van propellant HFO-1234ze(E) tijdens de zwangerschap of lactatie bij mensen. Dierstudies naar het effect van HFO-1234ze(E) 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 de zuigeling.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel wordt gekenmerkt door corticosteroïde, anticholinerge en β_2-adrenerge klasse-effecten gerelateerd aan de individuele componenten van de combinatie. De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die dit geneesmiddel krijgen waren pneumonie (4,6%), orale candidiasis (3,0%), hoofdpijn (2,7%) en urineweginfectie (2,7%).

Tabel met lijst van bijwerkingen

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

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak (≥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	Pneumonie 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
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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pneumonie
KRONOS was een 24 weken durende studie bij in totaal 1.896 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD (gemiddelde post- bronchodilatatoire screening FEV_1 50% van voorspeld, standaarddeviatie [SD] 14%), van wie 26% een exacerbatie van COPD had ervaren in het jaar voorafgaand aan

deelname aan de studie. De incidentie van bevestigde voorvallen van pneumonie gemeld tot 24 weken was 1,9% (12 patiënten) voor Trixeo Aerosphere (n=639), 1,6% (10 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgram (n=625), 1,9% (6 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgram (n=314) en 1,3% (4 patiënten) voor open-label formoterolfumaraatdihydraat/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgram (n=318).

ETHOS was een 52 weken durende studie bij in totaal 8.529 patiënten (in de veiligheidspopulatie) met matige tot zeer ernstige COPD en een voorgeschiedenis van matige of ernstige exacerbaties binnen de voorgaande 12 maanden (gemiddelde post- bronchodilatatoire screening FEV_1 43% van het voorspelde, SD 10%). De incidentie van bevestigde pneumonie was 4,2% (90 patiënten) voor Trixeo Aerosphere (n=2.144), 3,5% (75 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgram (n=2.124), 2,3% (48 proefpersonen) voor FOR/GLY MDI 5/7,2 microgram (n=2.125) en 4,5% (96 proefpersonen) voor FOR/BUD MDI 5/160 microgram (n=2.136).

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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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.

Klinische werkzaamheid

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

ETHOS was een 52 weken durende studie (N=8.588 gerandomiseerd; 60% man, gemiddelde leeftijd 65) waarbij een vergelijking werd gemaakt

tussen twee inhalaties tweemaal daags van Trixeo Aerosphere, formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgram en formoterolfumaraatdihydraat/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgram. De patiënten hadden matige tot zeer ernstige COPD (post-bronchodilatatoire FEV_1 ≥25% tot <65% van voorspeld) en moesten een voorgeschiedenis hebben van een of meerdere matige of ernstige COPD-exacerbaties in het jaar voorafgaand aan de screening. Het aandeel patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD was respectievelijk 29%, 61% en 11%. De gemiddelde baseline FEV_1 binnen alle groepen was 1.021-1.066 ml en tijdens de screening was het gemiddelde post-bronchodilatatoire percentage voorspeld FEV_1 43% en de gemiddelde CAT-score 19,6. Het primaire eindpunt van de ETHOS-studie was het aantal van matige of ernstige COPD exacerbaties tijdens de behandeling met Trixeo Aerosphere ten opzichte van FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI.

KRONOS was een 24 weken durende studie (N=1.902 gerandomiseerd; 71% man, gemiddelde leeftijd 65) waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen twee inhalaties tweemaal daags van Trixeo Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 microgram, FOR/BUD MDI 5/160 microgram en een open-label werkzame comparator formoterolfumaraatdihydraat/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 microgram. De patiënten hadden matige tot zeer ernstige COPD (post-bronchodilatatoire FEV1 ≥25% tot <80% van voorspeld). Het aandeel patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD was respectievelijk 49%, 43% en 8%. De gemiddelde baseline FEV_1 bij alle groepen was 1.050-1.193 ml en bij de screening was het gemiddelde post-bronchodilatatoire percentage voorspeld FEV1 50%, meer dan 26% van de patiënten meldde een voorgeschiedenis van een of meerdere matige tot ernstige COPD-exacerbaties in het afgelopen jaar en de gemiddelde CAT-score was 18,3. Er was een verlenging van 28 weken, tot een behandeling van maximaal 52 weken, bij een subset proefpersonen. De primaire eindpunten van de KRONOS-studie waren het *area under the curve* FEV_1 tussen 0 en 4 uur (FEV_1 AUC_{0-4}) tijdens 24 weken behandeling met Trixeo Aerosphere vergeleken met FOR/BUD MDI en de verandering ten opzichte van baseline van de ochtenddalwaarde van de FEV_1 vóór de dosis gedurende 24 weken behandeling met Trixeo Aerosphere vergeleken met FOR/GLY MDI.

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

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

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

Ernstige exacerbaties (resulterend in ziekenhuisopname of overlijden)
In ETHOS verminderde Trixeo Aerosphere tijdens de behandeling het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties met 16% (95%-BI: -3, 31; p=0,0944) vergeleken met FOR/GLY MDI (aantal; 0,13 vs. 0,15 voorvallen per patiëntjaar) en met 20% (95%-BI: 3, 34; p=0,0221, dit wordt niet als statistisch significant beschouwd na correctie voor alle meervoudige vergelijkingen) vergeleken met FOR/BUD MDI (aantal; 0,13 vs. 0,16 voorvallen per patiëntjaar).

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

Effecten op de longfunctie
In ETHOS en KRONOS verbeterde Trixeo Aerosphere de longfunctie (FEV_1) tijdens de behandeling vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI (zie tabel 2 voor ETHOS en tabel 3 voor KRONOS). Er was sprake van een aanhoudend effect gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode in beide studies, en gedurende 52 weken in ETHOS.

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

	Trixeo Aerosphere (N=747)	**FOR/GLY MDI (N=779)**	**FOR/BUD MDI (N=755)**	**Verschil in behandeling 95%-BI**	
				Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	**Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI**
Dal FEV_1 (ml) over 24 weken, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p<0,0001	76 ml (58, 94) p<0,0001#
FEV_1 AUC_{0-4} over 24 weken; LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001#	99 ml (82, 117) p<0,0001

# p-waarde niet aangepast voor multipliciteit in het hiërarchische testplan
LS = *least squares* (kleinste kwadraten), SE = *standard error (standaardfout)*, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal in *Intent-to-Treat*-populatie

Tabel 3: Longfunctie-analyses – KRONOS

	Trixeo Aero-sphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Verschil in behandeling 95% BI		
					Trixeo Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Trixeo Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Dal FEV_1 (ml) over 24 weken, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p=0,0139	74 ml (52, 95) p<0,0001	59 ml (38, 80) p<0,0001#
FEV_1 AUC_{0-4} over 24 weken; LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448#	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

# p-waarde niet aangepast voor multipliciteit in het hiërarchische testplan
LS = *least squares* (kleinste kwadraten), SE = *standard error (standaardfout)*, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal in *Intent-to-Treat*-populatie

Symptoomverlichting
In ETHOS varieerde de gemiddelde baseline dyspneuscore van 5,8 tot 5,9 binnen de behandelgroepen. Trixeo Aerosphere verbeterde de kortademigheid significant (gemeten aan de hand van de Transition Dyspnoea Index (TDI) focale score gedurende 24 weken) vergeleken met FOR/GLY MDI (0,40 eenheden; 95%-BI: 0,24, 0,55; p<0,0001) en vergeleken met FOR/BUD MDI (0,31 eenheden; 95%-BI: 0,15, 0,46; p<0,0001). De verbeteringen hielden 52 weken aan. In KRONOS varieerde de gemiddelde baseline dyspneuscore van 6,3 tot 6,5 binnen de behandelgroepen. Trixeo Aerosphere verbeterde de kortademigheid significant gedurende 24 weken vergeleken FOR/BUD TBH (0,46 eenheden; 95%-BI: 0,16, 0,77; p=0,0031). Verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI bereikten geen statische significantie.

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Effect van een voorzetkamer

Het gebruik van dit geneesmiddel met de Aerochamber Plus Flow-Vu voorzetkamer bij gezonde vrijwilligers toonde geen toename in de totale systemische blootstelling (zoals gemeten met AUC_{0-t}) aan budesonide, glycopyrronium of formoterol. Bij gebruik van een voorzetkamer voor budesonide, glycopyrronium en formoterol werd een toename van de C_{max} waargenomen met respectievelijk 27%, 88% en 50%. Proefpersonen met een lage blootstelling zonder voorzetkamer (waarschijnlijk door een slechte inhalatietechniek) hadden een hogere toename van de totale systemische blootstelling wanneer een voorzetkamer werd gebruikt.

Absorptie

Budesonide

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

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

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

Distributie

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

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

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

Biotransformatie

Budesonide
Budesonide ondergaat een uitgebreide mate (ongeveer 90%) van biotransformatie bij eerste passage door de lever naar metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijke metabolieten 6 β-hydroxy-budesonide en 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 aan inactieve metabolieten. Secundaire metabole routes omvatten deformylering en sulfaatconjugatie. CYP2D6 en CYP2C zijn geïdentificeerd als primair verantwoordelijk voor O-demethylering.

Eliminatie

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

Glycopyrronium
Na 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 terminale eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 15 uur.

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

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, ras/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 voor de blootstelling 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.

Het effect van nierinsufficiëntie op de blootstelling aan budesonide, glycopyrronium en formoterol gedurende maximaal 24 weken is onderzocht in een farmacokinetische populatieanalyse. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) varieerde van 31-192 ml/min, wat overeenkomt met een bereik van matige tot geen nierinsufficiëntie. Simulatie van de systemische blootstelling (AUC_{0-12}) bij proefpersonen met COPD met matige

nierinsufficiëntie (eGFR van 45 ml/min) duidt op en toename van ongeveer 68% voor glycopyrronium vergeleken met proefpersonen met COPD met een normale nierfunctie (eGFR van >90 ml/min). Vastgesteld werd dat de nierfunctie geen invloed heeft op de blootstelling aan budesonide of formoterol. Bij proefpersonen met COPD met zowel een laag lichaamsgewicht als matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan de systemische blootstelling aan glycopyrronium ongeveer verdubbeld zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

In reproductieonderzoeken bij dieren is aangetoond dat glucocorticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaken (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen). De resultaten van deze dierexperimenten zijn echter niet relevant voor mensen bij de aanbevolen doses (zie rubriek 4.6). Budesonide vertoonde geen tumorigeen potentieel bij muizen. Bij ratten werd een verhoogde incidentie van hepatocellulaire tumoren waargenomen wat gezien wordt als een klasse-effect bij ratten door langdurige blootstelling aan 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

HFO-1234ze(E)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine
Calciumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 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/1/20/1498/002 120 inhalatiedoses
EU/1/20/1498/003 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2025

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