

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 87 микрограма/5 микрограма/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундщука) съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат (beclometasone dipropionate), 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) и 9 микрограма гликопирониум (glycopyrronium) (като 11 микрограма гликопирониев бромид).

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум (като 12,5 микрограма гликопирониев бромид).

Помощно вещество с известно действие

Trydonis съдържа 8,856 mg етанол на впръскване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор под налягане за инхалация (инхалация под налягане)

Безцветен до жълтеникав течен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), при които не се постига достатъчен терапевтичен контрол с комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета2-агонист или комбинация от дългодействащ бета2-агонист и дългодействащ мускаринов антагонист (за ефекти върху контрола на симптомите и профилактика на обостряния вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е две инхалации два пъти дневно.

Максималната доза е две инхалации два пъти дневно.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (65 години и повече).

Бъбречно увреждане

Trydonis може да се използва при препоръчителната доза при пациенти с лека степен (скорост на гломерулна филтрация [glomerular filtration rate, GFR] ≥ 50 до < 80 ml/min/1,73 m²) до умерена степен (GFR ≥ 30 до < 50 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане. Употребата на Trydonis при пациенти с тежка степен (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане или терминална

бъбречна недостатъчност, налагащи диализа, особено ако са свързани със значително намаление на телесното тегло, трябва да се обмисля само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма съответни данни от употребата на Trydonis при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (класифицирано като клас C по Child-Pugh) и лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Trydonis в педиатричната популация (под 18-годишна възраст) за показанието хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

За да се гарантира правилното приложение на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано как правилно да използва инхалатора от лекар или друг медицински специалист, който трябва също така редовно да проверява адекватността на инхалаторната техника на пациента (вж. „Указания за употреба“ по-долу). Пациентът трябва да бъде посъветван да прочете внимателно листовката и да следва указанията за употреба, дадени в нея.

Този лекарствен продукт се предоставя с дозов брояч или дозов индикатор на задната част на инхалатора, който показва колко впръсквания остават. За опаковките под налягане с 60 и 120 впръсквания, всеки път, когато пациентът натисне опаковката, се освобождава впръскване от разтвора и броячът отчита с една доза по-малко.

За опаковката под налягане със 180 дози, всеки път, когато пациентът натисне опаковката, се освобождава впръскване от разтвора и индикаторът се завърта в малка степен; броят на оставащите впръсквания се показва на интервали по 20.

Пациентът трябва да бъде посъветван да не изпуска инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване от брояча.

Указания за употреба

Подготовка на инхалатора

Преди да използва инхалатора за първи път, пациентът трябва да освободи едно впръскване във въздуха, за да се увери, че инхалаторът функционира добре (подготовка). Преди подготовката на опаковките под налягане с 60, 120 или 180 впръсквания, броячът/индикаторът трябва да отчита съответно 61, 121 или 180. След подготовката броячът/индикаторът трябва да отчита 60, 120 или 180.

Използване на инхалатора

Пациентът трябва да е прав или седнал в изправено положение, когато прави инхалация с инхалатора. Трябва да се следват стъпките по-долу.

ВАЖНО: стъпки 2 до 5 не трябва да се изпълняват прекалено бързо:

1. Пациентът трябва да свали предпазната капачка от мундшука и да провери дали мундшукът е чист и няма прах и замърсявания или други чужди тела.
2. Пациентът трябва да издиша бавно и колкото е възможно по-пълно, за да изпразни белите дробове.
3. Пациентът трябва да държи инхалатора изправен вертикално и да постави мундшука между зъбите, без да го захваща. След това устните трябва да се поставят около мундшука, а езикът да лежи под него, без да се прегъва.
4. Същевременно пациентът трябва да вдиша бавно и дълбоко през устата, докато белите дробове се изпълнят с въздух (това трябва да стане за около 4-5 секунди). Веднага след започване на вдишването, пациентът трябва силно да натисне надолу горната част на опаковката под налягане, за да освободи едно впръскване.

5. След това пациентът трябва да задържи дишането колкото е възможно по-дълго, после да извади инхалатора от устата и да издиша бавно. Пациентът не трябва да издишва в инхалатора.
6. След това пациентът трябва да провери дозовия брояч или дозовия индикатор, за да се увери, че той се е преместил съответно.

За да вдиша второто впръскване, пациентът трябва да задържи инхалатора във вертикално положение за около 30 секунди и да повтори стъпки 2 до 6.

Ако след инхалацията се появи мъгла от инхалатора или от ъглите на устата, процедурата трябва да се повтори от стъпка 2.

След употреба пациентът трябва да затвори инхалатора с предпазната капачка на мундшука и да провери дозовия брояч или дозовия индикатор.

След инхалиране пациентът трябва да изплакне устата или да направи гаргара с вода, без да я поглъща, или да измие зъбите (вж. също точка 4.4).

Кога трябва да се вземе нов инхалатор

Пациентът трябва да бъде посъветван да вземе нов инхалатор, когато дозовият брояч или индикатор показва числото 20. Той/тя трябва да спре да използва инхалатора, когато броячът или индикаторът показва 0, тъй като останалото количество от лекарството в инхалатора може да не е достатъчно за освобождаване на пълно впръскване.

Допълнителни указания за специални групи пациенти

За пациенти със слабост в ръцете може да е по-лесно да държат инхалатора с две ръце. Затова показалците трябва да се поставят върху горната част на опаковката под налягане, а двата палеца - в основата на инхалатора.

Пациентите, за които е трудно да синхронизират впръскването на аерозол с вдишването, могат да използват спейсър AeroChamber Plus, правилно почистен, както е описано в съответната листовка. Те трябва да бъдат инструктирани от техния лекар или фармацевт за правилната употреба и поддръжка на инхалатора и спейсър и техниката им трябва да се провери, за да се осигури оптимално доставяне на инхалираното активно вещество до белите дробове. Това може да се постигне от пациентите, които използват AeroChamber Plus, с едно продължително бавно и дълбоко вдишване през спейсър, без никакво забавяне между впръскването и инхалацията. Като алтернатива пациентите могат просто да вдишат и издишат (през устата) след впръскването, според указанията в листовката на спейсър, за да получат лекарствения продукт (вж. точка 4.4 и 5.2).

Почистване

За редовно почистване на инхалатора пациентите трябва да свалят ежеседмично капачката от мундшука и да изтриват външната и вътрешната част на мундшука със суха кърпа. Те не трябва да изваждат опаковката под налягане от инхалатора и не трябва да използват вода или други течности за почистване на мундшука.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е предназначен за употреба при остри епизоди

Този лекарствен продукт не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазъм или за лечение на обостряне на заболяването (т.е. като спасителна терапия).

Свърхчувствителност

Има съобщения за незабавни реакции на свърхчувствителност след приложение. Ако възникнат симптоми, показващи алергични реакции, по-специално ангиоедем (включително затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните и лицето), уртикария или кожен обрив, приложението на лечението трябва веднага да се прекрати и да се назначи алтернативна терапия.

Парадоксален бронхоспазм

Може да се получи парадоксален бронхоспазм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след прилагане. Той трябва да се лекува веднага с бързодействащ инхалаторен бронходилататор (облекчаващо средство). Приложението на лечението трябва веднага да се прекрати, пациентът да се оцени и да се назначи алтернативна терапия, ако е необходимо.

Влошаване на заболяването

Препоръчително е лечението да не се спира рязко. Ако пациентите считат лечението за неефективно, те трябва да продължат лечението, но трябва да се потърси медицинска помощ. Повишаващата се употреба на облекчаващи бронходилататори показва влошаване на основното заболяване и налага преоценка на терапията. Внезапното или прогресивно влошаване на симптоми е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде подложен на спешна медицинска оценка.

Сърдечносъдови ефекти

Поради наличието на дългодействащи бета2-агонисти и дългодействащи мускаринови антагонисти, Trydonis трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечни аритмии, особено атриовентрикуларен блок трета степен и тахиаритмии (ускорен и/или неправилен сърдечен ритъм, включително предсърдно мъждене), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежко сърдечно заболяване (по-специално остър инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност), оклузивни съдови заболявания (по-специално артериосклероза), артериална хипертония и аневризма.

Трябва да се внимава и при лечение на пациенти с известно удължаване на QTc интервала (QTc >450 милисекунди за мъже или >470 милисекунди за жени) или съмнение за такова, вродено или индуцирано от лекарствени продукти. Пациенти, диагностицирани с описаните сърдечносъдови заболявания, са били изключени от клинични проучвания с Trydonis.

Ако се планира анестезия с халогенирани анестетици, трябва да се гарантира, че Trydonis няма да се прилага най-малко 12 часа преди началото на анестезията, тъй като има риск от сърдечни аритмии.

Повишено внимание е необходимо и когато се лекуват пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдавано е повишение на честотата на пневмония, включително пневмония, изискваща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които получават инхалаторни кортикостероиди. Има известни данни за повишен риск от пневмония с увеличаване на дозата на стероида, но това не е доказано категорично във всички проучвания.

Липсват убедителни клинични доказателства за разлики в рамките на класа, относно степента на риск от пневмония, при различните продукти, съдържащи инхалаторен кортикостероид.

Лекарите трябва да следят за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничните характеристики на такива инфекции се припокриват със симптомите на обостряне на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват активно тютюнопушене, старческа възраст, нисък индекс на телесната маса (ВМІ) и тежка форма на ХОББ.

Системни ефекти на кортикостероидите

Системни ефекти могат да възникнат при всеки инхалаторен кортикостероид, особено при високи дози, предписван за дълги периоди от време. Дневната доза Trydonis съответства на средна доза инхалаторен кортикостероид; освен това такива ефекти е много по-малко вероятно да възникнат, в сравнение с пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват: синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, адренална супресия, забавяне на растежа, намаляване на костната минерална плътност и, по-рядко, поредица от психологически или поведенчески ефекти, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, безпокойство, депресия или агресия (особено при деца). Ето защо е важно пациентът да се преглежда редовно.

Trydonis трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и при пациенти с гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Хипокалиемия

Вследствие на терапия с бета2-агонисти може да се получи потенциално сериозна хипокалиемия. Тя има потенциал да доведе до нежелани сърдечносъдови ефекти. Препоръчва се особено внимание при пациенти с тежко заболяване, тъй като този ефект може да се усили от хипоксия. Хипокалиемията може да се усили и от едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да индуцират хипокалиемия, като например ксантинови производни, стероиди и диуретици (вж. точка 4.5).

Повишено внимание се препоръчва и когато се използват няколко облекчаващи бронходилататори. Препоръчително е серумните нива на калий да се наблюдават в такива ситуации.

Хипергликемия

Инхалацията на формотерол може да причини повишаване на нивата на кръвната захар. Следователно кръвната захар трябва да се проследява по време на лечението, като се спазват установените насоки при пациенти с диабет.

Антихолинергичен ефект

Гликопирониум трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тесноъгълна глаукома, хиперплазия на простатата или ретенция на урина. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на острата тесноъгълна глаукома и да бъдат предупредени да спрат употребата на Trydonis и да се свържат със своя лекар незабавно, ако се развие някой от тези признаци или симптоми.

Освен това, поради антихолинергичните свойства на гликопирониум, дългосрочното едновременно приложение с други лекарствени продукти, съдържащи антихолинергични средства, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане

При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, включително такива с терминална бъбречна недостатъчност, налагащо диализа, особено ако е свързано със значително намаление на телесното тегло, Trydonis трябва да се използва само ако очакваната полза надхвърля

потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане Trydonis трябва да се използва само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

Профилактика на орофарингеални инфекции

За да се намали рискът от орофарингеална кандидозна инфекция, пациентите трябва да бъдат посъветвани да изплакват устата си или да правят гаргара с вода, без да я поглъщат, или да мият зъбите си след инхалиране на предписаната доза.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Съдържание на етанол

Този лекарствен продукт съдържа 8,856 mg етанол на впръскване, което е еквивалентно на 17,712 mg на доза от две впръсквания. Съществува теоретичен потенциал за взаимодействие при особено чувствителни пациенти, приемащи дисулфирам или метронидазол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като гликопирониум се елиминира основно чрез бъбреците, взаимодействие може потенциално да възникне с лекарствени продукти, повлияващи механизмите на бъбречна екскреция (вж. точка 5.2). Ефектът от инхибирането на транспорта на органични катиони (с използване на циметидин като сонда инхибитор на транспортерите на OCT2 и MATE1) в бъбреците върху разпределението на инхалаторния гликопирониум е показал ограничено повишаване на общата му системна експозиция (AUC_{0-1}) с 16% и леко понижаване на бъбречния клирънс с 20% вследствие на едновременното приложение на циметидин.

Беклометазон се метаболизира в по-ниска степен чрез CYP3A в сравнение с някои други кортикостероиди и по принцип не се очакват взаимодействия; въпреки това не може да се изключи вероятността от системни ефекти при съпътстваща употреба на мощни инхибитори на CYP3A (напр. ритонавир, кобицистат), поради което при употребата на такива лекарствени продукти се препоръчва повишено внимание и подходящо проследяване.

Фармакодинамични взаимодействия

Свързани с формотерол

Некардиоселективните бета-блокери (включително капките за очи) трябва да се избягват при пациенти, приемащи инхалаторен формотерол. Ако се прилагат по наложителни причини, ефектът на формотерол ще се намали или елиминира.

Едновременната употреба на други бета-адренергични лекарствени продукти може да има потенциално адитивни ефекти; затова е необходимо повишено внимание, когато се предписват други бета-адренергични лекарствени продукти едновременно с формотерол.

Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, антихистамини, инхибитори на моноаминооксидазата, трициклични антидепресанти и фенотиазини може да удължи QT интервала и да повиши риска от камерни аритмии. В допълнение, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да влошат сърдечната поносимост към бета2-симпатикомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително лекарствени продукти с подобни свойства, като например фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

Налице е повишен риск от аритмии при пациенти, получаващи едновременно анестезия с халогенирани въглеводороди.

Едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможен хипокалиемичен ефект на бета2-агонистите (вж. точка 4.4). Хипокалиемията може да повиши склонността към аритмии при пациенти, лекувани с дигиталисови гликозиди.

Свързани с гликопирониум

Дългосрочното едновременно приложение на Trydonis с други лекарствени продукти, съдържащи антихолинергични средства, не е проучвано и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсва опит или данни за безопасност при употреба на пропелента норфлуран (HFA134a) по време на бременност или кърмене при хора. Проучвания на ефекта на HFA134a върху репродуктивната функция и ембриофеталното развитие при животни, обаче, не показват клинично значими нежелани ефекти.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на Trydonis при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че глюкокортикоидите водят до ефекти в ранната гестационна фаза, докато бета2-симпатикомиметиците, като формотерол, имат токолитични ефекти. По тази причина, като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Trydonis по време на бременност и раждане.

Trydonis трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода. Кърмачета и новородени, родени от майки, получаващи значителни дози, трябва да се наблюдават за адренална супресия.

Кърмене

Липсват съответни клинични данни от употребата на Trydonis по време на кърмене при хора.

Глюкокортикоидите се екскретират в кърмата. Логично е да се предположи, че беклометазонов дипропионат и неговите метаболитите също се екскретират в кърмата.

Не е известно дали формотерол или гликопирониум (включително техните метаболити) се екскретират в кърмата, но те са открити в млякото на животни в период на лактация.

Антихолинергиците като гликопирониум могат да потиснат лактацията.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Trydonis, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с Trydonis за безопасност по отношение на фертилитета при хора. Проучванията при животни показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Trydonis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти с ХОББ и астма са съответно: дисфония (0,3% и 1,5%) и орална кандидоза (0,8% и 0,3%), която нормално се свързва с инхалаторните кортикостероиди; мускулни спазми (0,4% и 0,2%), които могат да се отдадат на дългодействащия бета2-агонист; сухота в устата (0,4% и 0,5%), която е типичен антихолинергичен ефект.

При пациенти с астма нежеланите реакции имат тенденция да нарастват по време на първите 3 месеца след започване на терапия и честотата им да намалява при по-дългосрочна употреба (след 6-месечно лечение).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, свързани с беклометазонов дипропионат/формотерол/гликопирониум, които са възникнали по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, както и нежеланите реакции, описани за отделните компоненти, които са на пазара, са дадени по-долу, изброени по системо-органен клас и честота.

Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония (при пациенти с ХОББ), фарингит, орална кандидоза, инфекция на пикочните пътища ¹ , назофарингит ¹	Чести
	Грип ¹ , орална гъбична инфекция, орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза ¹ , гъбичен (оро)фарингит, синусит ¹ , ринит ¹ , гастроентерит ¹ , вулвовагинална кандидоза ¹	Нечести
	Инфекция на долните дихателни пътища (гъбична)	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения ¹	Нечести
	Тромбоцитопения ¹	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергичен дерматит ¹	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност, включително еритем, оток на устните, лицето, очите и фаринкса	Редки
Нарушения на ендокринната система	Адренална супресия ¹	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипергликемия	Нечести
	Намален апетит	Редки
Психични нарушения	Неспокойствие ¹	Нечести

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
	Психомоторна хиперактивност ¹ , нарушения на съня ¹ , безпокойство, депресия ¹ , агресивност ¹ , поведенчески промени (предимно при деца) ¹	С неизвестна честота
	Инсомния	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, замайване, дисгеузия ¹ , хипоестезия ¹	Нечести
	Хиперсомния	Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)	С неизвестна честота
	Глаукома ¹ , катаракта ¹	Много редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Възпаление на Евстахиевата тръба ¹	Нечести
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене, удължаване на QT интервала в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия ¹ , палпитации	Нечести
	Стенокардия (стабилна ¹ и нестабилна), екстрасистоли екстрасистоли (камерни ¹ и надкамерни), нодален ритъм, синусова брадикардия	Редки
Съдови нарушения	Хиперемия ¹ , зачервяване ¹ , хипертония	Нечести
	Екстравазация на кръв	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Астматична криза ¹ , кашлица, продуктивна кашлица ¹ , дразнене на гърлото, кръвотечение от носа ¹ , фарингеален еритем	Нечести
	Парадоксален бронхоспазъм ¹ , обостряне на астмата, орофарингеална болка, фарингеално възпаление, сухота в гърлото	Редки
	Диспнея ¹	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария ¹ , сухота в устата, дисфагия ¹ , гадене, диспепсия ¹ , парещо усещане по устните ¹ , зъбен кариес ¹ , (афтозен) стоматит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹ , уртикария, пруритус, хиперхидроза ¹	Нечести
	Ангиедем ¹	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия, болки в крайник ¹ , мускулно-скелетна болка в гърдите ¹	Нечести
	Изоставане в растежа ¹	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, ретенция на урина, нефрит ¹	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ¹	Нечести
	Астения	Редки
	Периферен едем ¹	Много редки
Изследвания	Повишен С-реактивен протеин ¹ , повишен брой тромбоцити ¹ , повишени свободни мастни киселини ¹ , повишен инсулин в кръвта ¹ , повишени кетотела в кръвта ¹ , понижен кортизол ¹	Нечести
	Повишено кръвно налягане ¹ , понижено кръвно налягане ¹	Редки
	Понижена костна плътност ¹	Много редки

¹ Нежелани реакции, за които се съобщава в КХП на поне един от отделните компоненти, но които не са наблюдавани като нежелани реакции в клиничното разработване на Trydonis

Между наблюдаваните нежелани реакции следните са типично свързани с:

Беклометазонов дипропионат

Пневмония, орални гъбични инфекции, гъбична инфекция на долните дихателни пътища, дисфония, дразнене на гърлото, хипергликемия, психични нарушения, понижен кортизол, замъглено зрение.

Формотерол

Хипокалиемия, хипергликемия, тремор, палпитации, мускулни спазми, удължен QT интервал в електрокардиограмата, повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане, предсърдно мъждене, тахикардия, тахиаритмия, стенокардия (стабилна и нестабилна), камерни екстрасистоли, нодален ритъм.

Гликопирониум

Глаукома, предсърдно мъждене, тахикардия, палпитации, сухота в устата, зъбен кариес, дизурия, ретенция на урина, инфекция на пикочните пътища.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането на Trydonis може да причини признаци и симптоми вследствие на фармакологичното действие на отделните компоненти, включително наблюдаваните при предозиране на други бета2-агонисти или антихолинергични средства, и в съответствие с известните ефекти на класа инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.4). Ако възникне предозиране, трябва да се проведе поддържащо лечение на симптомите на пациента, с подходящо мониториране, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с антихолинергични средства, включително тройни комбинации с кортикостероиди. АТС код: R03AL09.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Trydonis съдържа беклометазонов дипропионат, формотерол и гликопирониум (BDP/FF/G) под формата на разтвор, което води до аерозол със свръхфини частици със среден масов аеродинамичен диаметър (mass median aerodynamic diameter, MMAD) около 1,1 микрометра и едновременно отлагане на трите компонента. Аерозолните частици на Trydonis средно са много по-малки от частиците, доставяни при не-свръхфини лекарствени форми. За беклометазонов дипропионат това води до по-мошен ефект в сравнение с лекарствени форми с не-свръхфино разпределение на размера на частиците (100 микрограма свръхфин беклометазонов дипропионат в Trydonis са еквивалентни на 250 микрограма беклометазонов дипропионат в не-свръхфина лекарствена форма).

Беклометазонов дипропионат

Беклометазонов дипропионат, прилаган чрез инхалация при препоръчителните дози, има глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове. Глюкокортикоидите се използват широко за потискане на възпалението при хронични възпалителни заболявания на дихателните пътища. Тяхното действие е медирано от свързването към глюкокортикоидни рецептори в цитоплазмата, което води до повишена транскрипция на гени, кодиращи противовъзпалителни протеини.

Формотерол

Формотерол е селективен бета2-адренергичен агонист, който води до отпускане на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект започва бързо, в рамките на 1-3 минути след инхалация, и има продължителност 12 часа след единична доза.

Гликопирониум

Гликопирониум е дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори (антихолинергично средство) с висок афинитет, който се използва за инхалация като бронходилатиращо лечение. Гликопирониум действа чрез блокиране на бронхоконстриктивния ефект на ацетилхолина върху гладкомускулните клетки в дихателните пътища, като по този начин разширява дихателните пътища. Гликопирониев бромид е антагонист на мускариновите рецептори с висок афинитет, със селективност към човешките M3 рецептори, която, както е доказано, е 4 пъти по-голяма спрямо тази към човешките M2 рецептори.

Клинична ефикасност и безопасност

Програмата за клинично разработване Фаза III при ХОББ е проведена с BDP/FF/G 87/5/9 и включва две 52-седмични активно-контролирани проучвания. Проучването TRILOGY сравнява BDP/FF/G с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма, две инхалации два пъти дневно, (1 368 рандомизирани пациенти). Проучването TRINITY сравнява BDP/FF/G с тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно; в допълнение ефектите са сравнявани със екстемпорална тройна комбинация от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма (съответстваща на доставена доза 84,6/5,0 микрограма), две инхалации два пъти дневно, плюс тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (2 691 рандомизирани пациенти). И двете проучвания са проведени при пациенти с клинична диагноза ХОББ с тежко до много тежко ограничение на въздушния поток (ФЕО₁ под 50% от предвидения), със симптоми, оценени със скор 10 или повече по теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test, CAT) и с най-малко едно обостряне на ХОББ през предходната година. Приблизително 20% от пациентите, включени в двете проучвания, са използвали спейсър AeroChamber Plus. Допълнително са проведени две Фаза IIIb проучвания за получаване на данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на BDP/FF/G. TRISTAR е 26-седмично активно-контролирано открито проучване, в което BDP/FF/G се сравнява с екстемпорална комбинация, съставена от фиксирана комбинация от флутиказон/вилантерол 92/22 микрограма прах за инхалация, една инхалация един път дневно плюс тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (1 157 рандомизирани пациенти). TRIBUTE е 52-седмично активно-контролирано проучване, в което BDP/FF/G се сравнява с фиксирана комбинация от индакатерол/гликопирониум 85/43 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (1 532 рандомизирани пациенти). И двете проучвания са проведени при популация пациенти с ХОББ, сходна с тази в проучванията TRILOGY и TRINITY.

Намаляване на обострянията на ХОББ

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, BDP/FF/G е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 23% (честота: 0,41 спрямо 0,53 събития на пациент/година; $p = 0,005$). В сравнение с тиотропиум, BDP/FF/G е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 20% (честота: 0,46 спрямо

0,57 събития на пациент/година; $p = 0,003$). В сравнение с фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум, BDP/FF/G е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 15% (честота: 0,50 спрямо 0,59 събития на пациент/година; $p = 0,043$). В сравнение с тиотропиум, BDP/FF/G е намалил честотата и на тежките обостряния (т.е. без умерените обостряния) с 32% (честота: 0,067 спрямо 0,098 събития на пациент/година; $p = 0,017$). Не са наблюдавани разлики при сравняване на BDP/FF/G с екстемпорална тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (честота на умерени/тежки обостряния: 0,46 спрямо 0,45 събития на пациент/година).

В допълнение, в сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол и с тиотропиум, BDP/FF/G значително е удължил времето до първо обостряне (коефициент на риск съответно 0,80 и 0,84; съответно $p = 0,020$ и $0,015$), без разлики между BDP/FF/G и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (коефициент на риск 1,06).

Ефекти върху белодробната функция

ФЕО₁ преди прием на дозата

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, BDP/FF/G е подобрил ФЕО₁ преди прием на дозата с 81 ml след 26 седмици лечение и с 63 ml след 52 седмици лечение. В сравнение с тиотропиум, BDP/FF/G е подобрил ФЕО₁ преди прием на дозата с 51 ml след 26 седмици лечение и с 61 ml след 52 седмици лечение. Тези подобрения са били статистически значими ($p < 0,001$). В сравнение с фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум, BDP/FF/G е подобрил средния ФЕО₁ преди прием на дозата за периода на 52-седмичното лечение с 22 ml ($p=0,018$). Подобни подобрения, въпреки че не са статистически значими, са наблюдавани на 26-тата и 52-та седмица.

Не са наблюдавани разлики при сравнение на BDP/FF/G и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (разлика 3 ml във ФЕО₁ преди прием на дозата след 52 седмици лечение).

ФЕО₁ 2 часа след прием на дозата

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, BDP/FF/G е подобрил значително ФЕО₁ 2 часа след прием на дозата със 117 ml след 26 седмици лечение и със 103 ml след 52 седмици лечение ($p < 0,001$). Тази крайна точка е измервана само в проучването TRILOGY.

Инспираторен капацитет (ИК)

В сравнение с тиотропиум, BDP/FF/G е подобрил значително ИК с 39 ml ($p = 0,025$) и 60 ml ($p = 0,001$) съответно след 26 и 52 седмици лечение. Подобни ефекти са наблюдавани, когато Trydonis е сравняван със екстемпоралната тройна комбинация. Тази крайна точка е измервана само в проучването TRINITY.

Симптоматични резултати

BDP/FF/G е подобрил значително диспнеята (измерен като Индекс за транзиторна диспнея (*Transition Dyspnoea Index*, TDI - фокален скор) след 26 седмици лечение в сравнение с изходното ниво (с 1,71 единици; $p < 0,001$), но коригираната средна разлика спрямо фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол не е статистически значима (0,21 единици; $p = 0,160$). Анализ на респондерите показва, че значително по-голям процент от пациентите са имали клинично значимо подобрение (фокален скор, по-голям или равен на 1) след 26 седмици с BDP/FF/G, отколкото с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол (57,4% спрямо 51,8%; $p = 0,027$). TDI е измерван само в проучването TRILOGY.

BDP/FF/G също така статистически значимо превъзхожда фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, тиотропиум и фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум по отношение на подобрението на качеството на живот (измерено с въпросника за дихателни нарушения Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ -

общ скор). Не са наблюдавани различия при сравнение на BDP/FF/G и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от флутиказон и вилантерол плюс тиотропиум.

Анализ на респондерите показва, че значително по-голям процент от пациентите са имали клинично значимо подобрение (намаление от изходното ниво по-голямо или равно на 4) след 26 и 52 седмици с BDP/FF/G, отколкото с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, и с тиотропиум.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trydonis във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Trydonis – фиксирана комбинация

Системната експозиция на беклометазонов дипропионат, формотерол и гликопирониум е изследвана в едно фармакокинетично проучване, проведено при здрави участници. В проучването са сравнени данните, получени след лечение с единична доза Trydonis (4 инхалации по 100/6/25 микрограма, състав, който не е пуснат на пазара и съдържа два пъти по-висока от одобрената концентрация на гликопирониум) или единична доза от екстемпоралната комбинация от беклометазонов дипропионат/формотерол (4 инхалации по 100/6 микрограма) плюс гликопирониум (4 инхалации по 25 микрограма). Максималната плазмена концентрация и системната експозиция на основния активен метаболит на беклометазонов дипропионат (беклометазон 17-монопропионат) и формотерол са подобни след приложение на фиксираната или на непосредствено приготвената комбинация. За гликопирониум максималната плазмена концентрация е подобна след приложение на фиксираната или на непосредствено приготвената комбинация, докато системната експозиция е малко по-висока след приложение на Trydonis, отколкото на непосредствено приготвената комбинация. В това проучване е изследвано и потенциалното фармакокинетично взаимодействие между активните компоненти на Trydonis чрез сравняване на фармакокинетичните данни, получени след единична доза от непосредствено приготвената комбинация или след единична доза от отделните компоненти беклометазонов дипропионат/формотерол или гликопирониум. Няма ясни доказателства за фармакокинетично взаимодействие, въпреки това непосредствено приготвената комбинация е показала нива на формотерол и гликопирониум, които са преходно малко по-високи непосредствено след прилагане, в сравнение с отделните компоненти. Отбелязано е, че отделният компонент гликопирониум за инхалация под налягане с отмерени дози, използван във ФК проучвания, не се предлага на пазара.

Пропорционалната зависимост между дозата и системната и белодробната експозиция на беклометазонов дипропионат е проучена в едно фармакокинетично проучване, проведено при здрави участници със състави на BDP/FF/G, които не са пуснати на пазара и съдържат два пъти по-висока от одобрената концентрация на гликопирониум (прилаган като отмерена доза).

Проучването е сравнило данни, получени след лечение с единична доза (4 инхалации)

BDP/FF/G 200/6/25 микрограма или единична доза (4 инхалации) BDP/FF/G

100/6/25 микрограма (и двата състава не са пуснати на пазара и съдържат два пъти по-висока от одобрената концентрация на гликопирониум). Лечението с BDP/FF/G 200/6/25 микрограма е довело до два пъти по-висока системна и белодробна експозиция на беклометазонов дипропионат и основния му активен метаболит (беклометазон 17-монопропионат) в сравнение с BDP/FF/G 100/6/25 микрограма, което съответства на различните концентрации в двата състава. Системната и белодробната експозиция на гликопирониум и формотерол е била подобна след двете лечения, въпреки че при C_{max} на гликопирониев бромид е била наблюдавана висока вариабилност.

Едно сравнение между проучванията показва, че фармакокинетиката на беклометазон 17-монопропионат, формотерол и гликопирониум е сходна при пациенти с ХОББ и здрави участници.

Ефект на спейсър

При пациенти с ХОББ употребата на Trydonis със спейсър AeroChamber Pluse повишила доставянето до белия дроб на беклометазон 17-монопропионат, формотерол и гликопирониум (повишение на максималната плазмена концентрация със съответно 15%, 58% и 60%). Общата системна експозиция (измерена чрез AUC_{0-4}) е леко понижена за беклометазон 17-монопропионат (с 37%) и формотерол (с 24%), докато за гликопирониум е повишена (с 45%). Вижте също точка 4.2.

Ефект на бъбречно увреждане

Системната експозиция (AUC_{0-4}) на беклометазонов дипропионат, на неговия метаболит беклометазон 17-монопропионат и на формотерол не се повлиява от леко до тежко бъбречно увреждане. За гликопирониум няма влияние при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. Наблюдавано е, обаче, повишение на общата системна експозиция до 2,5 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), вследствие на значително намаление на количеството, екскретирано в урината (приблизително 90% намаление на бъбречния клирънс на гликопирониум). Симулации, извършени с фармакокинетичен модел, показват че дори когато ковариатите имат екстремни стойности (телесно тегло под 40 kg и съпътстваща скорост на гломерулна филтрация под $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), експозицията на активните вещества на Trydonis остава в приблизителен диапазон от 2,5 пъти, в сравнение с тази при типичен пациент с медианни стойности на ковариатите.

Беклометазонов дипропионат

Беклометазонов дипропионат е предлекарство със слаб афинитет за свързване с глюкокортикоидните рецептори, което се хидролизира от естеразни ензими до активен метаболит беклометазон 17-монопропионат, който има по-мощно локално противовъзпалително действие в сравнение с предлекарството беклометазонов дипропионат.

Абсорбция, разпределение и биотрансформация

Инхалаторният беклометазонов дипропионат се абсорбира бързо чрез белите дробове; преди абсорбцията протича екстензивна конверсия до беклометазон 17-монопропионат посредством естеразни ензими, намиращи се в повечето тъкани. Системната наличност на активния метаболит е резултат от абсорбцията в белите дробове (36%) и абсорбцията в стомашно-чревния тракт на погълнатата доза. Бионаличността на погълнатия беклометазонов дипропионат е незначителна; въпреки това, пре-системната конверсия до беклометазон 17-монопропионат води до абсорбиране на 41% от дозата под формата на активния метаболит. Има приблизително линейно повишение на системната експозиция с повишаване на инхалираната доза. Абсолютната бионаличност след инхалация е приблизително 2% и 62% от номиналната доза, съответно за непроменен беклометазонов дипропионат и беклометазон 17-монопропионат. След интравенозно приложение, фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат и активния му метаболит се характеризира с висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120 l/час), с малък обем на разпределение в стационарно състояние за беклометазонов дипропионат (20 l) и по-голямо тъканно разпределение за активния му метаболит (424 l). Свързването с плазмените протеини е в умерено висока степен.

Елиминиране

Екскрецията с фекалиите е основният път на елиминиране на беклометазонов дипропионат, основно под формата на полярни метаболити. Бъбречната екскреция на беклометазонов дипропионат и неговите метаболити е незначителна. Терминалният елиминационен полуживот е съответно 0,5 часа за беклометазонов дипропионат и 2,7 часа за беклометазон 17-монопропионат.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат при пациенти с чернодробно увреждане не е проучена; въпреки това, тъй като беклометазонов дипропионат се подлага на много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими, налични в интестиналната течност, серума, белите дробове и черния дроб, за да образува по-полярните продукти беклометазон 21-монопропионат, беклометазон 17-монопропионат и беклометазон, не се очаква чернодробното увреждане да променя фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазонов дипропионат.

Формотерол

Абсорбция и разпределение

След инхалация формотерол се абсорбира както от белите дробове, така и от стомашно-чревния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с инхалатор с отмерени дози, може да е в диапазон от 60% до 90%. Най-малко 65% от погълнатата фракция се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Пикови плазмени концентрации на непромененото активно вещество се получават в рамките на 0,5 до 1 час след перорално приложение. Свързването на формотерол с плазмените протеини е 61-64% с 34% свързване с албумина. Няма насищане на свързването в диапазона от концентрации, който се постига при терапевтични дози. Елиминационният полуживотът, определен след перорално приложение, е 2-3 часа. Абсорбцията на формотерол е линейна след инхалация на 12 до 96 микрограма формотерол.

Биотрансформация

Формотерол се метаболизира в голяма степен и основният път включва директна конюгация при фенолната хидроксилна група. Конюгатът с глюкуронова киселина е неактивен. Вторият основен път включва О-деметиране, последвано от конюгация при фенолната 2'-хидроксилна група. Цитохром Р450 СYP2D6, СYP2C19 и СYP2C9 изоензимите участват в О-деметирането на формотерол. Изглежда основно се метаболизира в черния дроб. Формотерол не инхибира ензимите СYP450 в терапевтично прилаганите концентрации.

Елиминиране

Кумулативната екскреция с урината на формотерол след еднократна инхалация от инхалатор за сух прах се повишава линейно в дозовия диапазон от 12-96 микрограма. Средно 8% и 25% от дозата се екскретират съответно като непроменен и общ формотерол. Въз основа на плазмените концентрации, измерени след инхалация на единична доза от 120 микрограма от 12 здрави участници, средният терминален елиминационен полуживот е определен на 10 часа. Енантиомерите (R,R) и (S,S) представляват съответно около 40% и 60% от непромененото активно вещество, екскретирано в урината. Относителната пропорция на двата енантиомера остава константа в проучвания дозов диапазон и няма данни за относително натрупване на единия енантиомер повече от другия след многократно прилагане. След перорално приложение (40 до 80 микрограма), 6% до 10% от дозата са възстановени в урината като непроменено активно вещество при здрави участници; до 8% от дозата се възстановява като глюкуронид. Общо 67% от пероралната доза на формотерол се екскретират в урината (главно като метаболити), а остатъкът - във фекалиите. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане; въпреки това, тъй като формотерол се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане може да се очаква повишена експозиция.

Гликопирониум

Абсорбция и разпределение

Гликопирониум има четвъртична амониева структура, която ограничава преминаването му през биологични мембрани и води до бавна, вариабилна и непълна стомашно-чревна абсорбция. След инхалация на гликопирониум, белодробната бионаличност е 10,5% (при поглъщане на активен въглен), докато абсолютната бионаличност е 12,8% (без поглъщане на активен въглен),

което потвърждава ограничената стомашно-чревна абсорбция и показва, че повече от 80% от системната експозиция на гликопирониум е от белодробна абсорбция. След многократно инхалиране на двукратно по-висока от дневните дози, вариращи от 12,5 до 50 микрограма, чрез инхалатор под налягане с отмерени дози при пациенти с ХОББ, гликопирониум показва линейна фармакокинетика с малко системно кумулиране в стационарно състояние (медиана на коефициента на натрупване 2,2-2,5).

Привидният обем на разпределение (V_z) на инхалирания гликопирониум е повишен в сравнение с интравенозна инфузия (6 420 l спрямо 323 l), което отразява по-бавното елиминиране след инхалация.

Биотрансформация

Метаболитният път на гликопирониум *in vitro* (чернодробни микрозомни и хепатоцити при хора, кучета, плъхове, мишки и зайци) е сходен между видовете, а основната метаболитна реакция е хидроксилането на фениловите или циклопентиловите пръстени. Установено е, че CYP2D6 е единственият ензим, отговорен за метаболизма на гликопирониум.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на гликопирониум при здрави доброволци е около 6 часа след интравенозна инжекция, докато след инхалация при пациенти с ХОББ той е между 5 и 12 часа в стационарно състояние. След еднократна интравенозна инжекция на гликопирониум, 40% от дозата се екскретира в урината в рамките на 24 часа. При пациенти с ХОББ, получаващи многократно приложение на инхалаторен гликопирониум два пъти дневно, фракцията от екскретираната в урината доза варира от 13,0% до 14,5% в стационарно състояние. Средният бъбречен клирънс е сходен в тествания дозов диапазон и след еднократна и многократно инхалация (диапазон 281-396 ml/min).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за безопасност

При едно телеметрично проучване на инхалаторно приложение при кучета, сърдечносъдовата система е била основната прицелна система за остри ефекти на Trydonis (повишаване на сърдечната честота, понижаване на кръвното налягане, промени в ЕКГ при по-високи дози), ефекти, вероятно свързани предимно с бета2-адренергичното действие на формотерол и антимускариновото действие на гликопирониум. Няма данни за свръхадитивни ефекти на тройната комбинация в сравнение с отделните компоненти.

Токсичност при многократно прилагане

При проучвания с многократно инхалаторно приложение на Trydonis при плъхове и кучета с продължителност до 13 седмици, основните наблюдавани промени са били свързани с ефекти върху имунната система (вероятно поради системните кортикостероидни ефекти на беклометазонов дипропионат и неговия активен метаболит беклометазон-17-монопропионат) и върху сърдечносъдовата система (вероятно свързани с бета2-адренергичното действие на формотерол и на антимускариновото действие на гликопирониум). Токсикологичният профил на тройната комбинация отразява този на отделните активни компоненти без значимо увеличение на токсичността и без неочаквани находки.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Беклометазонов дипропионат/беклометазон-17-монопропионат се счита за отговорен за ефектите на репродуктивна токсичност при плъхове, като например намаляване на честотата на зачеване, индекса на фертилитета, показателите на ранното ембрионално развитие (имплантационна загуба), забавена осификация и повишена честота на висцерални вариации; докато токолитичните и антимускариновите ефекти, отдавани на бета2-адренергичното действие на формотерол и антимускариновото действие на гликопирониум, влияят върху

бременни плъхове в късната гестационна фаза и/или в ранната фаза на лактацията, водещо до загуба на новородените.

Генотоксичност

Генотоксичността на Trydonis не е оценявана, обаче отделните активни компоненти нямат генотоксично действие при конвенционалния набор от тестове.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с Trydonis. При едно 104-седмично проучване за канцерогенност с инхалаторно приложение при плъхове и при едно 26-седмично проучване за канцерогенност с перорално приложение при трансгенни мишки Tg-rasH2, гликопирониев бромид не показва канцерогенен потенциал и публикуваните данни относно дългосрочните проучвания, проведени с беклометазон динатриум и формотеролов фумарат при плъхове, не показват клинично значим канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен
Хлороводородна киселина
Норфлуран (пропелент)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Опаковка под налягане с 60 впръсквания

21 месеца

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 2 месеца при 25°C.
След отпускане лекарственият продукт може да се съхранява най-много 2 месеца при температура до 25°C.

Опаковка под налягане със 120 (от единична или групова опаковка) и 180 впръсквания

22 месеца

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 4 месеца при 25°C.
След отпускане лекарственият продукт може да се съхранява най-много 4 месеца при температура до 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.
Да не се излага на температури над 50°C.
Не пробивайте опаковката под налягане.

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

За условията за съхранение по време на употреба вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка под налягане (алуминий с покритие) с дозиращ вентил. Опаковката под налягане е поставена в полипропиленов инхалатор, който включва мундшук и дозов брояч (опаковка под налягане с 60 или 120 впръсквания) или дозов индикатор (опаковка под налягане със 180 впръсквания) и се доставя с полипропиленова капачка на мундшука.

Видове опаковки:

Опаковка по 1 опаковка с 60, 120 или 180 впръсквания.

Групови опаковки, съдържащи 240 впръсквания (2 опаковки със 120 впръсквания всяка).

Групови опаковки, съдържащи 360 впръсквания (3 опаковки със 120 впръсквания всяка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За фармацевти:

Запишете датата на отпускане на пациента върху опаковката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 април 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 88 микрограма/5 микрограма/9 микрограма прах за инхалация

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундщука) съдържа 88 микрограма беклометазонов дипропионат (beclometasone dipropionate), 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate) и 9 микрограма гликопирониум (glycopyrronium) (като 11 микрограма гликопирониев бромид).

Всяка отмерена доза съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум (като 12,5 микрограма гликопирониев бромид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка инхалация съдържа 9,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация

Бял или почти бял прах в бял инхалатор (NEXThaler).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), при които не се постига достатъчен терапевтичен контрол с комбинация от инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета2-агонист или комбинация от дългодействащ бета2-агонист и дългодействащ мускаринов антагонист (за ефекти върху контрола на симптомите и профилактика на обостряния вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е две инхалации два пъти дневно.

Максималната доза е две инхалации два пъти дневно.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (65 години и повече).

Бъбречно увреждане

Trydonis може да се използва при препоръчителната доза при пациенти с лек а степен (скорост на гломерулна филтрация [glomerular filtration rate, GFR] ≥ 50 до < 80 ml/min/1,73 m²) до умерена степен (GFR ≥ 30 до < 50 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане. Употребата при пациенти с тежка степен (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) на бъбречно увреждане или терминална бъбречна

недостатъчност ($GFR < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), налагащи диализа, особено ако са свързани със значително намаление на телесното тегло, трябва да се обмисля само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма съответни данни от употребата на Trydonis при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (класифицирано като клас C по Child-Pugh) и лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Trydonis в педиатричната популация (под 18-годишна възраст) за показанието хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Начин на приложение

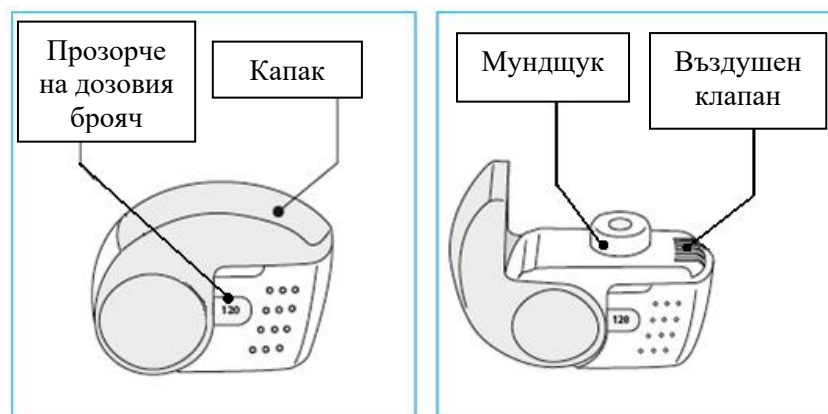
За инхалаторно приложение.

Инхалаторът се активира чрез дишане. За да се гарантира правилното приложение на лекарствения продукт, на пациента трябва да бъде показано как правилно да използва инхалатора от лекар или друг медицински специалист, който трябва също така редовно да проверява адекватността на инхалаторната техника на пациента (вж. „Указания за употреба“ по-долу).

Пациентът трябва да бъде посъветван да прочете внимателно листовката и да следва указанията за употреба, дадени в нея.

След всяка инхалация пациентът трябва да изплакне устата си или да направи гаргара с вода, без да я поглъща, или да си измие зъбите (вж. точка 4.4).

Указания за употреба



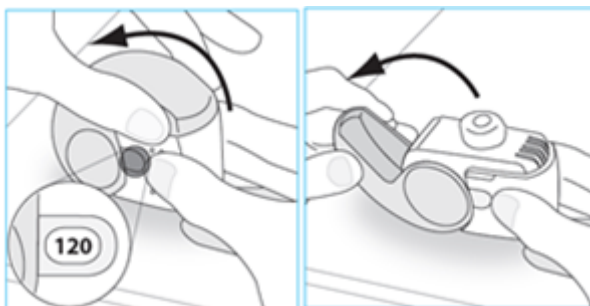
Информирайте пациента, когато ще използва нов инхалатор

- Ако торбичката не е запечатана или е повредена, или ако инхалаторът изглежда счупен или повреден, пациентът трябва да го върне на фармацевта, от който го е получил, и да вземе нов.
- Пациентът трябва да запише датата на отваряне на торбичката върху етикета на кутията.
- Прозорчето на дозовия брояч трябва да показва “120”. Ако показаният брой е по-малък от “120”, пациентът трябва да върне инхалатора на фармацевта, от който го е получил, и да вземе нов.

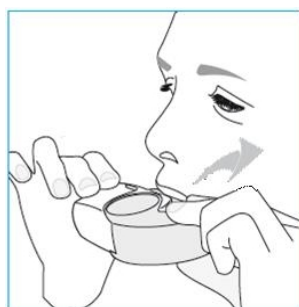
Използване на инхалатора

Пациентът трябва да е прав или седнал в изправено положение, когато вдишва от инхалатора. Трябва да се спазват стъпките по-долу.

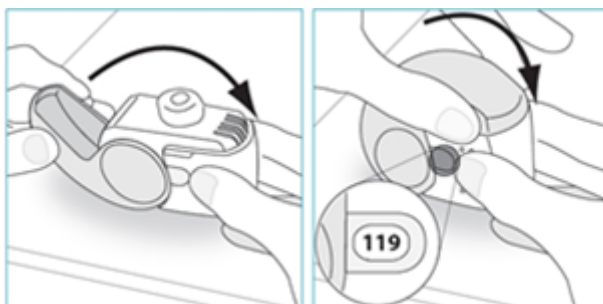
1. Пациентът трябва да държат инхалатора изправен, да проверят броя на дозите (всяко число между „1“ и „120“ показва, че има останали дози) и да отворят капака до край.



2. Пациентът трябва да издиша бавно и дълбоко, колкото е възможно, за да изпразни белите си дробове.
3. Пациентът трябва да постави устните си около мундщука, без да закрива или да вдишва през въздушния клапан.
4. Пациентът трябва да вдиша силно и дълбоко през устата. Той/тя може да забележи вкус или да чуи или да усети щракване, когато приема дозата.



5. След това пациентът трябва да извади инхалатора от устата, да задържи дишането си, колкото е възможно (5-10 секунди), и след това бавно да издиша. Пациентът не трябва да издишва в инхалатора.
6. След употреба пациентът трябва да върне инхалатора в изправено положение, да затвори напълно капака и да провери дозовия брояч, за да се увери, че е отброена една доза.



7. Ако трябва да се приеме още една доза, пациентът трябва да повтори стъпки 1-6.

ЗАБЕЛЕЖКА: Броят на инхалациите, който се показва в прозорчето върху корпуса, не намалява при затваряне на капака, ако пациентът не е вдишал през инхалатора. Пациентът трябва да бъде инструктиран да отваря капака на инхалатора само при необходимост. В случай че пациентът е отворил инхалатора, но не е вдишал и капакът е затворен, дозата се придвижва обратно в резервоара с прах в инхалатора; следващата доза може да бъде инхалирана безопасно.

Почистване

Обикновено не е необходимо редовно почистване на инхалатора. Пациентът може да почиства инхалатора след употреба със суха кърпа или салфетка, но не с вода или други течности.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е предназначен за употреба при остри епизоди

Този лекарствен продукт не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазъм или за лечение на обостряне на заболяването (т.е. като спасителна терапия).

Свръхчувствителност

Има съобщения за незабавни реакции на свръхчувствителност след приложение. Ако възникнат симптоми, показващи алергични реакции, по-специално ангиоедем (включително затруднено дишане или преглъщане, подуване на езика, устните и лицето), уртикария или кожен обрив, лечението трябва веднага да се прекрати и да се назначи алтернативна терапия.

Парадоксален бронхоспазъм

Може да се получи парадоксален бронхоспазъм със засилване на хриповете и задуха непосредствено след прилагане. Той трябва да се лекува веднага с бързодействащ инхалаторен бронходилататор (облекчаващо средство). Лечението трябва веднага да се прекрати, пациентът да се оцени и да се назначи алтернативна терапия, ако е необходимо.

Влошаване на заболяването

Препоръчително е лечението да не се спира рязко. Ако пациентите считат лечението за неефективно, те трябва да продължат лечението, но трябва да се потърси медицинска помощ. Повишаващата се употреба на облекчаващи бронходилататори показва влошаване на основното заболяване и налага преоценка на терапията. Внезапното или прогресивно влошаване на симптомите е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да бъде подложен на спешна медицинска оценка.

Сърдечносъдови ефекти

Поради наличието на дългодействащи бета2-агонисти и дългодействащи мускаринови антагонисти, Trydonis трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечни аритмии, особено атриовентрикуларен блок трета степен и тахиаритмии (ускорен и/или неправилен сърдечен ритъм, включително предсърдно мъждене), идиопатична субвалвуларна аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежко сърдечно заболяване (по-специално остър инфаркт на миокарда, исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност), оклузивни съдови заболявания (по-специално артериосклероза), артериална хипертония и аневризма.

Трябва да се внимава и при лечение на пациенти с известно удължаване на QTc интервала (QTc >450 милисекунди за мъже или >470 милисекунди за жени) или съмнение за такова, вродено или индуцирано от лекарствени продукти. Пациенти, диагностицирани с описаните сърдечносъдови заболявания, са били изключени от клинични проучвания с Trydonis.

Ако се планира анестезия с халогенирани анестетици, трябва да се гарантира, че Trydonis няма да се прилага най-малко 12 часа преди началото на анестезията, тъй като има риск от сърдечни аритмии.

Повишено внимание е необходимо и когато се лекуват пациенти с тиреотоксикоза, захарен диабет, феохромоцитом и нелекувана хипокалиемия.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Наблюдавано е повишение на честотата на пневмония, включително пневмония, изискваща хоспитализация, при пациенти с ХОББ, които получават инхалаторни кортикостероиди. Има известни данни за повишен риск от пневмония с увеличаване на дозата на стероида, но това не е доказано категорично във всички проучвания.

Липсват убедителни клинични доказателства за разлики в рамките на класа, относно степента на риск от пневмония, при различните продукти, съдържащи инхалаторен кортикостероид.

Лекарите трябва да следят за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничните характеристики на такива инфекции се припокриват със симптомите на обостряне на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват активно тютюнопушене, старческа възраст, нисък индекс на телесната маса (ВМІ) и тежка форма на ХОББ.

Системни ефекти на кортикостероидите

Системни ефекти могат да възникнат при всеки инхалаторен кортикостероид, особено при високи дози, предписван за дълги периоди от време. Дневната доза Trydonis съответства на средна доза инхалаторен кортикостероид; освен това такива ефекти е много по-малко вероятно да възникнат, в сравнение с пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват: синдром на Cushing, кушингоиден хабитус, адrenalна супресия, забавяне на растежа, намаляване на костната минерална плътност и, по-рядко, поредица от психологически или поведенчески ефекти, включващи психомоторна хиперактивност, нарушения на съня, безпокойство, депресия или агресия (особено при деца). Ето защо е важно пациентът да се преглежда редовно.

Trydonis трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активна или латентна белодробна туберкулоза и при пациенти с гъбични и вирусни инфекции на дихателните пътища.

Хипокалиемия

Вследствие на терапия с бета2-агонисти може да се получи потенциално сериозна хипокалиемия. Тя има потенциал да доведе до нежелани сърдечносъдови ефекти. Препоръчва се особено внимание при пациенти с тежко заболяване, тъй като този ефект може да се усили от хипоксия. Хипокалиемията може да се усили и от едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да индуцират хипокалиемия, като например ксантинови производни, стероиди и диуретици (вж. точка 4.5).

Повишено внимание се препоръчва и когато се използват няколко облекчаващи бронходилататори. Препоръчително е серумните нива на калий да се наблюдават в такива ситуации.

Хипергликемия

Инхалацията на формотерол може да причини повишаване на нивата на кръвната захар. Следователно кръвната захар трябва да се проследява по време на лечението, като се спазват установените насоки при пациенти с диабет.

Антихолинергичен ефект

Гликопирониум трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тесноъгълна глаукома, хиперплазия на простатата или ретенция на урина. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на острата тесноъгълна глаукома и да бъдат предупредени да спрат лечението и да се свържат със своя лекар незабавно, ако се развие някой от тези признаци или симптоми.

Освен това, поради антихолинергичните свойства на гликопирониум, дългосрочното едновременно приложение с други лекарствени продукти, съдържащи антихолинергични средства, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане

При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, включително такива с терминална бъбречна недостатъчност, налагащо диализа, особено ако е свързано със значително намаление на телесното тегло, Trydonis трябва да се използва само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане Trydonis трябва да се използва само ако очакваната полза надхвърля потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

Профилактика на орофарингеални инфекции

За да се намали рискът от орофарингеална кандидозна инфекция, пациентите трябва да бъдат посъветвани да изплакват устата си или да правят гаргара с вода, без да я поглъщат, или да мият зъбите си след инхалиране на предписаната доза.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Съдържание на лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.

Лактозата съдържа малки количества млечни протеини, които може да предизвикат алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Тъй като гликопирониум се елиминира основно чрез бъбреците, взаимодействие може потенциално да възникне с лекарствени продукти, повлияващи механизмите на бъбречна екскреция (вж. точка 5.2). Ефектът от инхибирането на транспорта на органични катиони (с използване на циметидин като сонда инхибитор на транспортерите на OCT2 и MATE1) в бъбреците върху разпределението на инхалаторния гликопирониум е показал ограничено повишаване на общата му системна експозиция (AUC_{0-1}) с 16% и леко понижаване на бъбречния клирънс с 20% вследствие на едновременното приложение на циметидин.

Беклометазон се метаболизира в по-ниска степен чрез СУРЗА в сравнение с някои други кортикостероиди и по принцип не се очакват взаимодействия; въпреки това не може да се изключи вероятността от системни ефекти при съпътстваща употреба на мощни инхибитори на СУРЗА (напр. ритонавир, кобицистат), поради което при употребата на такива лекарствени продукти се препоръчва повишено внимание и подходящо проследяване.

Фармакодинамични взаимодействия

Свързани с формотерол

Некардиоселективните бета-блокери (включително капките за очи) трябва да се избягват при пациенти, приемащи инхалаторен формотерол. Ако се прилагат по наложителни причини, ефектът на формотерол ще се намали или елиминира.

Едновременната употреба на други бета-адренергични лекарствени продукти може да има потенциално адитивни ефекти; затова е необходимо повишено внимание, когато се предписват други бета-адренергични лекарствени продукти едновременно с формотерол.

Едновременното лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, антихистамини, инхибитори на моноаминооксидазата, трициклически антидепресанти и фенотиазини може да удължи QT интервала и да повиши риска от камерни аритмии. В допълнение, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да влошат сърдечната поносимост към бета2-симпатикомиметици.

Едновременното лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително лекарствени продукти с подобни свойства, като например фуразолидон и прокарбазин, може да предизвика хипертонични реакции.

Налице е повишен риск от аритмии при пациенти, получаващи едновременно анестезия с халогенирани въглеводороди.

Едновременно лечение с ксантинови производни, стероиди или диуретици може да потенцира възможен хипокалиемичен ефект на бета2-агонистите (вж. точка 4.4). Хипокалиемията може да повиши склонността към аритмии при пациенти, лекувани с дигиталисови гликозиди.

Свързани с гликопирониум

Дългосрочното едновременно приложение на Trydonis с други лекарствени продукти, съдържащи антихолинергични средства, не е проучвано и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на Trydonis при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че глюкокортикоидите водят до ефекти в ранната гестационна фаза, докато бета2-симпатикомиметиците, като формотерол, имат токолитични ефекти. По тази причина, като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Trydonis по време на бременност и раждане.

Trydonis трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода. Кърмачета и новородени, родени от майки, получаващи значителни дози, трябва да се наблюдават за адренална супресия.

Кърмене

Липсват съответни клинични данни от употребата на Trydonis по време на кърмене при хора.

Глюкокортикоидите се екскретират в кърмата. Логично е да се предположи, че беклометазонов дипропионат и неговите метаболитите също се екскретират в кърмата.

Не е известно дали формотерол или гликопирониум (включително техните метаболити) се екскретират в кърмата, но те са открити в млякото на животни в период на лактация.

Антихолинергичите като гликопирониум могат да потиснат лактацията.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Trydonis, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с Trydonis за безопасност по отношение на фертилитета при хора. Проучванията при животни показват увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Trydonis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При едно 4-седмично проучване е установено, че профилът на безопасност на Trydonis прах за инхалация е подобен на този, наблюдаван при Trydonis разтвор под налягане.

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти с ХОББ и астма на лечение с Trydonis разтвор под налягане са съответно дисфония (0,3% и 1,5%) и орална кандидоза (0,8% и 0,3%), които нормално се свързват с инхалаторните кортикостероиди; мускулни спазми (0,4% и 0,2%), които могат да се отдадат на дългодействащия бета2-агонист; и сухота в устата (0,4% и 0,5%), която е типичен антихолинергичен ефект. По същия начин се съобщава за сухота в устата при 2-ма пациенти (0,6%) на лечение с Trydonis прах за инхалация. При пациенти с астма нежеланите реакции имат тенденция да нарастват по време на първите 3 месеца след започване на терапия и честотата им да намалява при по-дългосрочна употреба (след 6-месечно лечение).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, свързани с беклометазонов дипропионат/формотерол/гликопирониум, които са възникнали по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, както и нежеланите реакции, описани за отделните компоненти, които са на пазара, са дадени по-долу, изброени по системо-органен клас и честота.

Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Пневмония (при пациенти с ХОББ), фарингит, орална кандидоза, инфекция на пикочните пътища ¹ , назофарингит ¹	Чести
	Грип ¹ , орална гъбична инфекция, орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза, гъбичен (оро)фарингит, синусит ¹ , ринит ¹ , гастроентерит ¹ , вулвовагинална кандидоза ¹	Нечести

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
	Инфекция на долните дихателни пътища (гъбична)	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Гранулоцитопения ¹	Нечести
	Тромбоцитопения ¹	Много редки
Нарушения на имунната система	Алергичен дерматит ¹	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност, включително еритем, оток на устните, лицето, очите и фаринкса	Редки
Нарушения на ендокринната система	Адренална супресия ¹	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хипергликемия	Нечести
	Намален апетит	Редки
Психични нарушения	Неспокойствие ¹	Нечести
	Психомоторна хиперактивност ¹ , нарушения на съня ¹ , безпокойство, депресия ¹ , агресивност ¹ , поведенчески промени (предимно при деца) ¹	С неизвестна честота
	Инсомния	Редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
	Тремор, замаяване, дисгеузия ¹ , хипоестезия ¹	Нечести
	Хиперсомния	Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение (вж. също точка 4.4)	С неизвестна честота
	Глаукома ¹ , катаракта ¹	Много редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Възпаление на Евстахиевата тръба ¹	Нечести
Сърдечни нарушения	Предсърдно мъждене, удължаване на QT интервала в електрокардиограмата, тахикардия, тахиаритмия ¹ , палпитации	Нечести
	Стенокардия (стабилна ¹ и нестабилна), екстрасистоли (камерни ¹ и надкамерни), нодален ритъм, синусова брадикардия	Редки
Съдови нарушения	Хиперемия ¹ , зачервяване ¹ , хипертония	Нечести
	Екстравазация на кръв	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Дисфония	Чести
	Астматична криза ¹ , кашлица, продуктивна кашлица ¹ , дразнене на гърлото, кръвотечение от носа ¹ , фарингеален еритем	Нечести
	Парадоксален бронхоспазъм ¹ , обостряне на астмата, орофарингеална болка, фарингеално възпаление, сухота в гърлото	Редки
	Диспнея ¹	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария ¹ , сухота в устата, дисфагия ¹ , гадене, диспепсия ¹ , парещо усещане по устните ¹ , зъбен кариес ¹ , (афтозен) стоматит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ¹ , уртикария, пруритус, хиперхидроза ¹	Нечести
	Ангиедем ¹	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми, миалгия, болки в крайник ¹ , мускулно-скелетна болка в гърдите ¹	Нечести
	Изоставане в растежа ¹	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия, ретенция на урина, нефрит ¹	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ¹	Нечести
	Астения	Редки
	Периферен едем ¹	Много редки

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Изследвания	Повишен С-реактивен протеин ¹ , повишен брой тромбоцити ¹ , повишени свободни мастни киселини ¹ , повишен инсулин в кръвта ¹ , повишени кетотела в кръвта ¹ , понижен кортизол ¹	Нечести
	Повишено кръвно налягане ¹ , понижено кръвно налягане ¹	Редки
	Понижена костна плътност ¹	Много редки

¹ Нежелани реакции, за които се съобщава в КХП на поне един от отделните компоненти, но които не са наблюдавани като нежелани реакции в клиничното разработване на Trydonis

Между наблюдаваните нежелани реакции следните са типично свързани с:

Беклометазонов дипропионат

Пневмония, орални гъбични инфекции, гъбична инфекция на долните дихателни пътища, дисфония, дразнене на гърлото, хипергликемия, психични нарушения, понижен кортизол, замъглено зрение.

Формотерол

Хипокалиемия, хипергликемия, тремор, палпитации, мускулни спазми, удължен QT интервал в електрокардиограмата, повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане, предсърдно мъждене, тахикардия, тахиаритмия, стенокардия (стабилна и нестабилна), камерни екстрасистоли, нодален ритъм.

Гликопирониум

Глаукома, предсърдно мъждене, тахикардия, палпитации, сухота в устата, зъбен кариес, дизурия, ретенция на урина, инфекция на пикочните пътища.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Предозирането на Trydonis може да причини признаци и симптоми вследствие на фармакологичното действие на отделните компоненти, включително наблюдаваните при предозиране на други бета2-агонисти или антихолинергични средства, и в съответствие с известните ефекти на класа инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.4). Ако възникне предозиране, трябва да се проведе поддържащо лечение на симптомите на пациента, с подходящо мониториране, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с антихолинергични средства, включително тройни комбинации с кортикостероиди, АТС код: R03AL09.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Trydonis съдържа беклометазонов дипропионат, формотерол и гликопирониум (BDP/FF/G) под формата на сух прах, който образува изключително фин аерозол със свръхфини частици и едновременно отлагане на трите компонента. Аерозолните частици на Trydonis средно са много по-малки от частиците, доставяни при не-свръхфини лекарствени форми. За беклометазонов дипропионат това води до по-мощен ефект в сравнение с лекарствени форми с не-свръхфино разпределение на размера на частиците (100 микрограма свръхфин беклометазонов дипропионат в Trydonis са еквивалентни на 250 микрограма беклометазонов дипропионат в не-свръхфина лекарствена форма).

Беклометазонов дипропионат

Беклометазонов дипропионат, прилаган чрез инхалация при препоръчителните дози, има глюкокортикоидно противовъзпалително действие в белите дробове. Глюкокортикоидите се използват широко за потискане на възпалението при хронични възпалителни заболявания на дихателните пътища. Тяхното действие е медирано от свързването към глюкокортикоидни рецептори в цитоплазмата, което води до повишена транскрипция на гени, кодиращи противовъзпалителни протеини.

Формотерол

Формотерол е селективен бета2-адренергичен агонист, който води до отпускане на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект започва бързо, в рамките на 1-3 минути след инхалация, и има продължителност 12 часа след единична доза.

Гликопирониум

Гликопирониум е дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори (антихолинергично средство) с висок афинитет, който се използва за инхалация като бронходилатиращо лечение. Гликопирониум действа чрез блокиране на бронхоконстриктивния ефект на ацетилхолина върху гладкомускулните клетки в дихателните пътища, като по този начин разширява дихателните пътища. Гликопирониев бромид е антагонист на мускариновите рецептори с висок афинитет, със селективност към човешките M3 рецептори, която, както е доказано, е 4 пъти по-голяма спрямо тази към човешките M2 рецептори.

Клинична ефикасност и безопасност

Trydonis прах за инхалация

Програмата за разработване на Trydonis прах за инхалация е проведена с BDP/FF/G 88/5/9 и включва едно 4-седмично проучване за не по-малка ефикасност. Проучването TRI-D е многоцентрично, рандомизирано, двойносляпо, двойнозаслепено, активно-контролирано кръстосано проучване с три рамена, което сравнява 3 периода на лечение по 4 седмици с BDP/FF/G прах за инхалация, BDP/FF/G разтвор под налягане за инхалация или комбинация с фиксирани дози на беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма разтвор под налягане за инхалация, всички доставяни като 2 инхалации два пъти дневно, през 2-седмични интервали на изчистване, при пациенти със стабилна, умерена до тежка ХОББ. Съставната първична крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво във $FEO_1 AUC_{0-12h}$, нормализирана по време, и в най-ниската стойност на FEO_1 на 24-ия час в Ден 28.

Ефекти върху белодробната функция

Рандомизирани са 366 пациенти. Доказана е не по-малка ефикасност на BDP/FF/G прах за инхалация *спрямо* BDP/FF/G разтвор под налягане за инхалация и за двете съставни първични крайни точки, като долните граници на конфиденциалния интервал на коригираните средни разлики попада над прага за не по-малка ефикасност от -50 ml: коригираните средни разлики (95% ДИ) са -20 ml (-35; -6) за $FEO_1 AUC_{0-12h}$, и 3 ml (-15; 20) за най-ниската стойност на FEO_1 на 24-ия час в Ден 28.

И двете форми на BDP/FF/G - прах за инхалация и разтвор под налягане за инхалация - значително подобряват $\text{FEO}_1 \text{ AUC}_{0-12h}$ спрямо комбинацията с фиксирани дози беклометазонов дипропионат и формотерол разтвор под налягане за инхалация съответно с 85 ml (95% ДИ: 70; 99) и 105 ml (95% ДИ: 90; 120) ($p < 0,001$ и за двете).

Инспираторен поток

Проведено е едно открито проучване с плацебо, за да се потвърди, че инспираторният поток, който може да бъде генериран през инхалатора, не се повлиява от възрастта на пациента, заболяването и тежестта на заболяването и затова при всички пациенти може да се постигне активиране и доставяне на активното вещество от устройството. Първичната крайна точка е процентът на пациентите от всяка група според възрастта и заболяването, способни да активират инхалатора. Осемдесет и девет пациенти, във възрастовия диапазон 5-84 години, включително пациенти с умерена и тежка астма (съответно $\text{FEO}_1 > 60\%$ и $\leq 60\%$ от предсказания) и пациенти с умерена до тежка ХОББ (съответно $\text{FEO}_1 \geq 50\%$ и $< 50\%$ от предсказания) са участвали в проучването. Всички пациенти, независимо от възрастта, заболяването и тежестта на заболяването, са били в състояние да генериран достатъчен инспираторен поток, за да активират инхалатора. В допълнително открито проучване с плацебо пациентите с лека до тежка ХОББ, независимо от функционалното им ограничение, са били в състояние ефективно да активират и да използват инхалатора.

Trydonis разтвор под налягане

Програмата за разработване на Trydonis разтвор под налягане при ХОББ е проведена с BDP/FF/G 87/5/9 и включва две 52-седмични активно-контролирани проучвания. В проучването TRILOGY BDP/FF/G е сравняван с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма, две инхалации два пъти дневно, (1 368 рандомизирани пациенти). В проучването TRINITY BDP/FF/G е сравняван с тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно; в допълнение ефектите са сравнявани с екстемпорална тройна комбинация от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол 100/6 микрограма (съответстваща на доставена доза 84,6/5,0 микрограма), две инхалации два пъти дневно, плюс тиотропиум 18 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (2 691 рандомизирани пациенти). В проучването TRIBUTE BDP/FF/G е сравняван с фиксирана комбинация от индакатерол/гликопирониум 85/43 микрограма прах за инхалация, твърда капсула, една инхалация един път дневно (1 532 рандомизирани пациенти).

Намаляване на обострянията на ХОББ

BDP/FF/G е намалил честотата на умерените/тежките обостряния за 52 седмици с 23% в сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол (честота: 0,41 спрямо 0,53 събития на пациент/година; $p = 0,005$), с 20% в сравнение с тиотропиум (честота: 0,46 спрямо 0,57 събития на пациент/година; $p = 0,003$) и с 15% в сравнение с фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум (честота: 0,50 спрямо 0,59 събития на пациент/година; $p = 0,043$). Не са наблюдавани разлики при сравняване на BDP/FF/G с екстемпорална тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (честота на умерени/тежки обостряния: 0,46 спрямо 0,45 събития на пациент/година).

Ефекти върху белодробната функция

В сравнение с фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, BDP/FF/G е подобрил FEO_1 преди прием на дозата със 71 ml след 28 дни, с 81 ml след 26 седмици лечение и с 63 ml след 52 седмици лечение. В сравнение с тиотропиум, BDP/FF/G е подобрил FEO_1 преди прием на дозата с 51 ml след 26 седмици лечение и с 61 ml след 52 седмици лечение. Тези подобрения са били статистически значими ($p < 0,001$). В сравнение с фиксирана комбинация от индакатерол и гликопирониум, BDP/FF/G е подобрил средния FEO_1 преди прием на дозата за периода на 52-седмичното лечение с 22 ml ($p=0,018$). Подобни подобрения, въпреки че не са статистически значими, са наблюдавани на 26-тата и 52-та седмица.

Не са наблюдавани разлики при сравнение на BDP/FF/G и екстемпоралната тройна комбинация, съставена от фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол плюс тиотропиум (разлика 3 ml във ФЕО₁ преди прием на дозата след 52 седмици лечение).

Симптоматични резултати

BDP/FF/G статистически значимо превъзхожда фиксирана комбинация от беклометазонов дипропионат и формотерол, тиотропиум и фиксирана комбинация от индакатерол и гликопироний по отношение на подобрението на качеството на живот (измерено с въпросника за дихателни нарушения Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ - общ скор).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Trydonis във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Trydonis – фиксирана комбинация

Фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат (и неговият активен метаболит беклометазон 17-монопропионат), формотерол и гликопирониев бромид е изследвана в едно фармакокинетично проучване, проведено при здрави участници, сравняващо Trydonis прах за инхалация с лекарствената форма разтвор под налягане, и двете доставящи беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат и гликопирониев бромид при количество на активното вещество в дозова единица 100/6/12,5 µg/инхалация (8 инхалации, съответстващи на обща доза 800/48/100 µg). Относителната обща системна експозиция е оценена, без да се използва поглъщане на активен въглен, за да се определи бионаличността на активното вещество, абсорбирано както от белите дробове, така и от стомашно-чревния тракт, докато относителната наличност в белите дробове е изследвана с използване на поглъщане на активен въглен, за да се изключи абсорбцията на активното вещество от стомашно-чревния тракт.

Беклометазонов дипропионат се абсорбира бързо, като показва пикова плазмена концентрация 10 минути след прием на дозата, както при Trydonis прах за инхалация, така и при разтвора под налягане за инхалация. Приложението на праха за инхалация води до повишена обща системна експозиция (1,2 пъти за C_{max} и 2,4 пъти за AUC_{0-t}) и лионаличност в белите дробове (1,3 пъти за C_{max} и 2,5 пъти за AUC_{0-t}) в сравнение с разтвора под налягане. Беклометазон 17-монопропионат се образува бързо, като показва пикова плазмена концентрация около 15-30 минути след приложение на лекарствения продукт. Приложението на праха за инхалация води до малко по-ниска обща системна експозиция в сравнение с разтвора под налягане (-17% за C_{max} и -16% за AUC_{0-t}), докато бионаличността в белите дробове е еквивалентна за AUC_{0-t} , но малко по-ниска за C_{max} (-13%).

Формотерол се абсорбира бързо, като показва пикова плазмена концентрация на 10-тата минута след прием на дозата както при праха за инхалация, така и при разтвора под налягане за инхалация. Приложението на праха за инхалация води до повишена обща системна експозиция (1,6 пъти за C_{max} и 1,2 пъти за AUC_{0-t}) и бионаличност в белите дробове (1,8 пъти за C_{max} и 1,9 пъти за AUC_{0-t}) в сравнение с разтвора под налягане.

Фармакокинетичният профил на гликопирониев бромид се характеризира с бърза абсорбция с пикова плазмена концентрация на 10-тата минута след прием на дозата както при праха за инхалация, така и при разтвора под налягане за инхалация. Получена е еквивалентна обща системна експозиция при праха за инхалация в сравнение с тази при разтвора под налягане, но 2,2 пъти по-висока, когато се оценява като максимална концентрация. Бионаличността в белите дробове е по-висока при праха за инхалация, с повишение 2,9 пъти на C_{max} и 1,2 пъти на AUC_{0-t} .

Ефект на бъбречно увреждане

Системната експозиция (AUC_{0-t}) на беклометазонов дипропионат, на неговия метаболит беклометазон 17-монопропионат и на формотерол не се повлиява от леко до тежко бъбречно

увреждане. За гликопирониум няма влияние при пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. Наблюдавано е, обаче, повишение на общата системна експозиция до 2,5 пъти при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), вследствие на значително намаление на количеството, екскретирано в урината (приблизително 90% намаление на бъбречния клирънс на гликопирониум). Симулации, извършени с фармакокинетичен модел, показват че дори когато ковариатите имат екстремни стойности (телесно тегло под 40 kg и съпътстваща скорост на гломерулна филтрация под $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), експозицията на активните вещества на Trydonis остава в приблизителен диапазон от 2,5 пъти, в сравнение с тази при типичен пациент с медианни стойности на ковариатите.

Беклометазонов дипропионат

Беклометазонов дипропионат е предлекарство със слаб афинитет за свързване с глюкокортикоидните рецептори, което се хидролизира от естеразни ензими до активен метаболит беклометазон 17-монопропионат, който има по-мощно локално противовъзпалително действие в сравнение с предлекарството беклометазонов дипропионат.

Абсорбция, разпределение и биотрансформация

Инхалаторният беклометазонов дипропионат се абсорбира бързо чрез белите дробове; преди абсорбцията протича екстензивна конверсия до беклометазон 17-монопропионат посредством естеразни ензими, намиращи се в повечето тъкани. Системната наличност на активния метаболит е резултат от абсорбцията в белите дробове (36%) и абсорбцията в стомашно-чревния тракт на погълнатата доза. Бионаличността на погълнатия беклометазонов дипропионат е незначителна; въпреки това, пре-системната конверсия до беклометазон 17-монопропионат води до абсорбиране на 41% от дозата под формата на активния метаболит. Има приблизително линейно повишение на системната експозиция с повишаване на инхалираната доза. Абсолютната бионаличност след инхалация е приблизително 2% и 62% от номиналната доза, съответно за непроменен беклометазонов дипропионат и беклометазон 17-монопропионат. След интравенозно приложение, фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат и активния му метаболит се характеризира с висок плазмен клирънс (съответно 150 и 120 l/час), с малък обем на разпределение в стационарно състояние за беклометазонов дипропионат (20 l) и по-голямо тъканно разпределение за активния му метаболит (424 l). Свързването с плазмените протеини е в умерено висока степен.

Елиминиране

Екскрецията с фекалиите е основният път на елиминиране на беклометазонов дипропионат, основно под формата на полярни метаболити. Бъбречната екскреция на беклометазонов дипропионат и неговите метаболити е незначителна. Терминалният елиминационен полуживот е съответно 0,5 часа за беклометазонов дипропионат и 2,7 часа за беклометазон 17-монопропионат.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на беклометазонов дипропионат при пациенти с чернодробно увреждане не е проучена; въпреки това, тъй като беклометазонов дипропионат се подлага на много бърз метаболизъм чрез естеразни ензими, налични в интестиналната течност, серума, белите дробове и черния дроб, за да образува по-полярните продукти беклометазон 21-монопропионат, беклометазон 17-монопропионат и беклометазон, не се очаква чернодробното увреждане да променя фармакокинетиката и профила на безопасност на беклометазонов дипропионат.

Формотерол

Абсорбция и разпределение

След инхалация формотерол се абсорбира както от белите дробове, така и от стомашно-чревния тракт. Фракцията от инхалираната доза, която се поглъща след приложение с инхалатор с отмерени дози, може да е в диапазон от 60% до 90%. Най-малко 65% от погълнатата фракция се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Пикови плазмени концентрации на непромененото

активно вещество се получават в рамките на 0,5 до 1 час след перорално приложение. Свързването на формотерол с плазмените протеини е 61-64% с 34% свързване с албумина. Няма насищане на свързването в диапазона от концентрации, който се постига при терапевтични дози. Елиминационният полуживотът, определен след перорално приложение, е 2-3 часа. Абсорбцията на формотерол е линейна след инхалация на 12 до 96 микрограма формотерол.

Биотрансформация

Формотерол се метаболизира в голяма степен и основният път включва директна конюгация при фенолната хидроксилна група. Конюгатът с глюкуронова киселина е неактивен. Вторият основен път включва О-деметиране, последвано от конюгация при фенолната 2'-хидроксилна група. Цитохром Р450 CYP2D6, CYP2C19 и CYP2C9 изоензимите участват в О-деметирането на формотерол. Изглежда основно се метаболизира в черният дроб. Формотерол не инхибира ензимите CYP450 в терапевтично прилаганите концентрации.

Елиминиране

Кумулативната екскреция с урината на формотерол след еднократна инхалация от инхалатор за сух прах се повишава линейно в дозовия диапазон от 12-96 микрограма. Средно 8% и 25% от дозата се екскретират съответно като непроменен и общ формотерол. Въз основа на плазмените концентрации, измерени след инхалация на единична доза от 120 микрограма от 12 здрави участници, средният терминален елиминационен полуживот е определен на 10 часа. Енантиомерите (R,R) и (S,S) представляват съответно около 40% и 60% от непромененото активно вещество, екскретирано в урината. Относителната пропорция на двата енантиомера остава константа в проучвания дозов диапазон и няма данни за относително натрупване на единия енантиомер повече от другия след многократно прилагане. След перорално приложение (40 до 80 микрограма), 6% до 10% от дозата са възстановени в урината като непроменено активно вещество при здрави участници; до 8% от дозата се възстановява като глюкуронид. Общо 67% от пероралната доза формотерол се екскретират в урината (главно като метаболити), а остатъкът - във фекалиите. Бъбречният клирънс на формотерол е 150 ml/min.

Пациенти с чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на формотерол не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане; въпреки това, тъй като формотерол се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм, при пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се очаква повишена експозиция.

Гликопирониум

Абсорбция и разпределение

Гликопирониум има четвъртична амониева структура, която ограничава преминаването му през биологични мембрани и води до бавна, вариабилна и непълна стомашно-чревна абсорбция. След инхалация на гликопирониум, белодробната бионаличност е 10,5% (при поглъщане на активен въглен), докато абсолютната бионаличност е 12,8% (без поглъщане на активен въглен), което потвърждава ограничената стомашно-чревна абсорбция и показва, че повече от 80% от системната експозиция на гликопирониум е от белодробна абсорбция. След многократно инхалиране на двукратно по-висока от дневните дози, вариращи от 12,5 до 50 микрограма, чрез инхалатор под налягане с отмерени дози при пациенти с ХОББ, гликопирониум показва линейна фармакокинетика с малко системно кумулиране в стационарно състояние (медиана на коефициента на натрупване 2,2-2,5).

Привидният обем на разпределение (V_z) на инхалирания гликопирониум е повишен в сравнение с интравенозна инфузия (6 420 l спрямо 323 l), което отразява по-бавното елиминиране след инхалация.

Биотрансформация

Метаболитният път на гликопирониум *in vitro* (чернодробни микрозомни и хепатоцити при хора, кучета, плъхове, мишки и зайци) е сходен между видовете, а основната метаболитна реакция е хидроксилването на фениловите или циклопентиловите пръстени. Установено е, че CYP2D6 е единственият ензим, отговорен за метаболизма на гликопирониум.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на гликопирониум при здрави доброволци е около 6 часа след интравенозна инжекция, докато след инхалация при пациенти с ХОББ той е между 5 и 12 часа в стационарно състояние. След еднократна интравенозна инжекция на гликопирониум, 40% от дозата се екскретира в урината в рамките на 24 часа. При пациенти с ХОББ, получаващи многократно приложение на инхалаторен гликопирониум два пъти дневно, фракцията от екскретираната в урината доза варира от 13,0% до 14,5% в стационарно състояние. Средният бъбречен клирънс е сходен в тествания дозов диапазон и след еднократна и многократно инхалация (диапазон 281-396 ml/min).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологични проучвания за безопасност

При едно телеметрично проучване на инхалаторно приложение при кучета, сърдечносъдовата система е била основната прицелна система за остри ефекти на Trydonis (повишаване на сърдечната честота, понижаване на кръвното налягане, промени в ЕКГ при по-високи дози), ефекти, вероятно свързани предимно с бета2-адренергичното действие на формотерол и антиму斯卡риновото действие на гликопирониум. Няма данни за свръхадитивни ефекти на тройната комбинация в сравнение с отделните компоненти.

Токсичност при многократно прилагане

При проучвания с многократно инхалаторно приложение на Trydonis при плъхове и кучета с продължителност до 13 седмици, основните наблюдавани промени са били свързани с ефекти върху имунната система (вероятно поради системните кортикостероидни ефекти на беклометазонов дипропионат и неговия активен метаболит беклометазон-17-монопропионат) и върху сърдечносъдовата система (вероятно свързани с бета2-адренергичното действие на формотерол и на антиму斯卡риновото действие на гликопирониум). Токсикологичният профил на тройната комбинация отразява този на отделните активни компоненти без значимо увеличение на токсичността и без неочаквани находки.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Беклометазонов дипропионат/беклометазон-17-монопропионат се счита за отговорен за ефектите на репродуктивна токсичност при плъхове, като например намаляване на честотата на зачеване, индекса на фертилитета, показателите на ранното ембрионално развитие (имплантационна загуба), забавена осификация и повишена честота на висцерални вариации; докато токолитичните и антиму斯卡риновите ефекти, отдавани на бета2-адренергичното действие на формотерол и антиму斯卡риновото действие на гликопирониум, влияят върху бременни плъхове в късната гестационна фаза и/или в ранната фаза на лактацията, водещо до загуба на новородените.

Генотоксичност

Генотоксичността на Trydonis не е оценявана, обаче отделните активни компоненти нямат генотоксично действие при конвенционалния набор от тестове.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с Trydonis. При едно 104-седмично проучване за канцерогенност с инхалаторно приложение при плъхове и при едно 26-седмично проучване за канцерогенност с перорално приложение при трансгенни мишки Tg.rasH2, гликопирониев бромид не показва канцерогенен потенциал и публикуваните данни относно дългосрочните проучвания, проведени с беклометазонов дипропионат и формотеролов фумарат при плъхове, не показват клинично значим канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат (може да съдържа млечни протеини)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

21 месеца.

След първоначално отваряне на торбичката лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 6 седмици и да се съхранява на сухо място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте инхалатора в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и го извадете от торбичката само непосредствено преди първата употреба.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инхалаторът е бял със сив капак на мундшука и брояч на инхалациите. Той се състои от кутия, състояща се от долен корпус с прозорче, който показва броя на оставащите инхалации и цялостен капак. Когато се отвори, капакът, който задвижва и механизма на дозовия брояч, разкрива мундшука, през който се инхалира лекарственият продукт.

Долният корпус и мундшукът са изработени от акрилонитрил-бутадиен-стирен, а капакът – от полипропилен.

Инхалаторът е опакован в термично запечатана торбичка от полиамид/алуминий/полиетилен (PA/Al/PE) или полиетилен-терефталат/алуминий/полиетилен (PET/Al/PE).

Видове опаковки:

Опаковка с 1 инхалатор, съдържащ 120 инхалации

Групова опаковка, съдържаща 240 инхалации (2 инхалатора по 120 инхалации).

Групова опаковка, съдържаща 360 инхалации (3 инхалатора по 120 инхалации).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/006
EU/1/18/1274/007
EU/1/18/1274/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 април 2018 г.
Дата на последно подновяване: 2 декември 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Италия

Chiesi SAS
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi
41260 La Chaussée Saint Victor
Франция

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Австрия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 87/5/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводен етанол, хлороводородна киселина, пропелент: норфлуран
Съдържа флуорсъдържащи парникови газове.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор под налягане за инхалация

1 опаковка под налягане с **60** впръсквания
1 опаковка под налягане със **120** впръсквания
1 опаковка под налягане със **180** впръсквания.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Опаковка под налягане с 60 впръсквания:

След отпускане:

Да се съхранява под 25°C най-много 2 месеца.

Опаковка под налягане със 120 и 180 впръсквания:

След отпускане:

Да се съхранява под 25°C най-много 4 месеца.

Дата на отпускане:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

Да не се излага на температури по-високи от 50°C.

Да не се пробива опаковката под налягане.

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Trydonis 87/5/9 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (включително Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 87/5/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводен етанол, хлороводородна киселина, пропелент: норфлуран
Съдържа флуорсъдържащи парникови газове.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор под налягане за инхалация

Групова опаковка: **240 впръсквания** (2 опаковки под налягане със 120 впръсквания всяка).
Групова опаковка: **360 впръсквания** (3 опаковки под налягане със 120 впръсквания всяка).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След отпускане:

Да се съхранява под 25°C най-много 4 месеца.

Дата на отпускане:

Запишете датата на отпускане и върху всяка отделна опаковка.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

Да не се излага на температури по-високи от 50°C.

Да не се пробива опаковката под налягане.

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trydonis 87/5/9 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 87/5/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: безводен етанол, хлороводородна киселина, пропелент: норфлуран
Съдържа флуорсъдържащи парникови газове.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор под налягане за инхалация

1 опаковка под налягане със **120** впръсквания.

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След отпускане:

Да се съхранява под 25°C най-много 4 месеца.

Дата на отпускане:**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се замразява.

Да не се излага на температури по-високи от 50°C.

Да не се пробива опаковката под налягане.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trydonis 87/5/9 µg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

АЛУМИНИЕВА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Trydonis 87/5/9 микрограма инхалация под налягане
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониев

Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 впръсквания
120 впръсквания
180 впръсквания

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ПЛАСТМАСОВ ИНХАЛАТОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Trydonis 87/5/9 µg

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 88/5/9 микрограма прах за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 88 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация

1 инхалатор NEXThaler, съдържащ **120 инхалации**.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначално отваряне на торбичката лекарството трябва да се използва в рамките на 6 седмици и да се съхранява на сухо място.

За пациента: запишете датата, на която сте отворили за първи път торбичката и залепете този етикет върху долната страна на инхалатора.

[Място за залепващия се етикет със следния текст:]

Trydonis 88/5/9 Дата на отваряне на торбичката: .././..

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте инхалатора в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и го извадете от торбичката само непосредствено преди първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/006 (1 инхалатор със 120 инхалации)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Trydonis 88/5/9 µg прах за инхалация

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (включително Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 88/5/9 микрограма прах за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 88 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация

Групова опаковка: **240 инхалации** (2 инхалатора NEXThaler по 120 инхалации).
Групова опаковка: **360 инхалации** (3 инхалатора NEXThaler по 120 инхалации).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначално отваряне на торбичката лекарството трябва да се използва в рамките на 6 седмици и да се съхранява на сухо място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте инхалатора в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и го извадете от торбичката само непосредствено преди първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/007 (2 инхалатора по 120 инхалации)
EU/1/18/1274/008 (3 инхалатора по 120 инхалации)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trydonis 88/5/9 µg прах за инхалация

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 88/5/9 микрограма прах за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка доставена доза съдържа 88 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум.

Всяка отмерена доза съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация

1 инхалатор NEXThaler, съдържащ **120 инхалации**.

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначално отваряне на торбичката лекарството трябва да се използва в рамките на 6 седмици и да се съхранява на сухо място.

За пациента: запишете датата, на която сте отворили за първи път торбичката и залепете този етикет върху долната страна на инхалатора.

[Място за залепващия се етикет със следния текст:]

Trydonis 88/5/9 Дата на отваряне на торбичката: ../../..

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте инхалатора в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и го извадете от торбичката само непосредствено преди първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1274/007 (2 инхалатора по 120 инхалации)

EU/1/18/1274/008 (3 инхалатора по 120 инхалации)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trydonis 88/5/9 µg прах за инхалация

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trydonis 88/5/9 микрограма прах за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация

1 инхалатор NEXThaler, съдържащ **120 инхалации**.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Инхалаторно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначално отваряне на торбичката лекарството трябва да се използва в рамките на 6 седмици и да се съхранява на сухо място.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте инхалатора в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и го извадете от торбичката само непосредствено преди първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ИНХАЛАТОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Trydonis 88/5/9 µg прах за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониев

Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 инхалации

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Trydonis 87 микрограма/5 микрограма/9 микрограма разтвор под налягане за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум
(beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trydonis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trydonis
3. Как да използвате Trydonis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trydonis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trydonis и за какво се използва

Trydonis е лекарство за подобряване на дишането, което съдържа трите активни вещества:

- беклометазонов дипропионат,
- формотеролов фумарат дихидрат и
- гликопирониум.

Беклометазонов дипропионат принадлежи към група лекарства, наречени кортикостероиди, които действат за намаляват отока и дразненето в белите Ви дробове.

Формотерол и гликопирониум са лекарства, наречени дългодействащи бронходилататори. Те действат по различни начини за отпускане на мускулите в дихателните пътища, като помагат за разширяването на дихателните пътища и Ви дават възможност да дишате по-леко.

Редовното лечение с тези три активни вещества помага за облекчаване и предотвратяване на симптоми като задух, хриптене и кашлица при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Trydonis може да намали обострянията (пристъпите) на симптомите на ХОББ. ХОББ е сериозно продължително заболяване, при което дихателните пътища се запушват и въздушните мехурчета в белите дробове се увреждат, което води до затруднено дишане.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trydonis

Не използвайте Trydonis

Ако сте алергични към беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат и/или гликопирониум или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Trydonis се използва като поддържащо лечение на обструктивно белодробно заболяване. Не използвайте това лекарство за лечение на внезапен пристъп на задух или хрипове.

Ако дишането Ви се влоши

Ако развиете влошаващ се задух или хриптене (дишане със свиркащ звук), непосредствено след инхалирането на Вашето лекарство, спрете да използвате инхалатора с Trydonis и незабавно използвайте Вашия инхалатор с бързодействащо „облекчаващо“ лекарство. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще оцени симптомите Ви и ако е необходимо, може да започнете друго лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Ако белодробното Ви заболяване се влоши

Ако симптомите Ви се влошат или трудно се контролират (например ако използвате отделен инхалатор с „облекчаващо“ лекарство по-често) или ако „облекчаващото“ лекарство не подобрява симптомите Ви, веднага посетете Вашия лекар. Вашето белодробно заболяване може да се влошава и може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друго лечение.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Trydonis:

- ако имате някакви сърдечни проблеми, например стенокардия (сърдечна болка, болка в гърдите), скорошен сърдечен удар (инфаркт на миокарда), сърдечна недостатъчност, стесняване на артериите около сърцето (коронарна болест на сърцето), заболяване на сърдечните клапи или каквито и да било други отклонения, свързани със сърцето, или ако имате заболяване, известно като хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (известна и като ХОКМП - заболяване, при което сърдечният мускул е увреден);
- ако имате нарушения на сърдечния ритъм, като например неправилен пулс, ускорен пулс или сърцебиене, или ако са Ви казвали, че в електрокардиограмата Ви (ЕКГ) има отклонения;
- ако имате стесняване на артериите (известно като артериосклероза), ако имате високо кръвно налягане или ако имате аневризма (болестно издуване на стената на кръвоносен съд);
- ако имате хиперактивна щитовидната жлеза;
- ако имате ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия). Комбинацията на Trydonis с някои други лекарства за ХОББ или лекарства като диуретици (лекарства за отводняване на организма за лечение на сърдечно заболяване или високо кръвно налягане) може да причини рязко спадане на нивото на калий в кръвта. По тази причина Вашият лекар може да иска да измерва нивата на калий в кръвта Ви от време на време;
- ако имате някакво заболяване на черния дроб или бъбреците;
- ако имате диабет. Високите дози формотерол могат да повишат кръвната Ви захар и затова може да се наложи да правите допълнителни кръвни изследвания за проверяване на кръвната захар, когато започвате употребата на това лекарство, и от време на време в хода на лечението;
- ако имате тумор на надбъбречните жлези (известен като феохромоцитом);
- ако ще Ви бъде правена упойка. В зависимост от вида на упойката, може да се наложи да спрете да използвате Trydonis за най-малко 12 часа преди това;

- ако се лекувате или някога сте се лекували за туберкулоза (ТБ), или ако имате инфекция в гръдния кош;
- ако имате проблем с очите, наречен теснобъгълна глаукома;
- ако имате затруднено уриниране;
- ако имате инфекция на устата или гърлото.

Ако някое от горните важи за Вас, уведомете Вашия лекар, преди да използвате Trydonis. Ако имате или сте имали каквито и да било медицински проблеми или алергии, или ако не сте сигурни дали можете да използвате Trydonis, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате инхалатора.

Ако вече използвате Trydonis

Ако използвате Trydonis или високи дози други инхалаторни кортикостероиди за продължителни периоди от време и попаднете в стресова ситуация (напр. ако сте приети в болница след инцидент, имате сериозно нараняване или преди операция), може да имате по-голяма нужда от това лекарство. В подобна ситуация може да се наложи Вашият лекар да увеличи дозата на кортикостероидите, за да се справите със стреса и може да ги предпише под формата на таблетки или инжекции.

Свържете се с Вашия лекар, ако имате замъглено зрение или други зрителни смущения.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст до 18 години.

Други лекарства и Trydonis

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, подобни на Trydonis, използвани за белодробното Ви заболяване.

Някои лекарства може да увеличат ефекта на Trydonis и Вашият лекар може да поиска да Ви проследява внимателно, ако приемате такива лекарства (включително някои лекарства при ХИВ: ритонавир, кобицистат).

Не използвайте това лекарство в комбинация с бета-блокери (използван за лечение на някои сърдечни проблеми като стенокардия или за понижаване на кръвното налягане), освен ако Вашият лекар не е избрал бета-блокери, който не повлиява дишането Ви. Бета-блокерите (включително бета-блокери под формата на капки за очи) могат да намалят ефектите на формотерол или да направят така, че той да не действа изобщо. От друга страна, използването на други лекарства, съдържащи бета₂-агонисти (които действат по същия начин като формотерол) може да усили ефектите на формотерол.

Употребата на Trydonis заедно с:

- лекарства за лечение на
 - неправилен сърдечен ритъм (хинидин, дизопирамид, прокаинамид),
 - алергични реакции (антихистамини),
 - симптоми на депресия или умствени заболявания, като например инхибитори на моноаминооксидазата (например фенелзин и изокарбоксазид), трициклически антидепресанти (например амитриптилин и имипрамин) и фенотиазини
 може да доведат до някои промени в електрокардиограмата (ЕКГ, електрически запис на сърцето). Те може също така да повишат риска от нарушения на сърдечния ритъм (камерни аритмии).

- лекарства за лечение на болест на Паркинсон (леводопа), за лечение на хипоактивна щитовидна жлеза (левотироксин), лекарства, съдържащи окситоцин (причиняващ маточни контракции) и алкохол може да повишат вероятността за нежелани реакции на формотерол върху сърцето.
- инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), включително лекарства с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, използвани за лечение на умствени нарушения, може да доведат до повишаване на кръвното налягане.
- лекарства за лечение на сърдечно заболяване (дигоксин) може да причини спадане на нивото на калий в кръвта Ви. Това може да повиши вероятността за нарушен сърдечен ритъм.
- други лекарства за лечение на обструктивно белодробно заболяване (теофилин, аминофилин или кортикостероиди) и диуретици също може да причинят спадане на нивото на калий.
- някои анестетици може да повишат риска от нарушен сърдечен ритъм.
- Дисулфирам - лекарство, използвано при лечение на хора с алкохолизъм, или метронидазол - антибиотик за лечение на инфекции в организма, може да причинят нежелани реакции (напр. гадене, повръщане, болка в стомаха) вследствие на малкото количество алкохол в Trydonis.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Трябва да използвате Trydonis по време на бременност, само ако Вашият лекар Ви е посъветвал да го направите. За предпочитане е да се избягва употребата на Trydonis по време на раждане поради потискащите ефекти на формотерол върху маточните контракции.

Не трябва да използвате Trydonis в периода на кърмене. Вие и Вашият лекар трябва да вземете решение дали да преустановите кърменето или да преустановите/не приложите терапията с Trydonis, като се вземат предвид ползата от кърменето за Вашето дете и ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Trydonis да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Trydonis съдържа етанол

Trydonis съдържа 8,856 mg алкохол (етанол) във всяко впръскване, което е еквивалентно на 17,712 mg на доза от две впръсквания. Количеството в две впръсквания от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 1 ml вино или бира. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

3. Как да използвате Trydonis

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е две впръсквания сутрин и две впръсквания вечер.

Ако смятате, че лекарството не е много ефективно, говорете с Вашия лекар.

Ако преди сте използвали друг инхалатор, съдържащ беклометазонов дипропионат, помолете Вашия лекар за съвет, тъй като ефективната доза беклометазонов дипропионат в Trydonis за

лечение на Вашето обструктивно белодробно заболяване може да е по-ниска от тази при някои други инхалатори.

Път на въвеждане

Trydonis е предназначен за инхалаторно приложение.

Трябва да инхалирате лекарството през устата и така лекарството отива директно в белите Ви дробове.

Това лекарство е поставено в опаковка под налягане в пластмасов инхалатор с мундщук.

Trydonis се предлага в три вида опаковки:

- опаковка, осигуряваща 60 впръсквания
- опаковка, осигуряваща 120 впръсквания
- опаковка, осигуряваща 180 впръсквания.

Ако Ви е предписана опаковка, осигуряваща 60 впръсквания или 120 впръсквания

На задната част на инхалатора има брояч, който показва колко дози остават. Всеки път, когато натиснете опаковката под налягане, се освобождава впръскване от лекарството и броячът отчита един брой по-малко. Постарайте се да не изпускате инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване от брояча.

Ако Ви е предписана опаковка, осигуряваща 180 впръсквания

На задната част на инхалатора има индикатор, който показва колко дози остават. Всеки път, когато натиснете опаковката под налягане, се освобождава впръскване от лекарството и дозовият индикатор се завърта в малка степен. Броят на оставащите впръсквания се показва на интервали от 20. Постарайте се да не изпускате инхалатора, тъй като това може да доведе до отброяване от дозовия индикатор.

Тестване на инхалатора

Преди да използвате инхалатора за първи път, трябва да го тествате по следния начин, за да се уверите, че работи добре.

1. В зависимост от размера на опаковката, която Ви е предписана, проверете дали дозовият брояч отчита 61 или 121, или дозовият индикатор отчита 180.
2. Свалете предпазната капачка от мундщука.
3. Дръжте инхалатора изправен, с мундщука отдолу.
4. Насочете мундщука встрани от себе си и силно натиснете опаковката под налягане, за да освободите едно впръскване.
5. Проверете дозовия брояч или дозовия индикатор. Ако тествате инхалатора си за първи път, броячът трябва да отчита:

60
- при употреба на опаковка
с 60 впръсквания



120
- при употреба на опаковка
със 120 впръсквания



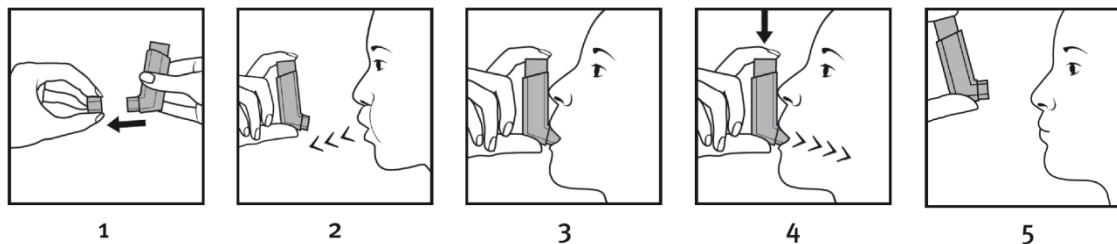
180
- при употреба на опаковка
със 180 впръсквания



Как да използвате Вашия инхалатор

Стойте изправени или седнали в изправено положение, когато правите инхалация.

ВАЖНО: Не изпълнявайте стъпки 2 до 5 прекалено бързо.



1. Свалете предпазната капачка от мундшука и проверете дали мундшукът е чист и няма прах и замърсявания.
2. Издишайте бавно и колкото е възможно по-пълно, за да изпразните белите си дробове.
3. Дръжте инхалатора изправен с мундшука надолу и поставете мундшука между зъбите си, без да го захапвате. След това поставете устните си около мундшука, а езикът да лежи под него без да се прегъва.
4. Вдишайте бавно и дълбоко през устата си, за да изпълните белите си дробове с въздух (това трябва да стане за около 4-5 секунди). Веднага след започване на вдишването, силно натиснете надолу горната част на опаковката под налягане, за да освободите едно впръскване.
5. Задръжте дъха си колкото е възможно по-дълго и накрая извадете инхалатора от устата си и издишайте бавно. Не издишвайте в инхалатора.
6. Проверете дали дозовият брояч (60/120 впръсквания) е отброил с едно по-малко или дозовият индикатор (180 впръсквания) се е завъртял леко.

За второто впръскване, задръжте инхалатора в изправено положение за около минута, след това повторете стъпки 2 до 5.

Ако виждате „мъгла“ да излиза от горната част на инхалатора или от ъглите на устата Ви, това означава, че Trydonis няма да попадне в белите Ви дробове както трябва. Направете още едно впръскване, като следвате указанията, започвайки отново от стъпка 2.

След употреба поставете предпазната капачка.

За да се предпазите от гъбична инфекция в устата и гърлото, изплаквайте устата си или правете гаргара с вода, без да я поглъщате, или си измивайте зъбите след всяко използване на Вашия инхалатор.

Кога трябва да се вземе нов инхалатор

Трябва да вземете нов инхалатор, когато дозовият брояч или индикатор показва числото 20.

Спрете да използвате инхалатора, когато броячът или индикаторът показва 0, тъй като оставащото в инхалатора лекарство може да не е достатъчно за пълно впръскване.

Ако имате слаб захват на ръката, може да е по-лесно да държите инхалатора с две ръце: дръжте горната част на инхалатора с двата си показалеца и долната му част - с двата палеца.

Ако Ви е трудно да използвате инхалатора, докато започвате да вдишвате, можете да използвате спейсър AeroChamber Plus. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за това изделие. Важно е да прочетете листовката, която се предоставя със спейсър AeroChamber Plus, и внимателно да следвате указанията за това как да използвате спейсър AeroChamber Plus и как да го почиствате.

Почистване на инхалатора Trydonis

Трябва да почиствате инхалатора си веднъж седмично.

1. Не изваждайте опаковката под налягане от инхалатора и не използвайте вода или други течности за почистването му.
2. Свалете предпазната капачка от мундшука, като я изтеглите от инхалатора.
3. Изтрийте вътрешната и външната част на мундшука и инхалатора с чиста, суха кърпа или салфетка.
4. Върнете капачката на мундшука.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Trydonis

Важно е да приемате дозата си както Ви е казал Вашият лекар. Не превишавайте предписаната Ви доза, без да говорите с Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Trydonis, може да възникнат нежелани реакции, както е описано в точка 4.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте използвали повече от необходимата доза Trydonis и ако имате някой от тези симптоми. Възможно е Вашият лекар да иска да направи някои кръвни изследвания.

Ако сте пропуснали да използвате Trydonis

Използвайте го веднага щом си спомните. Ако почти е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали, а просто приемете следващата доза в правилното време. Не удвоявайте дозата.

Ако сте спрели употребата на Trydonis

Важно е да използвате Trydonis всеки ден. Не спирайте да използвате Trydonis и не намалявайте дозата, дори ако се чувствате по-добре или нямате симптоми. Ако искате да го направите, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Има риск от влошаване на задуха и хриповете веднага след употребата на Trydonis и това е известно като парадоксален бронхоспазм (може да засегне до 1 на 1 000 души). Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Trydonis и незабавно да използвате своя инхалатор с бързодействащото „облекчаващо“ лекарство за лечение на задуха и хриповете. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага,

- ако имате някакви алергични реакции, като например кожни алергии, уртикария, сърбеж по кожата, кожен обрив (може да засегне до 1 на 100 души), зачервяване на кожата, подуване на кожата или лигавиците, по-специално на очите, лицето, устните и гърлото (може да засегне до 1 на 1 000 души).
- ако имате болка или дискомфорт в очите, временно замъгляване на зрението, зрителни „ореоли“ или цветни образи във връзка със зачервяване на очите. Това може да са признаци на остър пристъп на теснобъгълна глаукома (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някое от следните, докато използвате Trydonis, тъй като те може да са симптоми на белодробна инфекция (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишена температура или втрисане
- повишено образуване на храчки, промяна в цвета на храчките

- засилена кашлица или затруднено дишане.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу според тяхната честота.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- възпалено гърло
- хрема или запушен нос и кихане
- гъбични инфекции в устата. Изплакването на устата или правенето на гаргара с вода и миенето на зъбите веднага след инхалация може да помогне за предотвратяването на тези нежелани реакции.
- дрезгавост на гласа
- главоболие
- инфекция на пикочните пътища.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- | | |
|--|--|
| • грип | • дразнене на гърлото |
| • възпаление на синусите | • кървене от носа |
| • сърбеж, хрема или запушване на носа | • зачервяване на гърлото |
| • гъбични инфекции на гърлото или на хранопровода (езофагус) | • сухота в устата |
| • гъбични инфекции на влагалището | • диария |
| • неспокойствие | • затруднено преглъщане |
| • треперене | • гадене |
| • замаяност | • лошо храносмилане |
| • необичаен или отслабен вкус | • стомашен дискомфорт след хранене |
| • изтръпване | • усещане за парене по устните |
| • възпаление на ухото | • зъбен кариес |
| • неправилен сърдечен ритъм | • кожен обрив, уртикария, сърбеж по кожата |
| • промени в електрокардиограмата (електрически запис на сърцето) | • възпаление на лигавицата на устата със или без язви |
| • необичайно бърз сърдечен ритъм и нарушения на сърдечния ритъм | • повишено изпотяване |
| • палпитации (сърцебиене) | • мускулни крампи и болка в мускулите |
| • зачервяване на лицето | • болка в ръцете или краката |
| • повишен кръвоток към някои тъкани в тялото | • болка в мускулите, костите или ставите в областта на гръдния кош |
| • астматичен пристъп | • уморяемост |
| • кашлица и продуктивна кашлица | • повишение на кръвното налягане |
| | • спадане на нивото на някои съставки на кръвта: на определени бели кръвни клетки, наречени гранулоцити, на калий или на кортизол |
| | • повишение на нивото на някои съставки на кръвта: глюкоза, С-реактивен протеин, брой на тромбоцитите, инсулин, свободни мастни киселини или кетони. |

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбични инфекции в гръдния кош
- намален апетит
- нарушения на съня (твърде малко или твърде дълъг сън)
- остра болка в гръдния кош
- усещане за прескачане на сърцето или допълнителни удари, необичайно бавен сърдечен ритъм
- влошаване на астмата
- изтичане на кръв от кръвоносен съд в тъканите около него
- понижаване на кръвното налягане
- слабост
- болка в задната част на устата и гърлото
- възпаление на гърлото
- сухота в гърлото
- болезнено и често уриниране
- затруднение и болка при уриниране
- възпаление на бъбреците.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- ниско ниво на определени кръвни клетки, наречени тромбоцити
- усещане за задух или недостиг на въздух
- подуване на ръцете и краката
- забавяне на растежа при деца и юноши.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- замъглено зрение

Използването на инхалаторни кортикостероиди с висока доза за продължително време може в много редки случаи да причини ефекти върху организма:

- проблеми с функционирането на надбъбречните жлези (адrenalна супресия)
- намаляване на костната минерална плътност (изтъняване на костите)
- помътняване на лещите на очите (катаракта).

Trydonis не съдържа висока доза инхалаторен кортикостероид, но Вашият лекар може да иска от време на време да измерва нивата на кортизол в кръвта Ви.

Следните нежелани реакции също могат да възникнат при висока доза инхалаторни кортикостероиди за продължително време, но честотата е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата) към момента:

- депресия
- тревожност, нервност, превъзбуда или раздразнение.

Тези събития е по-вероятно да възникнат при деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trydonis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

Да не се излага на температури над 50°C.

Не пробивайте опаковката под налягане.

Преди отпускане:

Да се съхранява в хладилник(2°C-8°C).

След отпускане (получаване на лекарството от Вашия фармацевт):

Опаковка под налягане с 60 впръсквания:

Съхранявайте инхалатора под 25°C най-много 2 месеца.

Опаковка под налягане със 120 (от единична или груповая опаковка) и 180 впръсквания:

Съхранявайте инхалатора под 25°C най-много 4 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trydonis

Активни вещества: беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат и гликопирониум.

Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундшука) съдържа 87 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум (като 11 микрограма гликопирониев бромид).

Всяка отмерена доза (дозата, която излиза от вентила) съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум (като 12,5 микрограма гликопирониев бромид).

Други съставки: безводен етанол (вижте точка 2), хлороводородна киселина, пропелент: норфлуран.

Това лекарство съдържа флуорсъдържащи парникови газове.

Всеки инхалатор с 60 впръсквания съдържа 6,481 g норфлуран (HFC-134a), съответстващ/и 0,009 тона CO₂ еквивалент (потенциал за глобално затопляне (*global warming potential, GWP*) = 1430).

Всеки инхалатор със 120 впръсквания съдържа 10,37 g норфлуран (HFC-134a), съответстващ/и 0,015 тона CO₂ еквивалент (потенциал за глобално затопляне (*global warming potential, GWP*) = 1430).

Всеки инхалатор със 180 впръсквания съдържа 14,259 g норфлуран (HFC-134a), съответстващ/и 0,02 тона CO₂ еквивалент (потенциал за глобално затопляне (*global warming potential, GWP*) = 1430).

Как изглежда Trydonis и какво съдържа опаковката

Trydonis е разтвор под налягане за инхалация.

Trydonis се предлага в опаковка под налягане (алуминий с покритие), с дозиращ вентил.

Опаковката под налягане е поставена в пластмасов инхалатор. Той включва мундшук, снабден с пластмасова предпазна капачка, и дозов брояч (опаковки с 60 и 120 впръсквания) или дозов индикатор (опаковки със 180 впръсквания).

Всяка опаковка съдържа една опаковка под налягане, осигуряваща 60 впръсквания, 120 впръсквания или 180 впръсквания. Освен това има групови опаковки, съдържащи 240 впръсквания (2 опаковки под налягане със 120 впръсквания всяка) или 360 впръсквания (3 опаковки под налягане със 120 впръсквания всяка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Италия

Chiesi SAS
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi
41260 La Chaussée Saint Victor
Франция

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Trydonis 88 микрограма/5 микрограма/9 микрограма прах за инхалация
беклометазонов дипропионат/формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум
(beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Trydonis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trydonis
3. Как да използвате Trydonis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Trydonis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Trydonis и за какво се използва

Trydonis е лекарство за подобряване на дишането, което съдържа трите активни вещества:

- беклометазонов дипропионат,
- формотеролов фумарат дихидрат и
- гликопирониум.

Беклометазонов дипропионат принадлежи към група лекарства, наречени кортикостероиди, които действат за намаляват отока и дразненето в белите Ви дробове.

Формотерол и гликопирониум са лекарства, наречени дългодействащи бронходилататори. Те действат по различни начини за отпускане на мускулите в дихателните пътища, като помагат за разширяването на дихателните пътища и Ви дават възможност да дишате по-леко.

Редовното лечение с тези три активни вещества помага за облекчаване и предотвратяване на симптоми като задух, хриптене и кашлица при възрастни пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Trydonis може да намали обострянията (пристъпите) на симптомите на ХОББ. ХОББ е сериозно продължително заболяване, при което дихателните пътища се запушват и въздушните мехурчета в белите дробове се увреждат, което води до затруднено дишане.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Trydonis

Не използвайте Trydonis

Ако сте алергични към беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат и/или гликопирониум или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Trydonis се използва като поддържащо лечение на обструктивно белодробно заболяване. Не използвайте това лекарство за лечение на внезапен пристъп на задух или хрипове.

Ако дишането Ви се влоши

Ако развиете влошаващ се задух или хрипове (дишане със свиркащ звук), непосредствено след инхалирането на Вашето лекарство, спрете да използвате инхалатора с Trydonis и незабавно използвайте Вашия инхалатор с бързодействащо „облекчаващо“ лекарство. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще оцени симптомите Ви и ако е необходимо, може да започнете друго лечение.

Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Ако белодробното Ви заболяване се влоши

Ако симптомите Ви се влошат или трудно се контролират (например ако използвате отделен инхалатор с „облекчаващо“ лекарство по-често) или ако „облекчаващото“ лекарство не подобрява симптомите Ви, веднага посетете Вашия лекар. Вашето белодробно заболяване може да се влошава и може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друго лечение.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Trydonis

- ако имате някакви сърдечни проблеми, например стенокардия (сърдечна болка, болка в гърдите), скорошен сърдечен удар (инфаркт на миокарда), сърдечна недостатъчност, стесняване на артериите около сърцето (коронарна болест на сърцето), заболяване на сърдечните клапи или каквито и да било други отклонения, свързани със сърцето, или ако имате заболяване, известно като хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (известна и като ХОКМП - заболяване, при което сърдечният мускул е увреден);
- ако имате нарушения на сърдечния ритъм, като например неправилен пулс, ускорен пулс или сърцебиене, или ако са Ви казвали, че в електрокардиограмата Ви (ЕКГ) има отклонения;
- ако имате стесняване на артериите (известно като артериосклероза), ако имате високо кръвно налягане или ако имате аневризма (болестно издуване на стената на кръвоносен съд);
- ако имате хиперактивна щитовидната жлеза;
- ако имате ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия). Комбинацията на Trydonis с някои други лекарства за белодробно заболяване или лекарства като диуретици (лекарства за отводняване на организма за лечение на сърдечно заболяване или високо кръвно налягане) може да причини рязко спадане на нивото на калий в кръвта. По тази причина Вашият лекар може да иска да измерва нивата на калий в кръвта Ви от време на време;
- ако имате някакво заболяване на черния дроб или бъбреците;
- ако имате диабет. Високите дози формотерол могат да повишат кръвната Ви захар и затова може да се наложи да правите допълнителни кръвни изследвания за проверяване на кръвната захар, когато започвате употребата на това лекарство, и от време на време в хода на лечението;
- ако имате тумор на надбъбречните жлези (известен като феохромоцитом);

- ако ще Ви бъде правена упойка. В зависимост от вида на упойката, може да се наложи да спрете да използвате Trydonis за най-малко 12 часа преди това;
- ако се лекувате или някога сте се лекували за туберкулоза (ТБ), или ако имате инфекция в гръдния кош;
- ако имате проблем с очите, наречен теснобъгълна глаукома;
- ако имате затруднено уриниране;
- ако имате инфекция на устата или гърлото.

Ако някое от горните важи за Вас, уведомете Вашия лекар, преди да използвате Trydonis.

Ако имате или сте имали каквито и да било медицински проблеми или алергии, или ако не сте сигурни дали можете да използвате Trydonis, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате инхалатора.

Ако вече използвате Trydonis

Ако използвате Trydonis или високи дози други инхалаторни кортикостероиди за продължителни периоди от време и попаднете в стресова ситуация (напр. ако сте приети в болница след инцидент, имате сериозно нараняване или преди операция), може да имате по-голяма нужда от това лекарство. В подобна ситуация може да се наложи Вашият лекар да увеличи дозата на кортикостероидите, за да се справите със стреса, и може да ги предпише под формата на таблетки или инжекции.

Свържете се с Вашия лекар, ако имате замъглено зрение или други зрителни смущения.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст до 18 години.

Други лекарства и Trydonis

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, подобни на Trydonis, използвани за белодробното Ви заболяване.

Някои лекарства може да увеличат ефекта на Trydonis и Вашият лекар може да поиска да Ви проследява внимателно, ако приемате такива лекарства (включително някои лекарства при ХИВ: ритонавир, кобицистат).

Не използвайте това лекарство в комбинация с бета-блокери (използван за лечение на някои сърдечни проблеми като стенокардия или за понижаване на кръвното налягане), освен ако Вашият лекар не е избрал бета-блокери, който не повлиява дишането Ви. Бета-блокерите (включително бета-блокери под формата на капки за очи) могат да намалят ефектите на формотерол или да направят така, че той да не действа изобщо. От друга страна, използването на други лекарства, съдържащи бета₂-агонисти (които действат по същия начин като формотерол) може да усили ефектите на формотерол.

Употребата на Trydonis заедно с:

- лекарства за лечение на
 - неправилен сърдечен ритъм (хинидин, дизопирамид, прокаинамид),
 - алергични реакции (антихистамини),
 - симптоми на депресия или умствени заболявания, като например инхибитори на моноаминооксидазата (например фенелзин и изокарбоксазид), трициклически антидепресанти (например амитриптилин и имипрамин) и фенотиазиниможе да доведат до някои промени в електрокардиограмата (ЕКГ, електрически запис на сърцето). Те може също така да повишат риска от нарушения на сърдечния ритъм (камерни аритмии).
- лекарства за лечение на болест на Паркинсон (леводопа), за лечение на хипоактивна щитовидна жлеза (левотироксин), лекарства, съдържащи окситоцин (причиняващ маточни контракции) и алкохол може да повишат вероятността за нежелани реакции на формотерол върху сърцето.
- инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), включително лекарства с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, използвани за лечение на умствени нарушения, може да доведат до повишаване на кръвното налягане.
- лекарства за лечение на сърдечно заболяване (дигоксин) може да причини спадане на нивото на калий в кръвта Ви. Това може да повиши вероятността за нарушен сърдечен ритъм.
- други лекарства за лечение на обструктивно белодробно заболяване (теофилин, аминофилин или кортикостероиди) и диуретици също може да причинят спадане на нивото на калий.
- някои анестетици може да повишат риска от нарушен сърдечен ритъм.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Трябва да използвате Trydonis по време на бременност, само ако Вашият лекар Ви е посъветвал да го направите. За предпочитане е да се избягва употребата на Trydonis по време на раждане поради потискащите ефекти на формотерол върху маточните контракции.

Не трябва да използвате Trydonis в периода на кърмене. Вие и Вашият лекар трябва да вземете решение дали да преустановите кърменето или да преустановите/не приложите терапията с Trydonis, като се вземат предвид ползата от кърменето за Вашето дете и ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Trydonis да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

Trydonis съдържа лактоза

Лактозата съдържа малки количества млечни протеини, които може да предизвикат алергични реакции.

3. Как да използвате Trydonis

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е две инхалации сутрин и две инхалации вечер.

Ако смятате, че лекарството не е много ефективно, говорете с Вашия лекар.
Ако преди сте използвали друг инхалатор, съдържащ беклометазонов дипропионат, помолете Вашия лекар за съвет, тъй като ефективната доза беклометазонов дипропионат в Trydonis за лечение на Вашето обструктивно белодробно заболяване може да е по-ниска от тази при някои други инхалатори.

Път на въвеждане

Trydonis е предназначен за инхалаторно приложение.

Трябва да инхалирате лекарството през устата и така лекарството отива директно в белите Ви дробове.

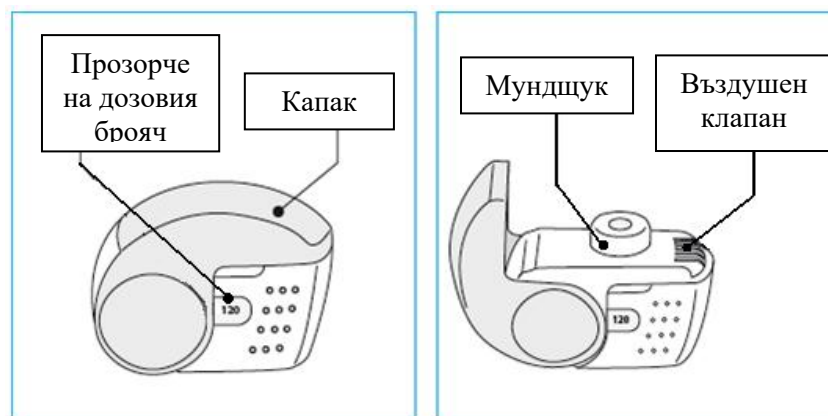
Указания за употреба

За информация относно съдържанието на опаковката вижте точка 6.

Ако съдържанието на опаковката не е същото като описаното в точка 6, върнете Вашия инхалатор там, където сте го получили и вземете нов.

- **Не** изваждайте инхалатора от торбичката, ако не възнамерявате да го използвате незабавно.
- Използвайте инхалатора само както е указано.
- Дръжте капака затворен, докато се наложи да приемете доза от Вашия инхалатор.
- Когато не използвате Вашия инхалатор, съхранявайте го на чисто и сухо място.
- **Не** се опитвайте да разглобявате Вашия инхалатор по никаква причина.

А. Основни части на Вашия инхалатор

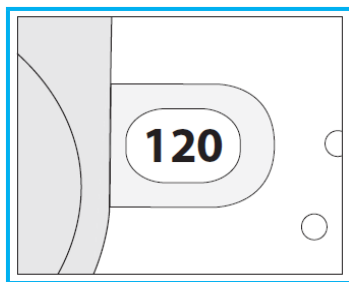


За да приемете доза от Вашия инхалатор, са нужни три стъпки: отваряне, вдишване, затваряне.

Б. Преди да използвате нов инхалатор

- 1. Отворете торбичката и извадете Вашия инхалатор.**
 - **Не** използвайте Вашия инхалатор, ако торбичката не е запечатана или е повредена – върнете го на фармацевта, от който сте го получили и вземете нов.
 - Използвайте етикета на кутията, за да запишете датата, на която сте отворили торбичката.
- 2. Прегледайте инхалатора.**
 - Ако Вашият инхалатор изглежда счупен или повреден, върнете го на фармацевта, от който сте го получили и вземете нов.

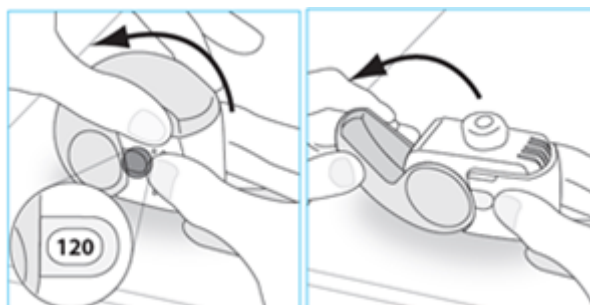
3. **Проверете прозорчето на дозовия брояч. Ако Вашият инхалатор е нов, ще видите „120“ в прозорчето на дозовия брояч.**
- **Не използвайте нов инхалатор, ако показаният брой е по-малък от „120“ – върнете го на фармацевта, от който сте го получили и вземете нов.**



В. Как да използвате Вашия инхалатор

В.1. Отваряне

1. **Дръжте здраво инхалатора изправен.**
2. **Проверете броя на оставащите дози: всяко число между „1“ и „120“ показва, че има останали дози.**
 - Ако прозорчето на дозовия брояч показва „0“, няма останали дози – изхвърлете Вашия инхалатор и вземете нов.
3. **Отворете капака напълно.**



4. **Преди да вдишате, издишайте, колкото можете.**
 - **Не издишвайте през инхалатора.**

В.2. Вдишване

Когато е възможно, застанете прави или седнете в изправено положение.

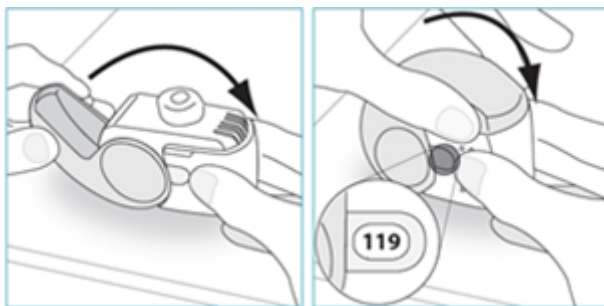
1. **Повдигнете Вашия инхалатор нагоре, приближете го към устата си и поставете устните си около мундшука.**
 - **Не закривайте въздушния клапан, когато държите инхалатора.**
 - **Не вдишвайте през въздушния клапан.**
2. **Поемете въздух силно и дълбоко през устата.**
 - Може да забележите вкус, когато приемате Вашата доза.
 - Може да чуете или да усетите щракване, когато приемате Вашата доза.
 - **Не вдишвайте през носа.**
 - **Не отстранявайте инхалатора от устните си по време на инхалацията.**



3. **Извадете инхалатора от устата си.**
 4. **Задръжте дишането за 5 до 10 секунди или колкото можете.**
 5. **Издишайте бавно.**
 - **Не издишвайте през инхалатора.**
- Ако не сте сигурни дали прилагате правилно Вашата доза, свържете се с Вашия фармацевт или лекар.

В.3. Затваряне

1. **Изправете инхалатора и затворете напълно капака.**
2. **Проверете дали дозовият брояч се е преместил надолу с една единица.**



- Ако не сте сигурни дали дозовият брояч се е преместил надолу с една единица след инхалация, изчакайте до следващата доза по схемата и я приемете както обикновено. Не приемайте допълнителна доза.
3. **Ако трябва да приемете още една доза, повторете стъпки В.1 до В.3.**

Г. Почистване

- Обикновено не е необходимо да почиствате Вашия инхалатор.
- Ако се налага, можете да почистите Вашия инхалатор след употреба със суха кърпа или салфетка.
 - **Не почиствайте Вашия инхалатор с вода или други течности. Пазете го сух.**

Ако сте използвали повече от необходимата доза Trydonis

Важно е да приемате дозата си както Ви е казал Вашият лекар. Не превишавайте предписаната Ви доза, без да говорите с Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Trydonis, може да възникнат нежелани реакции, както е описано в точка 4.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте използвали повече от необходимата доза Trydonis и ако имате някой от тези симптоми. Възможно е Вашият лекар да иска да направи някои кръвни изследвания.

Ако сте пропуснали да използвате Trydonis

Използвайте го веднага щом си спомните. Ако почти е време за следващата Ви доза, не приемайте дозата, която сте пропуснали, а просто приемете следващата доза в правилното време. Не удвоявайте дозата.

Ако сте спрели употребата на Trydonis

Важно е да използвате Trydonis всеки ден. Не спирайте да използвате Trydonis и не намалявайте дозата, дори ако се чувствате по-добре или нямате симптоми. Ако искате да го направите, уведомете Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Има риск от влошаване на задуха и хриповете веднага след употребата на Trydonis и това е известно като парадоксален бронхоспазм (може да засегне до 1 на 1 000 души). Ако това се случи, трябва да спрете да използвате Trydonis и незабавно да използвате своя инхалатор с бързодействащото „облекчаващо“ лекарство за лечение на задуха и хриповете. Трябва веднага да се свържете с Вашия лекар.

Трябва да кажете на Вашия лекар веднага,

- ако имате някакви алергични реакции, като например кожни алергии, уртикария, сърбеж по кожата, кожен обрив (може да засегне до 1 на 100 души), зачервяване на кожата, подуване на кожата или лигавиците, по-специално на очите, лицето, устните и гърлото (може да засегне до 1 на 1 000 души).
- ако имате болка или дискомфорт в очите, временно замъгляване на зрението, зрителни „ореоли“ или цветни образи във връзка със зачервяване на очите. Това може да са признаци на остър пристъп на тесногълна глаукома (може да засегне до 1 на 10 000 души).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някое от следните, докато използвате Trydonis, тъй като те може да са симптоми на белодробна инфекция (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повишена температура или втрисане
- повишено образуване на храчки, промяна в цвета на храчките
- засилена кашлица или затруднено дишане.

Възможните нежелани реакции са изброени по-долу според тяхната честота.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- възпалено гърло
- хрема или запушен нос и кихане
- гъбични инфекции в устата. Изплакването на устата или правенето на гаргара с вода и миенето на зъбите веднага след инхалацията може да помогне за предотвратяването на тези нежелани реакции.
- дрезгавост на гласа
- главоболие
- инфекция на пикочните пътища.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- грип
- възпаление на синусите
- сърбеж, хрема или запушване на носа
- гъбични инфекции на гърлото или на хранопровода (езофагус)
- гъбични инфекции на влагалището
- неспокойствие
- треперене
- замаяност
- необичаен или отслабен вкус
- изтръпване
- възпаление на ухото
- неправилен сърдечен ритъм
- промени в електрокардиограмата (електрически запис на сърцето)
- необичайно бърз сърдечен ритъм и нарушения на сърдечния ритъм
- палпитации (сърцебиене)
- зачервяване на лицето
- повишен кръвоток към някои тъкани в тялото
- астматичен пристъп
- кашлица и продуктивна кашлица
- дразнене на гърлото
- кървене от носа
- зачервяване на гърлото
- сухота в устата
- диария
- затруднено преглъщане
- гадене
- лошо храносмилане
- стомашен дискомфорт след хранене
- усещане за парене по устните
- зъбен кариес
- кожен обрив, уртикария, сърбеж по кожата
- възпаление на лигавицата на устата със или без язви
- повишено изпотяване
- мускулни крампи и болка в мускулите
- болка в ръцете или краката
- болка в мускулите, костите или ставите в областта на гръдния кош
- уморяемост
- повишение на кръвното налягане
- спадане на нивото на някои съставки на кръвта: на определени бели кръвни клетки, наречени гранулоцити, на калий или на кортизол
- повишение на нивото на някои съставки на кръвта: глюкоза, С-реактивен протеин, брой на тромбоцитите, инсулин, свободни мастни киселини или кетони.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбични инфекции в гръдния кош
- намален апетит
- нарушения на съня (твърде малко или твърде дълъг сън)
- остра болка в гръдния кош
- усещане за прескачане на сърцето или допълнителни удари, необичайно бавен сърдечен ритъм
- влошаване на астмата
- изтичане на кръв от кръвоносен съд в тъканите около него
- понижение на кръвното налягане
- слабост
- болка в задната част на устата и гърлото
- възпаление на гърлото
- сухота в гърлото
- болезнено и често уриниране
- затруднение и болка при уриниране
- възпаление на бъбреците.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- ниско ниво на определени кръвни клетки, наречени тромбоцити
- усещане за задых или недостиг на въздух
- подуване на ръцете и краката
- забавяне на растежа при деца и юноши.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- замъглено зрение

Използването на инхалаторни кортикостероиди с висока доза за продължително време може в много редки случаи да причини ефекти върху организма:

- проблеми с функционирането на надбъбречните жлези (адренална супресия)
- намаляване на костната минерална плътност (изтъняване на костите)
- помътняване на лещите на очите (катаракта).

Trydonis не съдържа висока доза инхалаторен кортикостероид, но Вашият лекар може да иска от време на време да измерва нивата на кортизол в кръвта Ви.

Следните нежелани реакции също могат да възникнат при висока доза инхалаторни кортикостероиди за продължително време, но честотата е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата) към момента:

- депресия
- тревожност, нервност, превъзбуда или раздразнение.

Тези събития е по-вероятно да възникнат при деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trydonis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте инхалатора в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага, и го извадете от торбичката само непосредствено преди първата употреба.

След първоначално отваряне на торбичката лекарството трябва да се използва в рамките на 6 седмици и да се съхранява на сухо място. Използвайте залепващия се етикет върху картонената опаковка, за да запишете датата, на която сте отворили торбичката и залепете този етикет от долната страна на инхалатора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Trydonis

Активни вещества: беклометазонов дипропионат, формотеролов фумарат дихидрат и гликопирониум.

Всяка доставена доза (дозата, която излиза от мундщука) съдържа 88 микрограма беклометазонов дипропионат, 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 9 микрограма гликопирониум (като 11 микрограма гликопирониев бромид).

Всяка отмерена доза съдържа 100 микрограма беклометазонов дипропионат, 6 микрограма формотеролов фумарат дихидрат и 10 микрограма гликопирониум (като 12,5 микрограма гликопирониев бромид).

Други съставки: лактоза монохидрат (вижте точка 2) и магнезиев стеарат.

Как изглежда Trydonis и какво съдържа опаковката

Trydonis е бял до почти бял прах за инхалация.

Той се доставя в бял пластмасов инхалатор, наречен NEXThaler, със сив капак на мундщука и брояч за инхалациите.

Всеки инхалатор е опакован в запечатана защитна торбичка.

Trydonis се доставя в опаковки, съдържащи един инхалатор и в групови опаковки, включващи два или три инхалатора, доставящи по 120 инхалации (120, 240 или 360 инхалации).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Италия

Производител

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Италия

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.