

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose émise (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formoterol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Excipient à effet notoire

Trydonis contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé)

Solution incolore à jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour.

La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus).

Insuffisance rénale

Trydonis peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 50 à < 80 ml/min/1,73 m²) à modérée (DFG ≥ 30 à

< 50 mL/min/1,73 m²). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²) (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trydonis ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trydonis dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Mode d'administration

Voie inhalée.

Pour une utilisation correcte de Trydonis, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « *Instructions d'utilisation* » ci-dessous). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient.

L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes.

A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité.

A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20.

La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses.

Instructions d'utilisation

Amorçage de l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, le patient doit délivrer une bouffée dans l'air ambiant afin de s'assurer que l'inhalateur fonctionne correctement (amorçage). Avant l'amorçage, le compteur/l'indicateur de doses des récipients pressurisés contenant 60, 120 ou 180 bouffées doit indiquer respectivement 61, 121 ou 180. Après l'amorçage, le compteur/l'indicateur de doses doit indiquer 60, 120 ou 180.

Utilisation de l'inhalateur

Le patient doit se tenir droit, debout ou assis, lors de l'utilisation de l'inhalateur. Les étapes à suivre sont les suivantes.

IMPORTANT : les étapes 2 à 5 ne doivent pas être réalisées trop rapidement.

1. Le patient doit retirer le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifier que l'embout buccal est propre et exempt de poussière, de salissures ou de tout autre corps étranger.
2. Le patient doit expirer lentement et aussi profondément que possible sans ressentir de gêne, afin de vider ses poumons.
3. Le patient doit tenir l'inhalateur à la verticale, réservoir en haut, et placer l'embout buccal entre ses dents sans le mordre. Les lèvres doivent ensuite être placées autour de l'embout buccal, en gardant la langue à plat en dessous.
4. Le patient doit alors inspirer lentement et profondément par la bouche, jusqu'à ce que ses poumons soient remplis d'air (ce qui devrait prendre environ 4 – 5 secondes). Juste après avoir commencé à inspirer, le patient doit appuyer fermement sur le haut du récipient pressurisé afin de libérer une bouffée.
5. Le patient doit ensuite retenir sa respiration aussi longtemps que possible sans ressentir de gêne, puis retirer l'inhalateur de sa bouche et expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer à l'intérieur de l'inhalateur.

6. Le patient doit ensuite contrôler le compteur de doses, ou indicateur de doses, pour vérifier que le nombre indiqué a changé comme prévu.

Pour inhaler la deuxième bouffée, le patient doit tenir l'inhalateur en position verticale pendant 30 secondes environ et reprendre les étapes 2 à 6.

Si un nuage apparaît après l'inhalation, que ce soit au niveau de l'inhalateur ou sur les côtés de la bouche, la procédure doit être recommencée à partir de l'étape 2.

Après utilisation, le patient doit refermer l'inhalateur en remplaçant le capuchon protecteur sur l'embout buccal et vérifier le compteur, ou indicateur de doses.

Après l'inhalation, le patient doit se rincer la bouche ou se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents (voir également rubrique 4.4).

Quand renouveler l'inhalateur

Il doit être conseillé au patient de se procurer un nouvel inhalateur lorsque le compteur, ou indicateur de doses, indique le nombre 20. L'inhalateur ne doit plus être utilisé lorsque le compteur, ou indicateur de doses, est arrivé à 0, car contenu restant dans le dispositif risque de ne pas être suffisant pour assurer l'émission d'une bouffée complète.

Instructions supplémentaires concernant certains groupes spécifiques de patients

Pour les patients ayant des difficultés pour exercer une pression sur le dispositif, il peut être plus facile d'utiliser l'inhalateur avec les deux mains. Dans ce cas, les deux index seront placés sur le haut du récipient pressurisé et les deux pouces sur la base de l'inhalateur.

Les patients qui ont des difficultés à synchroniser le déclenchement de l'aérosol avec leur inspiration peuvent utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus, bien nettoyée comme indiqué dans la notice du dispositif. Leur médecin ou pharmacien pourra leur expliquer comment utiliser et nettoyer leur inhalateur et la chambre d'inhalation. La technique d'inhalation du patient devra être contrôlée afin de vérifier que la délivrance de la substance active inhalée dans les poumons est optimale. Le dispositif AeroChamber Plus permet une inhalation optimale en prenant une lente et profonde inspiration continue dans la chambre d'inhalation, sans synchronisation du déclenchement de l'inhalateur et l'inhalation. Le médicament peut également être inhalé simplement en inspirant et en expirant (par la bouche) après le déclenchement de la bouffée, suivant les instructions fournies dans la notice de la chambre d'inhalation (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Nettoyage

Pour le nettoyage régulier de l'inhalateur, le patient doit, au moins chaque semaine, retirer le capuchon de l'embout buccal et essuyer l'extérieur et l'intérieur de l'embout buccal à l'aide d'un chiffon sec. Le récipient pressurisé ne doit pas être sorti du dispositif et aucun liquide, eau comprise, ne doit être utilisé pour nettoyer l'embout buccal.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Trydonis n'est pas destiné au traitement des symptômes aigus

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé en tant que médicament de "secours" pour traiter un bronchospasme ou une exacerbation aigüe.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) ont été rapportées après l'administration. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, tels qu'un œdème (avec dyspnée, trouble de la déglutition, gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou un rash cutané, le traitement doit être immédiatement interrompu et un autre traitement doit être instauré.

Bronchospasme paradoxal

Un bronchospasme paradoxal peut survenir se traduisant par une augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration de Trydonis. Il sera traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé à action rapide (traitement dit de "secours"). Le traitement doit être immédiatement interrompu, et la conduite à tenir devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, un traitement alternatif.

Aggravation des symptômes de BPCO

Il est recommandé de ne pas interrompre brusquement le traitement. En l'absence d'efficacité ressentie par le patient, le traitement doit être poursuivi mais une consultation médicale est requise. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs en traitement dit de "secours" pour soulager les symptômes aigus reflète une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement. L'aggravation soudaine ou évolutive des symptômes étant susceptible de menacer le pronostic vital, une consultation médicale rapide est nécessaire.

Effets cardiovasculaires

En raison de la présence d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action, la prudence est requise chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, et plus particulièrement en cas de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, tachyarythmie (y compris fibrillation auriculaire), sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, cardiopathie sévère (infarctus du myocarde récent, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive), artériopathie (artériosclérose), hypertension artérielle ou anévrisme.

La prudence est requise chez les patients présentant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QTc (QTc > 450 millisecondes chez les hommes ou > 470 millisecondes chez les femmes), qu'il soit congénital ou d'origine médicamenteuse. Les patients ayant des affections cardiovasculaires connues n'ont pas été inclus dans les études cliniques réalisés avec Trydonis.

En cas d'utilisation programmée d'anesthésiques halogénés, l'utilisation de Trydonis doit être suspendue pendant au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie en raison du risque de survenue d'arythmies cardiaques.

La prudence est également requise lors du traitement des patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome ou une hypokaliémie non traitée.

Risque de pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonies, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie.

Effets systémiques des corticostéroïdes

Des effets systémiques peuvent se produire avec tout corticostéroïde inhalé, en particulier lorsque des doses élevées sont prescrites sur une longue durée. La dose quotidienne de Trydonis correspond à une dose moyenne de corticostéroïde inhalé ; par ailleurs, la survenue de ces effets est bien moins probable qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques éventuels comprennent : syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux, notamment une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou un comportement agressif (en particulier chez l'enfant). Il est donc important de vérifier régulièrement la tolérance du traitement.

Trydonis doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tuberculose active ou latente et chez les patients présentant des infections respiratoires fongiques ou virales.

Hypokaliémie

Le traitement par bêta-2-agoniste peut provoquer une hypokaliémie potentiellement grave, qui est susceptible d'engendrer des effets indésirables cardiovasculaires. Une prudence particulière est requise chez les patients présentant une atteinte sévère, car le risque d'hypokaliémie peut être potentialisé par l'hypoxémie. L'administration concomitante d'autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie, comme les dérivés xanthiques, les corticostéroïdes et les diurétiques (voir rubrique 4.5) peut également majorer ce risque.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation multiples de bronchodilatateurs en traitement de secours. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller la kaliémie.

Hyperglycémie

L'inhalation de formotérol peut entraîner une augmentation de la glycémie. La glycémie doit donc être surveillée au cours du traitement selon les recommandations dans la prise en charge des patients diabétiques.

Effet anticholinergique

Le glycopyrronium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé, une hyperplasie de la prostate ou une rétention urinaire. Il convient d'informer les patients des signes annonciateurs d'un glaucome aigu à angle fermé et de leur préciser qu'en cas d'apparition de tels symptômes ils doivent arrêter l'utilisation de Trydonis et contacter immédiatement leur médecin. Par ailleurs, en raison de la présence de l'anticholinergique glycopyrronium, l'administration concomitante au long cours avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une insuffisance rénale sévère

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patient dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trydonis ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de Trydonis chez les patients insuffisants hépatiques sévères ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients.

Prévention des candidoses oropharyngées

Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée, il sera conseillé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore de se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorio-rétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Présence d'éthanol

Ce médicament contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée, ce qui équivaut à 17,712 mg par dose de deux bouffées. Il existe un risque théorique d'interaction chez les patients particulièrement sensibles prenant du disulfirame ou du métronidazole.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Le glycopyrronium étant éliminé principalement par voie urinaire, le risque potentiel d'interactions avec les médicaments agissant sur la clairance rénale n'est pas exclu (voir rubrique 5.2).

Le retentissement de l'inhibition des transporteurs de cations organiques rénaux sur l'élimination du glycopyrronium inhalé, a été étudié en utilisant la cimétidine (inhibiteurs des transporteurs OCT2 et MATE1). Cette étude a montré une augmentation modeste de l'exposition systémique (ASC_{0-t}) du glycopyrronium de l'ordre de 16 %, et une légère diminution de son élimination rénale, de l'ordre de 20 %, en relation avec l'administration concomitante de la cimétidine.

Le métabolisme de la béclométhasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables. Néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (ex : ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue. La prudence est requise et une surveillance adaptée est recommandée en cas de traitements concomitants.

Interactions pharmacodynamiques

Liées au formotérol

Les bêtabloquants non cardiosélectifs (y compris en collyres) doivent être évités chez les patients traités par le formotérol inhalé. En cas d'administration par nécessité absolue, ils peuvent exercer un effet antagoniste diminuant l'efficacité du formotérol.

La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques avec le formotérol en raison de l'effet additif qui peut en résulter.

Le traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires. Par ailleurs, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent réduire la tolérance cardiaque des bêta-2-sympathomimétiques.

Le traitement concomitant avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les médicaments ayant des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser la survenue de crises hypertensives.

L'administration concomitante d'hydrocarbures halogénés augmente le risque de d'arythmie.

L'administration concomitante de dérivés xanthiques, de corticostéroïdes ou de diurétiques potentialise l'effet hypokaliémiant potentiel des bêta-2-agonistes (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie peut favoriser le risque d'arythmies chez les patients traités par des digitaliques.

Liées au glycopyrronium

L'administration concomitante au long cours de Trydonis avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de donnée pertinente disponible et il n'y a pas eu de signalement d'un risque spécifique concernant l'utilisation du gaz propulseur norflurane (HFA134a) pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'être humain. Les études des fonctions de reproduction et le développement embryofœtal conduites chez l'animal avec HFA134a n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable cliniquement pertinent.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Trydonis chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les glucocorticoïdes sont connus pour exercer des effets en phase de gestation précoce, tandis que les bêta-2-sympathomimétiques comme le formotérol exercent un effet tocolytique. Par mesure de précaution, il est donc préférable d'éviter l'utilisation de Trydonis pendant la grossesse et lors de l'accouchement.

Trydonis ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la femme enceinte l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. La fonction surrénalienne des nourrissons et les nouveau-nés de mères traitées par des doses importantes devra être surveillée.

Allaitement

Aucune donnée clinique pertinente n'est disponible concernant l'utilisation de Trydonis pendant l'allaitement.

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion du dipropionate de béclo mé t asone et ses métabolites dans le lait maternel est donc probable.

On ne sait pas si le formotérol et le glycopyrronium (ainsi que leurs métabolites) sont excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, ils ont été détectés dans le lait des femelles animales allaitant. Les anticholinergiques tels que le glycopyrronium pourraient inhiber la lactation.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Trydonis en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique concernant les effets de Trydonis sur la fertilité chez l'homme. Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet délétère sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trydonis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement : la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques.

Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des études cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹	Fréquent
	Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne ¹ , (oro)pharyngite fongique, sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹	Peu fréquent
	Mycoses des voies respiratoires basses	Rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie ¹	Peu fréquent
	Thrombopénie ¹	Très rare
Affections du système immunitaire	Dermatite allergique ¹	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Rare
Affections endocriniennes	Inhibition des fonctions surrénaliennes ¹	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
	Baisse de l'appétit	Rare
Affections psychiatriques	Impatiences ¹	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété, syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹	Fréquence indéterminée
	Insomnie	Rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹	Peu fréquent
	Hypersomnie	Rare
Affections oculaires	Vision floue ¹ (voir également rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
	Glaucome ¹ , cataracte ¹	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache ¹	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie ¹ , palpitations	Peu fréquent
	Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires ¹ et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale	Rare
Affections vasculaires	Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹ , hypertension artérielle	Peu fréquent
	Hématome	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Crise d'asthme ¹ , toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹ , érythème pharyngé	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal ¹ , exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche	Rare
	Dyspnée ¹	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , bouche sèche, dysphagie ¹ , nausées, dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹ , stomatite (aphteuse)	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹ , urticaire, prurit, hyperhidrose ¹	Peu fréquent
	Angioœdème ¹	Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹	Peu fréquent
	Retard de croissance ¹	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire, néphrite ¹	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	Peu fréquent
	Asthénie	Rare
	Œdèmes périphériques ¹	Très rare
Investigations	Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹	Rare
	Diminution de la densité osseuse ¹	Très rare

¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trydonis

Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au :

Dipropionate de béclométhasone

Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue.

Formotérol

Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique.

Glycopyrronium

Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage de Trydonis peut engendrer des signes et symptômes dus aux actions pharmacologiques de chacun de ses composants, y compris ceux observés en cas de surdosage des bêta-2-agonistes ou des anticholinergiques et correspondant aux effets connus de la classe des corticostéroïdes inhalés (voir rubrique 4.4). La conduite à tenir en cas de surdosage, est le traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénérgiques en association avec anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes, Code ATC : R03AL09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Trydonis est une solution contenant du dipropionate de béclométhasone, du formotérol et du glycopyrronium (DPB/FF/G). Trydonis délivre un aérosol de particules ultrafines de diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) moyen d'environ 1,1 micromètre et un dépôt pulmonaire superposable pour les trois composants. Les tailles des particules d'aérosol émises à la sortie de l'embout bucal de Trydonis sont en moyenne plus petites que celles des formulations "non ultrafines", ce qui confère un effet pharmacodynamique du dipropionate de béclométhasone, plus important comparativement aux formulations "non ultrafines" (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone particules "ultrafines" de Trydonis équivalent à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone d'une formulation "non ultrafine").

Dipropionate de béclométhasone

Le dipropionate de béclométhasone administré par inhalation aux doses recommandées exerce une activité glucocorticoïde anti-inflammatoire au niveau pulmonaire. Les glucocorticoïdes sont couramment utilisés en tant qu'anti-inflammatoire dans les affections chroniques des voies aériennes à composante inflammatoire. Ils agissent en se liant aux récepteurs des glucocorticoïdes présents dans le cytoplasme, et augmentent la transcription des gènes codant pour les protéines anti-inflammatoires.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste bêta-2-adrénergique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1-3 minutes après l'inhalation, et persiste pendant 12 heures après administration d'une dose unique.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action de haute affinité utilisé par inhalation comme traitement bronchodilatateur. Le glycopyrronium agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice de l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies respiratoires, dilatant ainsi les bronches. Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité disposant, chez l'homme, d'une sélectivité plus de 4 fois supérieure pour les récepteurs M3 que pour les récepteurs M2, comme cela a été démontré.

Efficacité et sécurité cliniques

Le programme de développement clinique de phase III dans la BPCO a été mené avec le DPB/FF/G 87/5/9 et comprenait deux études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 52 semaines. L'étude TRILOGY a comparé le DPB/FF/G à une association fixe dipropionate de béclo métasone/formotérol 100/6 microgrammes administrée à la dose de deux inhalations deux fois par jour (1 368 patients randomisés). L'étude TRINITY a comparé le DPB/FF/G au tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule, administré à la dose d'une inhalation par jour. L'étude comprenait également un groupe comparateur dans lequel les patients étaient traités par une association triple de produits séparés : association fixe dipropionate de béclo métasone/formotérol 100/6 microgrammes (correspondant à une dose délivrée de 84,6/5,0 microgrammes) à la dose de deux inhalations deux fois par jour et tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule à la dose d'une inhalation par jour (2 691 patients randomisés). Les deux études ont été menées chez des patients présentant une BPCO avec une broncho-obstruction sévère à très sévère (VEMS à l'inclusion inférieur à 50 % de la valeur prédite), un score des symptômes (score CAT, *COPD Assessment Test*) de 10 ou plus, et ayant présenté au moins une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédente. Dans les deux études environ 20 % de patients utilisaient la chambre d'inhalation AeroChamber Plus. De plus, deux études de phase IIIb ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité clinique du DPB/FF/G. TRISTAR était une étude en ouvert, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 26 semaines, qui a comparé le DPB/FF/G à une association triple administrée avec les produits séparés : association fixe fluticasone/vilantérol 92/22 microgrammes en poudre pour inhalation à la dose d'une inhalation par jour, et tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule à la dose d'une inhalation par jour (1 157 patients randomisés). TRIBUTE était une étude contrôlée contre comparateur actif d'une durée de 52 semaines qui a comparé le DPB/FF/G à une association fixe d'indacatérol/glycopyrronium 85/43 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule, administrée à la dose d'une inhalation par jour (1 532 patients randomisés). Les deux études ont été menées dans des populations de patients similaires présentant une BPCO, comme celles des études TRILOGY et TRINITY.

Réduction des exacerbations de BPCO

Comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclo métasone et de formotérol, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52^{ème} semaine dans le groupe traité par DPB/FF/G était réduit de 23 % (0,41 *versus* 0,53 événement par patient par an ; $p = 0,005$).

Comparativement au groupe traité par tiotropium, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52^{ème} semaine dans le groupe traité par DPB/FF/G était réduit de 20 % (0,46 *versus* 0,57 événement par patient par an ; $p = 0,003$). Comparativement au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium, le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52^{ème} semaine dans le groupe traité par DPB/FF/G était réduit de 15 % (0,50 *versus* 0,59 événement par patient par an ; $p = 0,043$).

Comparativement au groupe traité par tiotropium, le taux d'exacerbations sévères (excluant les exacerbations modérées) dans le groupe traité par DPB/FF/G était réduit de 32 % (0,067 *versus* 0,098 événement par patient par an ; $p = 0,017$). Il n'a pas été observé de différence entre le groupe

traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol et tiotropium (exacerbations modérées/sévères : 0,46 *versus* 0,45 événement par patient par an).

De plus, le délai de survenue de la première exacerbation était plus long dans le groupe traité par DPB/FF/G par rapport au groupe traité par l'association fixe béclo­mé­ta­so­ne/formotérol (risque relatif : 0,80; $p = 0,020$) et par rapport au groupe traité par le tiotropium seul (risque relatif : 0,84; $p = 0,015$), tandis qu'aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol et tiotropium (risque relatif : 1,06).

Effets sur la fonction pulmonaire

VEMS pré-dose

Le VEMS pré-dose était amélioré de 81 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 63 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et de formotérol. Le VEMS pré-dose était amélioré de 51 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 61 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par tiotropium. Ces améliorations étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$). Le VEMS pré-dose moyen était amélioré de 22 mL sur les 52 semaines de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium ($p = 0,018$). Bien que n'étant pas statistiquement significatives, des améliorations similaires ont été observées aux semaines 26 et 52. Aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol et tiotropium (différence de 3 mL du VEMS pré-dose à la 52^{ème} semaine de traitement).

VEMS 2 heures post-dose

Comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne et de formotérol, le VEMS mesuré 2 heures après administration était amélioré de 117 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 103 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G ($p < 0,001$) Ce critère n'a été mesuré que dans l'étude TRILOGY.

Capacité inspiratoire (CI)

La CI était améliorée de 39 mL ($p = 0,025$) et 60 mL ($p = 0,001$), respectivement, à la 26^{ème} et 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par tiotropium seul. Des effets similaires ont été constatés lors de la comparaison entre le groupe traité par Trydonis et celui traité par l'association triple administrée avec les deux produits séparés. Ce critère n'a été mesuré que dans l'étude TRINITY.

Résultats sur les symptômes

La dyspnée (mesurée d'après le score focal TDI [*Transition Dyspnoea Index*]) mesurée à la 26^{ème} semaine de traitement était significativement améliorée dans le groupe traité par DPB/FF/G par rapport à la valeur initiale (de 1,71 unité ; $p < 0,001$), mais la différence moyenne ajustée par rapport au groupe traité par l'association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol n'a pas été statistiquement significative (0,21 unité ; $p = 0,160$). Une analyse des patients « répondeurs » a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (score focal supérieur ou égal à 1) au bout de 26 semaines était significativement plus élevé dans le groupe traité par DPB/FF/G que dans le groupe traité par l'association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol (57,4 % *versus* 51,8 % ; $p = 0,027$). Le score TDI n'a été mesuré que dans l'étude TRILOGY.

L'amélioration de la qualité de vie (mesurée d'après le score total au questionnaire respiratoire de l'hôpital Saint George [SGRQ, *Saint George Respiratory Questionnaire*]) était supérieure dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe dipropionate de béclo­mé­ta­so­ne/formotérol, au groupe traité par tiotropium seul et au groupe traité par l'association fixe indacatérol/glycopyrronium (différences statistiquement significatives). Aucune différence n'a été

observée entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe fluticasone/vilantérol et tiotropium.

Une analyse des patients « répondeurs » a montré que le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration cliniquement pertinente (réduction par rapport au début d'étude supérieure ou égale à 4) à la 26^{ème} et 52^{ème} semaine était significativement plus élevé dans le groupe traité par DPB/FF/G que dans les groupes traités par l'association fixe dipropionate de béclométasone/formotérol ou dans le groupe traité par le tiotropium seul.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans la BPCO avec Trydonis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Trydonis – association fixe

L'exposition systémique du dipropionate de béclométasone, du formotérol et du glycopyrronium a été évaluée lors d'une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains. L'étude a comparé les données obtenues après traitement par une dose unique de Trydonis (4 inhalations de 100/6/25 microgrammes avec une formulation non commercialisée contenant un dosage double de glycopyrronium par rapport à la formulation ayant été autorisée) ou par une dose unique avec les produits en inhalateurs séparés dipropionate de béclométasone/formotérol (4 inhalations de 100/6 microgrammes) et glycopyrronium (4 inhalations de 25 microgrammes). La concentration plasmatique maximale et l'exposition systémique du principal métabolite actif du dipropionate de béclométasone (17-monopropionate de béclométasone) et du formotérol ont été similaires après administration de l'association fixe et des produits administrés séparément. Pour le glycopyrronium, la concentration plasmatique maximale a été similaire entre l'administration de l'association fixe et celle des produits séparés dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium, tandis que l'exposition systémique a été légèrement plus élevée après administration de Trydonis comparativement à l'administration avec les produits séparés dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium. Cette étude a également évalué les interactions pharmacocinétiques potentielles entre les composants actifs des Trydonis en comparant les données pharmacocinétiques obtenues après une dose unique de produits séparés dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium à celles obtenues après une dose unique des composants isolés. Il n'a pas été mis en évidence d'interaction pharmacocinétique apparente. Cependant, les concentrations plasmatiques de formotérol et de glycopyrronium ont été, de manière transitoire, légèrement plus élevées juste après l'administration de dipropionate de béclométasone/formotérol et glycopyrronium, comparativement à l'administration des composants isolés. Il est à noter que le glycopyrronium, administré isolément en aérosol doseur pressurisé, telle qu'il a été utilisé au cours des études de pharmacocinétique, n'est pas disponible sur le marché.

Une étude pharmacocinétique a évalué la proportionnalité de l'exposition systémique et pulmonaire par rapport à la dose de dipropionate de béclométasone chez des sujets sains recevant des formulations non commercialisées de DPB/FF/G qui contenaient deux fois le dosage autorisé de glycopyrronium (déterminé en dose mesurée). Cette étude a comparé les données obtenues après traitement par une dose unique (4 inhalations) de DPB/FF/G 200/6/25 microgrammes ou par une dose unique (4 inhalations) de DPB/FF/G 100/6/25 microgrammes (deux formulations non commercialisées contenant deux fois le dosage autorisé de glycopyrronium). Le traitement par DPB/FF/G 200/6/25 microgrammes a entraîné une exposition systémique et pulmonaire du dipropionate de béclométasone et de son principal métabolite actif (le 17-monopropionate de béclométasone) deux fois supérieure à celle observée avec le traitement par DPB/FF/G 100/6/25 microgrammes, ce qui concorde avec les dosages différents des deux formulations. L'exposition systémique et pulmonaire du glycopyrronium et du formotérol était comparable après les deux traitements, avec toutefois une forte variabilité de la C_{max} du bromure de glycopyrronium.

La comparaison entre les études a montré que la pharmacocinétique du 17-monopropionate de béclométasone, du formotérol et du glycopyrronium est similaire chez les patients atteints de BPCO et chez les volontaires sains.

Administration à l'aide d'une chambre d'inhalation

Chez les patients présentant une BPCO, l'utilisation de Trydonis avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus a augmenté la quantité de 17-monopropionate de béclométasone, de formotérol et de glycopyrronium délivrée dans les poumons (concentration plasmatique maximale augmentée respectivement de 15 %, 58 % et 60 %). L'exposition systémique totale (mesurée par l'ASC_{0-t}) a été légèrement réduite pour le 17-monopropionate de béclométasone (- 37 %) et le formotérol (- 24 %), tandis qu'elle a été augmentée pour le glycopyrronium (+ 45 %). Voir également rubrique 4.2.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé de modification de l'exposition systémique (ASC_{0-t}) du dipropionate de béclométasone, de son métabolite 17-monopropionate de béclométasone et du formotérol en cas d'insuffisance rénale légère à sévère. Il n'a été rapporté de modification cinétique du glycopyrronium chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition systémique totale a été augmentée jusqu'à 2,5 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m²), en relation avec la réduction significative de l'élimination urinaire (réduction d'environ 90 % de la clairance rénale du glycopyrronium). Les estimations à partir d'un modèle pharmacocinétique ont montré que, même en présence de valeurs extrêmes des covariables (masse corporelle inférieure à 40 kg associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 27 mL/min/1,73 m²), l'exposition aux substances actives de Trydonis restait dans un intervalle d'environ 2,5 fois l'exposition mesurée chez un patient standard pour lequel les covariables avaient des valeurs médianes.

Dipropionate de béclométasone

Le dipropionate de béclométasone est une prodrogue de faible affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes. Il est hydrolysé par des enzymes estérases en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus puissante que le dipropionate de béclométasone.

Absorption, distribution et biotransformation

Le dipropionate de béclométasone inhalé est rapidement absorbé au niveau pulmonaire. Avant d'être absorbé, il est largement métabolisé en 17-monopropionate de béclométasone par les enzymes estérases tissulaires. La disponibilité systémique du métabolite actif résulte de l'absorption pulmonaire (36 %) et de l'absorption digestive de la dose déglutée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométasone dégluti est négligeable. Cependant, du fait de l'importante transformation pré-systémique en 17-monopropionate de béclométasone, seulement environ 41 % de la dose administrée est absorbée sous la forme du métabolite actif. L'exposition systémique augmente de façon *quasi* linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée. La biodisponibilité absolue après inhalation est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométasone inchangé et d'environ 62 % pour le 17-monopropionate de béclométasone. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométasone et de son métabolite actif est caractérisée par une clairance plasmatique élevée (respectivement 150 et 120 L/h), un faible volume de distribution à l'état d'équilibre du dipropionate de béclométasone (20 L) et un volume de distribution tissulaire plus importante pour son métabolite actif (424 L). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevé.

Élimination

Le dipropionate de béclométasone est excrété principalement par voie fécale et essentiellement sous forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale du dipropionate de béclométasone est de 0,5 heure et celle du 17-monopropionate de béclométasone est de 2,7 heures.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Néanmoins, dans la mesure où le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par les enzymes estérases intestinales, sériques, pulmonaires et hépatiques en composés polaires : 21-monopropionate de béclométhasone, 17-monopropionate de béclométhasone et béclométhasone, il n'est *a priori* pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de sécurité du dipropionate de béclométhasone en cas d'insuffisance hépatique.

Formotérol

Absorption et distribution

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois au niveau des poumons et du tube digestif. La fraction d'une dose inhalée qui est déglutée après administration à l'aide d'un aérosol doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutée sont absorbés au niveau du tube digestif. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance active inchangée sont atteintes entre 0,5 à 1 heure après l'administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines plasmatiques se situe entre 61 % et 64 %, dont environ 34 % liés à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas saturée dans l'intervalle des concentrations correspondant aux doses thérapeutiques. La demi-vie d'élimination mesurée après administration orale est de 2-3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après inhalation de 12 à 96 microgrammes de formotérol.

Biotransformation

Le formotérol est largement métabolisé, par conjugaison directe au niveau du groupement hydroxyle phénolique. Le glucuroconjugué qui en résulte est inactif. La deuxième principale voie de métabolisation est une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les isoenzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. Le métabolisme est essentiellement hépatique. Le formotérol n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les enzymes du CYP450 aux concentrations correspondant aux doses thérapeutiques.

Élimination

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche a augmenté de façon linéaire dans l'intervalle de doses administrées de 12 à 96 microgrammes. En moyenne, 8 % de la dose ont été excrétés sous forme inchangée et 25 % sous forme de formotérol total. D'après les concentrations plasmatiques mesurées après inhalation d'une dose unique de 120 microgrammes par 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été évaluée à 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentaient respectivement 40 % et 60 % environ de la substance active inchangée excrétée dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères est restée constante dans l'intervalle de doses étudiées et il n'a pas été mis en évidence d'accumulation préférentielle de l'un ou l'autre énantiomère après administration répétée. Après administration orale (40 à 80 microgrammes), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de substance active inchangée chez les sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose ont été retrouvés sous forme de glucuroconjugué. Au total, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (principalement sous forme de métabolites), le reste étant excrété dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 mL/min.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, dans la mesure où le formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium

Absorption et distribution

Le glycopyrronium est un ammonium quaternaire qui diffuse peu au travers des membranes biologiques et dont l'absorption gastro-intestinale est lente, variable et incomplète. Après inhalation du glycopyrronium, la biodisponibilité pulmonaire a été de 10,5 % (après ingestion de charbon actif) pour une biodisponibilité absolue de 12,8 % (sans ingestion de charbon actif), ce qui confirme que l'absorption gastro-intestinale est limitée. L'exposition systémique du glycopyrronium résulte à 80 % de l'absorption pulmonaire. Après inhalation répétée deux fois par jour de doses comprises entre 12,5 et 50 microgrammes à l'aide d'un aérosol doseur pressurisé chez des patients présentant une BPCO, la pharmacocinétique du glycopyrronium était linéaire avec une accumulation systémique réduite à l'état d'équilibre (coefficient d'accumulation médian de 2,2-2,5).

Le volume de distribution apparent (V_z) du glycopyrronium inhalé a été plus élevé qu'après son administration en perfusion intraveineuse (6 420 L contre 323 L), ce qui reflète l'élimination plus lente de la substance après inhalation.

Biotransformation

Le profil métabolique du glycopyrronium *in vitro* (microsomes hépatiques et hépatocytes de l'homme, du chien, du rat, de la souris et du lapin) a été similaire dans les différentes espèces et la principale réaction métabolique était une hydroxylation au niveau des cycles phényle ou cyclopentyle. Le CYP2D6 apparaît comme la seule enzyme responsable du métabolisme du glycopyrronium.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du glycopyrronium chez les volontaires sains a été d'environ 6 heures après injection intraveineuse, tandis qu'après inhalation chez des patients présentant une BPCO, elle a été comprise entre 5 et 12 heures à l'état d'équilibre. Après une injection intraveineuse unique de glycopyrronium, 40 % de la dose ont été excrétés dans les urines sur 24 heures. Chez les patients présentant une BPCO et traités par glycopyrronium inhalé en administration répétée deux fois par jour, la fraction de la dose excrétée dans les urines a été comprise entre 13,0 % et 14,5 % à l'état d'équilibre. La clairance rénale moyenne a été similaire dans l'intervalle de doses testées et après inhalation unique ou répétée (intervalle de 281-396 mL/min).

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

Lors d'une étude par voie inhalée chez des chiens surveillés par télémétrie, le système cardiovasculaire était l'organe cible principal des effets aigus de Trydonis (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle, modifications de l'ECG aux doses les plus élevées), en relation probablement avec l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium. Il n'a pas été constaté d'effets surajoutés de la triple association comparativement aux composants pris isolément.

Toxicologie en administration répétée

Lors des études en administration répétée par voie inhalée menées avec Trydonis chez le rat et le chien sur une durée allant jusqu'à 13 semaines, les principales anomalies observées étaient liées aux effets sur le système immunitaire (probablement dus aux effets corticostéroïdes systémiques du dipropionate de béclométazone et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométazone) et sur le système cardiovasculaire (probablement liés à l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium). Le profil toxicologique de la triple association concordait avec celui des composants actifs pris isolément, sans augmentation significative de la toxicité et sans effets inattendus.

Toxicologie des fonctions de reproduction et de développement

Des effets délétères ont été observés avec le dipropionate de béclométhasone/17-monopropionate de béclométhasone dans les études de reproduction conduites chez le rat tels qu'une réduction du taux de conception, de l'indice de fertilité, des paramètres de développement embryonnaire précoce (pertes implantatoires), un retard d'ossification et une incidence accrue des anomalies viscérales. Les effets tocolytiques et anti-muscariniques, imputés à l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium, ont été observées chez les rates gravides en phase tardive de la gestation et/ou en phase précoce de la lactation, entraînant des pertes dans la progéniture.

Génotoxicité

La génotoxicité de Trydonis n'a pas été étudiée. Cependant, les composants actifs pris isolément n'ont pas montré d'activité génotoxique dans les tests conventionnels.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec Trydonis. Cependant, lors d'une étude de cancérogénicité par voie inhalée menée sur 104 semaines chez le rat et d'une étude de cancérogénicité par voie orale menée sur 26 semaines chez la souris transgénique Tg-rasH2, le bromure de glycopyrronium n'a pas présenté de potentiel cancérogène. En outre, les données publiées concernant les études au long cours menées chez le rat avec le dipropionate de béclométhasone et le fumarate de formotérol n'ont pas révélé de potentiel cancérogène qui soit pertinent sur le plan clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol anhydre
Acide chlorhydrique
Norflurane (gaz propulseur)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Réceptacle pressurisé contenant 60 bouffées

21 mois.

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2 mois à 25 °C.

Une fois délivré, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 2 mois à une température allant jusqu'à 25 °C.

Réceptacle pressurisé contenant 120 (en conditionnement unitaire ou multiple) ou 180 bouffées

22 mois.

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 mois à 25 °C.

Une fois délivré, le médicament peut être conservé pendant un maximum de 4 mois à une température allant jusqu'à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.
Ne pas percer le récipient pressurisé.

Avant délivrance

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation en cours d'utilisation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient pressurisé (en aluminium) équipé d'une valve doseuse. Le récipient pressurisé est intégré dans un inhalateur en polypropylène comportant un embout buccal et un compteur de doses (60 bouffées ou 120 bouffées par récipient pressurisé) ou un indicateur de doses (180 bouffées par récipient pressurisé) et fourni avec un capuchon en polypropylène sur l'embout buccal.

Présentations :

Boîte de 1 récipient contenant soit 60, soit 120, soit 180 bouffées.

Conditionnement multiple contenant 240 bouffées (2 récipients contenant chacun 120 bouffées).

Conditionnement multiple contenant 360 bouffées (3 récipients contenant chacun 120 bouffées).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pour les pharmaciens :

Inscrire la date de délivrance au patient sur la boîte.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 avril 2018

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 88 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes poudre pour inhalation

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 88 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose émise contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométasone (beclometasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Excipient à effet notoire

Chaque inhalation contient 9,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation

Poudre blanche ou presque blanche contenue dans un inhalateur blanc (NEXThaler).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour.

La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus).

Insuffisance rénale

Trydonis peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 50 à < 80 mL/min/1,73 m²) à modérée (DFG ≥ 30 à < 50 mL/min/1,73 m²). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG

< 30 mL/min/1,73 m²) ou terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m²) (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trydonis dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Mode d'administration

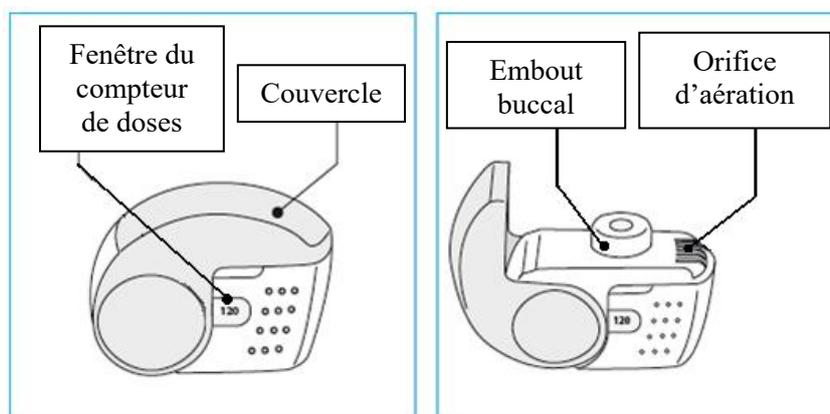
Voie inhalée.

L'inhalateur est déclenché par l'inspiration. Pour une utilisation correcte de Trydonis, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « *Instructions d'utilisation* » ci-dessous).

Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient.

Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après chaque inhalation (voir rubrique 4.4).

Instructions d'utilisation



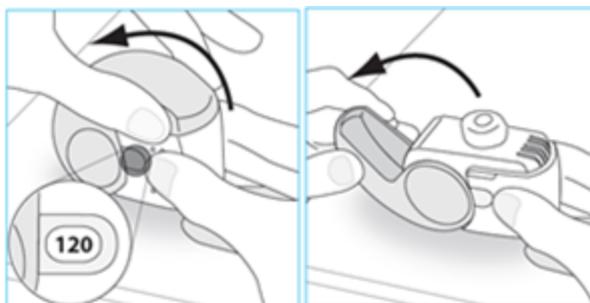
Information des patients utilisant un nouvel inhalateur

- Si le sachet est ouvert ou endommagé, ou si l'inhalateur semble être cassé ou endommagé, le patient doit le rapporter au pharmacien qui le lui a délivré pour en obtenir un nouveau.
- Le patient doit noter la date d'ouverture du sachet sur l'étiquette accolée sur la boîte.
- Le nombre indiqué dans la fenêtre du compteur de doses doit être « 120 ». Si le nombre affiché est inférieur à « 120 », le patient doit rapporter l'inhalateur au pharmacien qui le lui a délivré pour en obtenir un nouveau.

Utilisation de l'inhalateur

Le patient doit se tenir debout ou assis bien droit lors de l'utilisation de l'inhalateur. Les étapes à suivre sont indiquées ci-dessous.

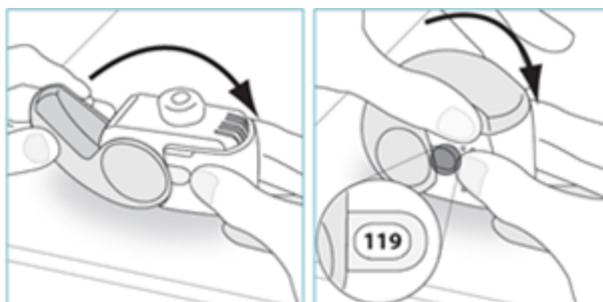
1. Le patient doit tenir l'inhalateur en position verticale, vérifier le nombre de doses (l'inhalateur n'est pas vide tant que le nombre indiqué est compris entre « 1 » et « 120 ») et ouvrir entièrement le couvercle.



2. Le patient doit expirer lentement et aussi profondément qu'il le peut, sans forcer, afin de vider ses poumons.
3. Le patient doit placer ses lèvres autour de l'embout buccal, en veillant à ne pas recouvrir l'orifice d'aération ni inhaler au travers de l'orifice d'aération.
4. Le patient doit inspirer vigoureusement et profondément par la bouche. Il pourra sentir un goût, ou entendre ou ressentir un déclic lors de la prise de la dose.



5. Le patient doit ensuite retirer l'inhalateur de sa bouche, retenir sa respiration aussi longtemps que possible (5 à 10 secondes), puis expirer lentement. Le patient ne doit pas expirer à l'intérieur de l'inhalateur.
6. Après utilisation, le patient doit remettre l'inhalateur en position verticale, fermer soigneusement le couvercle et contrôler le compteur de doses pour vérifier qu'il indique bien une dose de moins.



7. S'il doit prendre une dose supplémentaire, le patient devra recommencer les étapes 1 à 6.

REMARQUE : si le patient n'a pas inhalé au travers de l'inhalateur le nombre d'inhalations indiqué dans la fenêtre, sur la coque, ne diminue pas lorsque le couvercle est refermé. Il doit être indiqué au patient de n'ouvrir le couvercle de l'inhalateur que lorsque cela est nécessaire. Si le patient ouvre et referme le couvercle sans avoir inhalé dans le dispositif, la dose est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur. La dose suivante peut être inhalée en toute sécurité.

Nettoyage

En principe, il n'est pas nécessaire de nettoyer l'inhalateur régulièrement. Le patient peut nettoyer l'inhalateur après utilisation à l'aide d'un chiffon ou d'un mouchoir sec, mais il ne doit pas utiliser d'eau ou d'autres liquides.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Trydonis n'est pas destiné au traitement des symptômes aigus

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé en tant que médicament de "secours" pour traiter un bronchospasme ou une exacerbation aiguë.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité immédiate (allergie) ont été rapportées après l'administration. En cas d'apparition de signes évocateurs d'une réaction allergique, tels qu'un œdème (avec dyspnée, trouble de la déglutition, gonflement de la langue, des lèvres et du visage), une urticaire ou un rash cutané, le traitement doit être immédiatement interrompu et un autre traitement doit être instauré.

Bronchospasme paradoxal

Un bronchospasme paradoxal peut survenir se traduisant par une augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration de Trydonis. Il sera traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur inhalé à action rapide (traitement dit de "secours"). Le traitement doit être immédiatement interrompu, et la conduite à tenir devra être réévaluée pour envisager, si nécessaire, un traitement alternatif.

Aggravation des symptômes de BPCO

Il est recommandé de ne pas interrompre brusquement le traitement. En l'absence d'efficacité ressentie par le patient, le traitement doit être poursuivi mais une consultation médicale est requise. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs en traitement dit de "secours" pour soulager les symptômes aigus reflète une déstabilisation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement. L'aggravation soudaine ou évolutive des symptômes étant susceptible de menacer le pronostic vital, une consultation médicale rapide est nécessaire.

Effets cardiovasculaires

En raison de la présence d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action, la prudence est requise chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, et plus particulièrement en cas de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, tachyarythmie (y compris fibrillation auriculaire), sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, cardiopathie sévère (infarctus du myocarde récent, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive), artériopathie (artériosclérose), hypertension artérielle ou anévrisme.

La prudence est également requise chez les patients présentant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QTc (QTc > 450 millisecondes chez les hommes ou > 470 millisecondes chez les femmes), qu'il soit congénital ou d'origine médicamenteuse. Les patients ayant des affections cardiovasculaires connues n'ont pas été inclus dans les études cliniques réalisées avec Trydonis.

En cas d'utilisation programmée d'anesthésiques halogénés, l'utilisation de Trydonis doit être suspendue pendant au moins 12 heures avant le début de l'anesthésie en raison du risque de survenue d'arythmies cardiaques.

La prudence est également requise lors du traitement des patients présentant une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome ou une hypokaliémie non traitée.

Risque de pneumonie chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonies, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé.

Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO, les symptômes de pneumonie pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie.

Effets systémiques des corticostéroïdes

Des effets systémiques peuvent se produire avec tout corticostéroïde inhalé, en particulier lorsque des doses élevées sont prescrites sur une longue durée. La dose quotidienne de Trydonis correspond à une dose moyenne de corticostéroïde inhalé ; par ailleurs, la survenue de ces effets est bien moins probable qu'avec des corticostéroïdes oraux. Les effets systémiques éventuels comprennent : syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse et, plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux, notamment une hyperactivité psychomotrice, des troubles du sommeil, une anxiété, une dépression ou un comportement agressif (en particulier chez l'enfant). Il est donc important de vérifier régulièrement la tolérance du traitement.

Trydonis doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tuberculose active ou latente et chez les patients présentant des infections respiratoires fongiques ou virales.

Hypokaliémie

Le traitement par bêta-2-agoniste peut provoquer une hypokaliémie potentiellement grave, qui est susceptible d'engendrer des effets indésirables cardiovasculaires. Une prudence particulière est requise chez les patients présentant une atteinte sévère, car le risque d'hypokaliémie peut être potentialisé par l'hypoxémie. L'administration concomitante d'autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie, comme les dérivés xanthiques, les corticostéroïdes et les diurétiques (voir rubrique 4.5) peut également majorer ce risque.

La prudence est également recommandée en cas d'utilisation multiples de bronchodilatateurs en traitement de secours. Dans ce cas, il est recommandé de surveiller la kaliémie.

Hyperglycémie

L'inhalation de formotérol peut entraîner une augmentation de la glycémie. La glycémie doit donc être surveillée au cours du traitement selon les recommandations dans la prise en charge des patients diabétiques.

Effet anticholinergique

Le glycopyrronium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé, une hyperplasie de la prostate ou une rétention urinaire. Il convient d'informer les patients des signes annonciateurs d'un glaucome aigu à angle fermé et de leur préciser qu'en cas d'apparition de tels symptômes ils doivent arrêter le traitement et contacter immédiatement leur médecin.

Par ailleurs, en raison de la présence de l'anticholinergique glycopyrronium, l'administration concomitante au long cours avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Patients présentant une insuffisance rénale sévère

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patient dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trydonis ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de Trydonis chez les patients insuffisants hépatiques sévères ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels devra être particulièrement surveillée chez ces patients.

Prévention des candidoses oropharyngées

Afin de réduire le risque de candidose oropharyngée, il sera conseillé aux patients de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore de se brosser les dents après avoir inhalé la dose prescrite.

Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel survenant au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une chorio-rétinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale.

Présence de lactose

Ce médicament contient du lactose.

Le lactose contient de petites quantités de protéines de lait, qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Le glycopyrronium étant éliminé principalement par voie urinaire, le risque potentiel d'interactions avec les médicaments agissant sur la clairance rénale n'est pas exclu (voir rubrique 5.2).

Le retentissement de l'inhibition des transporteurs de cations organiques rénaux sur l'élimination du glycopyrronium inhalé, a été étudié en utilisant la cimétidine (inhibiteurs des transporteurs OCT2 et MATE1). Cette étude a montré une augmentation modeste de l'exposition systémique (ASC_{0-t}) du glycopyrronium de l'ordre de 16 %, et une légère diminution de son élimination rénale, de l'ordre de 20 %, en relation avec l'administration concomitante de la cimétidine.

Le métabolisme de la béclométhasone est moins dépendant du CYP3A que celui de certains autres corticostéroïdes, et les interactions sont en général peu probables. Néanmoins, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (ex : ritonavir, cobicistat), la possibilité d'effets systémiques ne peut pas être exclue. La prudence est requise et une surveillance adaptée est recommandée en cas de traitements concomitants.

Interactions pharmacodynamiques

Liées au formotérol

Les bêtabloquants non cardiosélectifs (y compris en collyres) doivent être évités chez les patients traités par le formotérol inhalé. En cas d'administration par nécessité absolue, ils peuvent exercer un effet antagoniste diminuant l'efficacité du formotérol.

La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques avec le formotérol en raison de l'effet additif qui peut en résulter.

Le traitement concomitant par la quinidine, le disopyramide, le procaïnamide, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines peut provoquer un allongement de l'intervalle QT et augmenter le risque d'arythmies ventriculaires. Par ailleurs, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent réduire la tolérance cardiaque des bêta-2-sympathomimétiques.

Le traitement concomitant avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les médicaments ayant des propriétés similaires, tels que la furazolidone et la procarbazine, peut favoriser la survenue de crises hypertensives.

L'administration concomitante d'hydrocarbures halogénés augmente le risque de d'arythmie.

L'administration concomitante de dérivés xanthiques, de corticostéroïdes ou de diurétiques potentialise l'effet hypokaliémiant potentiel des bêta-2-agonistes (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie peut favoriser le risque d'arythmies chez les patients traités par des digitaliques.

Liées au glycopyrronium

L'administration concomitante au long cours de Trydonis avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Trydonis chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les glucocorticoïdes sont connus pour exercer des effets en phase de gestation précoce, tandis que les bêta-2-sympathomimétiques comme le formotérol exercent un effet tocolytique. Par mesure de précaution, il est donc préférable d'éviter l'utilisation de Trydonis pendant la grossesse et lors de l'accouchement.

Trydonis ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices attendus pour la femme enceinte l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. La fonction surrénalienne des nourrissons et des nouveau-nés de mères traitées par des doses importantes devra être surveillée.

Allaitement

Aucune donnée clinique pertinente n'est disponible concernant l'utilisation de Trydonis pendant l'allaitement.

Les glucocorticoïdes sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion du dipropionate de béclo mé t asone et ses métabolites dans le lait maternel est donc probable.

On ne sait pas si le formotérol et le glycopyrronium (ainsi que leurs métabolites) sont excrétés dans le lait maternel. Néanmoins, ils ont été détectés dans le lait des femelles animales allaitant. Les anticholinergiques tels que le glycopyrronium pourraient inhiber la lactation.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Trydonis en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'a pas été réalisé d'étude spécifique concernant les effets de Trydonis sur la fertilité chez l'homme. Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet délétère sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trydonis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une étude sur 4 semaines, le profil de sécurité de Trydonis poudre pour inhalation était similaire à celui observé avec Trydonis solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme avec Trydonis solution pour inhalation en flacon pressurisé sont, respectivement, la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la sécheresse buccale (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. De même, une sécheresse buccale a été rapportée chez 2 patients (0,6 %) avec Trydonis poudre pour inhalation. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclo mé t asone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des études cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale ¹ , infection des voies urinaires ¹ , rhinopharyngite ¹	Fréquent
	Grippe ¹ , mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, (oro)pharyngite fongique, sinusite ¹ , rhinite ¹ , gastroentérite ¹ , candidose vulvovaginale ¹	Peu fréquent
	Mycoses des voies respiratoires basses	Rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Granulopénie ¹	Peu fréquent
	Thrombopénie ¹	Très rare
Affections du système immunitaire	Dermatite allergique ¹	Peu fréquent
	Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx	Rare
Affections endocriniennes	Inhibition des fonctions surrénaliennes ¹	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie, hyperglycémie	Peu fréquent
	Baisse de l'appétit	Rare
Affections psychiatriques	Impatiences ¹	Peu fréquent
	Hyperactivité psychomotrice ¹ , troubles du sommeil ¹ , anxiété, syndrome dépressif ¹ , agression ¹ , troubles du comportement (principalement chez l'enfant) ¹	Fréquence indéterminée
	Insomnie	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie ¹ , hypoesthésie ¹	Peu fréquent
	Hypersomnie	Rare
Affections oculaires	Vision floue ¹ (voir également rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
	Glaucome ¹ , cataracte ¹	Très rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Inflammation de la trompe d'Eustache ¹	Peu fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie ¹ , palpitations	Peu fréquent
	Angor (stable ¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires ¹ et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale	Rare
Affections vasculaires	Hyperhémie ¹ , bouffée vaso-motrice ¹ , hypertension artérielle	Peu fréquent
	Hématome	Rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Fréquent
	Crise d'asthme ¹ , toux, toux productive ¹ , irritation de la gorge, épistaxis ¹ , érythème pharyngé	Peu fréquent
	Bronchospasme paradoxal ¹ , exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche	Rare
	Dyspnée ¹	Très rare
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ¹ , sécheresse buccale, dysphagie ¹ , nausées, dyspepsie ¹ , sensation de brûlure des lèvres ¹ , caries dentaires ¹ , stomatite (aphteuse)	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash ¹ , urticaire, prurit, hyperhidrose ¹	Peu fréquent
	Angioœdème ¹	Rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses ¹ , douleur musculosquelettique du thorax ¹	Peu fréquent
	Retard de croissance ¹	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie, rétention urinaire, néphrite ¹	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ¹	Peu fréquent
	Asthénie	Rare
	Œdèmes périphériques ¹	Très rare

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Investigations	Protéine C-réactive augmentée ¹ , numération plaquettaire augmentée ¹ , acides gras libres augmentés ¹ , insuline sanguine augmentée ¹ , acidocétose ¹ , diminution de la cortisolémie ¹	Peu fréquent
	Augmentation de la pression artérielle ¹ , diminution de la pression artérielle ¹	Rare
	Diminution de la densité osseuse ¹	Très rare

¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trydonis

Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au :

Dipropionate de béclo mé t a s o n e

Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue.

Formotérol

Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique.

Glycopyrronium

Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le surdosage de Trydonis peut engendrer des signes et symptômes dus aux actions pharmacologiques de chacun de ses composants, y compris ceux observés en cas de surdosage des bêta-2-agonistes ou des anticholinergiques et correspondant aux effets connus de la classe des corticostéroïdes inhalés (voir rubrique 4.4). La conduite à tenir en cas de surdosage, est le traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénergiques en association avec anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes, Code ATC : R03AL09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Trydonis est une poudre sèche contenant du dipropionate de béclo mé t a s o n e, du formotérol et du glycopyrronium (DPB/FF/G). Trydonis délivre un aérosol de particules ultrafines et un dépôt pulmonaire superposable pour les trois composants. Les tailles des particules d'aérosol émises à la sortie de l'embout buccal de Trydonis sont en moyenne plus petites que celles des formulations "non

extrafines", ce qui confère un effet pharmacodynamique du dipropionate de béclométhasone, plus important comparativement aux formulations "non extrafines" (100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone particules "extrafines" de Trydonis équivalent à 250 microgrammes de dipropionate de béclométhasone d'une formulation "non extrafine").

Dipropionate de béclométhasone

Le dipropionate de béclométhasone administré par inhalation aux doses recommandées exerce une activité glucocorticoïde anti-inflammatoire au niveau pulmonaire. Les glucocorticoïdes sont couramment utilisés en tant qu'anti-inflammatoire dans les affections chroniques des voies aériennes à composante inflammatoire. Ils agissent en se liant aux récepteurs des glucocorticoïdes présents dans le cytoplasme, et augmentent la transcription des gènes codant pour les protéines anti-inflammatoires.

Formotérol

Le formotérol est un agoniste bêta-2-adrénérique sélectif qui induit une relaxation des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une bronchoconstriction réversible. L'effet bronchodilatateur apparaît rapidement, en l'espace de 1-3 minutes après l'inhalation, et persiste pendant 12 heures après administration d'une dose unique.

Glycopyrronium

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergique) de longue durée d'action de haute affinité utilisé par inhalation comme traitement bronchodilatateur. Le glycopyrronium agit en bloquant l'action bronchoconstrictrice de l'acétylcholine sur les cellules du muscle lisse des voies respiratoires, dilatant ainsi les bronches. Le bromure de glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de haute affinité disposant, chez l'homme, d'une sélectivité plus de 4 fois supérieure pour les récepteurs M3 que pour les récepteurs M2, comme cela a été démontré.

Efficacité et sécurité cliniques

Trydonis poudre pour inhalation

Le programme de développement de Trydonis poudre pour inhalation a été mené avec le DPB/FF/G 88/5/9 et comprenait une étude de non-infériorité sur 4 semaines. L'étude TRI-D était une étude croisée à 3 permutations, multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec double placebo et contrôlée contre comparateurs actifs. Elle a comparé 3 périodes de traitement, de 4 semaines chacune, par DPB/FF/G poudre pour inhalation, DPB/FF/G solution pour inhalation en flacon pressurisé et une association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol 100/6 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé chez des patients présentant une BPCO stable modérée à sévère. Chaque traitement était administré à la posologie de 2 inhalations deux fois par jour et séparé par une période de « wash-out » de 2 semaines. Les 2 critères d'efficacité principaux étaient l'évolution par rapport à l'inclusion de l'ASC_{0-12h} du VEMS normalisé en fonction du temps et du VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28^{ème} jour.

Effets sur la fonction pulmonaire

Trois-cent-soixante-six (366) patients ont été randomisés. La non-infériorité du DPB/FF/G poudre pour inhalation par rapport au DPB/FF/G solution pour inhalation en flacon pressurisé a été démontrée pour les deux critères d'efficacité principaux, les limites inférieures de l'intervalle de confiance des différences moyennes ajustées ayant été supérieures au seuil de non-infériorité de -50 mL. Les différences moyennes ajustées (IC à 95 %) ont été de -20 mL (-35 ; -6) pour l'ASC_{0-12h} du VEMS et de 3 mL (-15 ; 20) pour le VEMS résiduel (24 heures après prise du traitement) au 28^{ème} jour.

Le DPB/FF/G poudre pour inhalation et le DPB/FF/G solution pour inhalation en flacon pressurisé ont tous les deux amélioré significativement l'ASC_{0-12h} du VEMS par rapport à l'association fixe de dipropionate de béclométhasone et de formotérol solution pour inhalation en flacon pressurisé, de respectivement 85 mL (IC à 95 % : 70 ; 99) et 105 mL (IC à 95 % : 90 ; 120), ($p < 0,001$ dans les deux cas).

Débit inspiratoire

Une étude a été menée en ouvert contre placebo afin de vérifier si le débit inspiratoire généré par l'inhalateur n'était pas influencé par l'âge du patient, la pathologie ou sa sévérité, et si l'activation du dispositif et l'administration des substances actives pouvaient être obtenues chez tous les patients. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients dans chaque groupe d'âge et de pathologie, capables d'activer l'inhalateur. Au total, quatre-vingt-neuf (89) patients, âgés de 5 à 84 ans, incluant des patients présentant un asthme modéré et sévère (VEMS > 60 % et ≤ 60 % de la valeur prédite) et des patients présentant une BPCO modérée et sévère (VEMS ≥ 50 % et < 50 % de la valeur prédite), ont participé à l'étude. Tous les patients, quel que soit leur âge, la pathologie et sa sévérité, ont été capables de générer un débit inspiratoire suffisant pour activer l'inhalateur. Dans une autre étude menée en ouvert contre placebo, les patients présentant une BPCO légère à sévère, quel que soit leur restriction fonctionnelle, ont été capables d'activer et d'utiliser efficacement l'inhalateur.

Trydonis solution pour inhalation en flacon pressurisé

Le programme de développement de Trydonis solution pour inhalation en flacon pressurisé dans la BPCO a été mené avec le DPB/FF/G 87/5/9 et comprenait deux études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 52 semaines. L'étude TRILOGY a comparé le DPB/FF/G à une association fixe dipropionate de bécloéthasone/formotérol 100/6 microgrammes administrée à la dose de deux inhalations deux fois par jour (1 368 patients randomisés). L'étude TRINITY a comparé le DPB/FF/G au tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule, administré à la dose d'une inhalation par jour. L'étude comprenait également un groupe comparateur dans lequel les patients étaient traités par une association triple de produits séparés : association fixe de dipropionate de bécloéthasone/formotérol 100/6 microgrammes (correspondant à une dose délivrée de 84,6/5,0 microgrammes) à la dose de deux inhalations deux fois par jour et tiotropium 18 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule à la dose d'une inhalation par jour (2 691 patients randomisés). L'étude TRIBUTE a comparé le DPB/FF/G à une association fixe d'indacatérol/glycopyrronium 85/43 microgrammes en poudre pour inhalation en gélule, administrée à la dose d'une inhalation par jour (1 532 patients randomisés).

Réduction des exacerbations de BPCO

Le taux d'exacerbations modérées/sévères à la 52^{ème} semaine dans le groupe traité par DPB/FF/G était réduit de 23 % en comparaison au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de bécloéthasone et de formotérol (0,41 contre 0,53 événement par patient par an ; $p = 0,005$), de 20 % en comparaison avec le tiotropium (0,46 contre 0,57 événement par patient par an ; $p = 0,003$) et de 15 % en comparaison avec l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium (0,50 contre 0,59 événement par patient par an ; $p = 0,043$). Il n'a pas été observé de différence entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe de dipropionate de bécloéthasone/formotérol et tiotropium (exacerbations modérées/sévères : 0,46 contre 0,45 événement par patient par an).

Effets sur la fonction pulmonaire

Le VEMS pré-dose était amélioré de 71 mL au 28^{ème} jour de traitement, de 81 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 63 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe de dipropionate de bécloéthasone et de formotérol. Le VEMS pré-dose était amélioré de 51 mL à la 26^{ème} semaine de traitement et de 61 mL à la 52^{ème} semaine de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par tiotropium. Ces améliorations étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$). Le VEMS pré-dose moyen était amélioré de 22 mL sur les 52 semaines de traitement dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol et de glycopyrronium ($p = 0,018$). Bien que n'étant pas statistiquement significatives, des améliorations similaires ont été observées aux semaines 26 et 52.

Aucune différence n'a été observée entre le groupe traité par DPB/FF/G et celui traité par l'association triple administrée avec les produits séparés : association fixe de dipropionate de bécloéthasone/formotérol et tiotropium (différence de 3 mL du VEMS pré-dose à la 52^{ème} semaine de traitement).

Résultats sur les symptômes

L'amélioration de la qualité de vie (mesurée d'après le score total au questionnaire respiratoire de l'hôpital Saint George [SGRQ, *Saint George Respiratory Questionnaire*]) était supérieure dans le groupe traité par DPB/FF/G comparativement au groupe traité par l'association fixe de béclométhasone/formotérol, au groupe traité par tiotropium seul et au groupe traité par l'association fixe d'indacatérol/glycopyrronium (différences statistiquement significatives).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans la BPCO avec Trydonis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Trydonis – association fixe

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone (et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone), du formotérol et du bromure de glycopyrronium a été évaluée dans une étude pharmacocinétique menée chez des sujets sains en comparant Trydonis poudre pour inhalation à la formulation en solution pour inhalation en flacon pressurisé, les deux délivrant une dose de 100/6/12,5 µg/inhalation de dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol et bromure de glycopyrronium (8 inhalations correspondant à une dose totale de 800/48/100 µg). L'exposition systémique totale relative a été évaluée sans utiliser de charbon actif ingéré afin de tenir compte de l'absorption de la substance active à la fois au niveau pulmonaire et au niveau du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité pulmonaire relative a été évaluée en utilisant le charbon actif ingéré afin d'exclure l'absorption gastro-intestinale de la substance active.

Le dipropionate de béclométhasone a été rapidement absorbé, avec un pic de concentration plasmatique atteint 10 minutes après administration, avec Trydonis poudre pour inhalation comme avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une augmentation de l'exposition systémique totale (d'un facteur 1,2 pour la C_{max} et 2,4 pour l' ASC_{0-t}) et de la biodisponibilité pulmonaire (d'un facteur 1,3 pour la C_{max} et 2,5 pour l' ASC_{0-t}) en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. Le 17-monopropionate de béclométhasone est apparu rapidement, avec un pic de concentration plasmatique atteint environ 15-30 minutes après administration du médicament. L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une légère réduction de l'exposition systémique totale en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé (-17 % pour la C_{max} et -16 % pour l' ASC_{0-t}) tandis que la biodisponibilité pulmonaire a été équivalente pour l' ASC_{0-t} mais légèrement plus faible pour la C_{max} (-13 %).

Le formotérol a été rapidement absorbé, avec un pic de concentration plasmatique atteint 10 minutes après administration, avec la poudre pour inhalation comme avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. L'administration de la poudre pour inhalation a conduit à une augmentation de l'exposition systémique totale (d'un facteur 1,6 pour la C_{max} et 1,2 pour l' ASC_{0-t}) et de la biodisponibilité pulmonaire (d'un facteur 1,8 pour la C_{max} et 1,9 pour l' ASC_{0-t}) en comparaison avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Le profil pharmacocinétique du bromure de glycopyrronium s'est caractérisé par une absorption rapide, avec un pic de concentration plasmatique atteint 10 minutes après administration, avec la poudre pour inhalation comme avec la solution pour inhalation en flacon pressurisé. L'exposition systémique totale résultante a été équivalente avec la poudre pour inhalation comparativement à la solution pour inhalation en flacon pressurisé, mais 2,2 fois supérieure lorsqu'elle a été évaluée avec la concentration maximale. La biodisponibilité pulmonaire a été plus élevée avec la poudre pour inhalation, avec une augmentation d'un facteur 2,9 de la C_{max} et une augmentation d'un facteur 1,2 de l' ASC_{0-t} .

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé de modification de l'exposition systémique (ASC_{0-t}) du dipropionate de béclométhasone, de son métabolite 17-monopropionate de béclométhasone et du formotérol en cas d'insuffisance rénale légère à sévère. Il n'a pas été rapporté de modification cinétique du

glycopyrrolonium chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition systémique totale a été augmentée jusqu'à 2,5 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m²), en relation avec la réduction significative de l'élimination urinaire (réduction d'environ 90 % de la clairance rénale du glycopyrrolonium). Les estimations à partir d'un modèle pharmacocinétique ont montré que, même en présence de valeurs extrêmes des covariables (masse corporelle inférieure à 40 kg associée à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 27 mL/min/1,73 m²), l'exposition aux substances actives de Trydonis restait dans un intervalle d'environ 2,5 fois l'exposition mesurée chez un patient standard pour lequel les covariables avaient des valeurs médianes.

Dipropionate de béclométhasone

Le dipropionate de béclométhasone est une prodrogue de faible affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes. Il est hydrolysé par des enzymes estérases en un métabolite actif, le 17-monopropionate de béclométhasone, dont l'activité anti-inflammatoire topique est plus puissante que le dipropionate de béclométhasone.

Absorption, distribution et biotransformation

Le dipropionate de béclométhasone inhalé est rapidement absorbé au niveau pulmonaire. Avant d'être absorbé, il est largement métabolisé en 17-monopropionate de béclométhasone par les enzymes estérases tissulaires. La disponibilité systémique du métabolite actif résulte de l'absorption pulmonaire (36 %) et de l'absorption digestive de la dose déglutée. La biodisponibilité du dipropionate de béclométhasone dégluti est négligeable. Cependant, du fait de l'importante transformation pré-systémique en 17-monopropionate de béclométhasone, seulement environ 41 % de la dose administrée est absorbée sous la forme du métabolite actif. L'exposition systémique augmente de façon *quasi* linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée. La biodisponibilité absolue après inhalation est d'environ 2 % de la dose nominale pour le dipropionate de béclométhasone inchangé et d'environ 62 % pour le 17-monopropionate de béclométhasone. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone et de son métabolite actif est caractérisée par une clairance plasmatique élevée (respectivement 150 et 120 L/h), un faible volume de distribution à l'état d'équilibre du dipropionate de béclométhasone (20 L) et un volume de distribution tissulaire plus important pour son métabolite actif (424 L). Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est modérément élevé.

Élimination

Le dipropionate de béclométhasone est excrété principalement par voie fécale et essentiellement sous forme de métabolites polaires. L'excrétion rénale du dipropionate de béclométhasone et de ses métabolites est négligeable. La demi-vie d'élimination terminale du dipropionate de béclométhasone est de 0,5 heure et celle du 17-monopropionate de béclométhasone est de 2,7 heures.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dipropionate de béclométhasone n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Néanmoins, dans la mesure où le dipropionate de béclométhasone est très rapidement métabolisé par les enzymes estérases intestinales, sériques, pulmonaires et hépatiques en composés polaires : 21-monopropionate de béclométhasone, 17-monopropionate de béclométhasone et béclométhasone, il n'est *a priori* pas attendu de modification de la pharmacocinétique et du profil de sécurité du dipropionate de béclométhasone en cas d'insuffisance hépatique.

Formotérol

Absorption et distribution

Après inhalation, le formotérol est absorbé à la fois au niveau des poumons et du tube digestif. La fraction d'une dose inhalée qui est déglutée après administration à l'aide d'un aérosol doseur est comprise entre 60 % et 90 %. Au moins 65 % de la fraction déglutée sont absorbés au niveau du tube digestif. Les concentrations plasmatiques maximales de la substance active inchangée sont atteintes entre 0,5 à 1 heure après l'administration orale. Le taux de liaison du formotérol aux protéines

plasmatiques se situe entre 61 % et 64 %, dont environ 34 % liés à l'albumine. La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas saturée dans l'intervalle des concentrations correspondant aux doses thérapeutiques. La demi-vie d'élimination mesurée après administration orale est de 2-3 heures. L'absorption du formotérol est linéaire après inhalation de 12 à 96 microgrammes de formotérol.

Biotransformation

Le formotérol est largement métabolisé, par conjugaison directe au niveau du groupement hydroxyle phénolique. Le glucuroconjugué qui en résulte est inactif. La deuxième principale voie de métabolisation est une O-déméthylation suivie d'une conjugaison au niveau du groupement phénolique 2'-hydroxyle. Les isoenzymes CYP2D6, CYP2C19 et CYP2C9 du cytochrome P450 interviennent dans la O-déméthylation du formotérol. Le métabolisme est essentiellement hépatique. Le formotérol n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les enzymes du CYP450 aux concentrations correspondant aux doses thérapeutiques.

Élimination

L'excrétion urinaire du formotérol après une inhalation unique à l'aide d'un inhalateur de poudre sèche a augmenté de façon linéaire dans l'intervalle de doses administrées de 12 à 96 microgrammes. En moyenne, 8 % de la dose ont été excrétés sous forme inchangée et 25 % sous forme de formotérol total. D'après les concentrations plasmatiques mesurées après inhalation d'une dose unique de 120 microgrammes par 12 sujets sains, la demi-vie d'élimination terminale moyenne a été évaluée à 10 heures. Les énantiomères (R,R) et (S,S) représentaient respectivement 40 % et 60 % environ de la substance active inchangée excrétée dans les urines. La proportion relative des deux énantiomères est restée constante dans l'intervalle de doses étudiées et il n'a pas été mis en évidence d'accumulation préférentielle de l'un ou l'autre énantiomère après administration répétée. Après administration orale (40 à 80 microgrammes), 6 % à 10 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de substance active inchangée chez les sujets sains ; jusqu'à 8 % de la dose ont été retrouvés sous forme de glucuroconjugué. Au total, 67 % d'une dose orale de formotérol sont excrétés dans les urines (principalement sous forme de métabolites), le reste étant excrété dans les selles. La clairance rénale du formotérol est de 150 mL/min.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du formotérol n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, dans la mesure où le formotérol est principalement éliminé par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Glycopyrronium

Absorption et distribution

Le glycopyrronium est un ammonium quaternaire qui diffuse peu au travers des membranes biologiques et dont l'absorption gastro-intestinale est lente, variable et incomplète. Après inhalation du glycopyrronium, la biodisponibilité pulmonaire a été de 10,5 % (après ingestion de charbon actif) pour une biodisponibilité absolue de 12,8 % (sans ingestion de charbon actif), ce qui confirme que l'absorption gastro-intestinale est limitée. L'exposition systémique du glycopyrronium résulte à 80 % de l'absorption pulmonaire. Après inhalation répétée deux fois par jour de doses comprises entre 12,5 et 50 microgrammes à l'aide d'un aérosol doseur pressurisé chez des patients présentant une BPCO, la pharmacocinétique du glycopyrronium était linéaire avec une accumulation systémique réduite à l'état d'équilibre (coefficient d'accumulation médian de 2,2-2,5).

Le volume de distribution apparent (V_z) du glycopyrronium inhalé a été plus élevé qu'après son administration en perfusion intraveineuse (6 420 L contre 323 L), ce qui reflète l'élimination plus lente de la substance après inhalation.

Biotransformation

Le profil métabolique du glycopyrronium *in vitro* (microsomes hépatiques et hépatocytes de l'homme, du chien, du rat, de la souris et du lapin) a été similaire dans les différentes espèces et la principale réaction métabolique était une hydroxylation au niveau des cycles phényle ou cyclopentyle. Le CYP2D6 apparaît comme la seule enzyme responsable du métabolisme du glycopyrronium.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du glycopyrronium chez les volontaires sains a été d'environ 6 heures après injection intraveineuse, tandis qu'après inhalation chez des patients présentant une BPCO, elle a été comprise entre 5 et 12 heures à l'état d'équilibre. Après une injection intraveineuse unique de glycopyrronium, 40 % de la dose ont été excrétés dans les urines sur 24 heures. Chez les patients présentant une BPCO et traités par glycopyrronium inhalé en administration répétée deux fois par jour, la fraction de la dose excrétée dans les urines a été comprise entre 13,0 % et 14,5 % à l'état d'équilibre. La clairance rénale moyenne a été similaire dans l'intervalle de doses testées et après inhalation unique ou répétée (intervalle de 281-396 mL/min).

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité

Lors d'une étude par voie inhalée chez des chiens surveillés par télémétrie, le système cardiovasculaire était l'organe cible principal des effets aigus de Trydonis (augmentation de la fréquence cardiaque, diminution de la pression artérielle, modifications de l'ECG aux doses les plus élevées), en relation probablement avec l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium. Il n'a pas été constaté d'effets surajoutés de la triple association comparativement aux composants pris isolément.

Toxicologie en administration répétée

Lors des études en administration répétée par voie inhalée menées avec Trydonis chez le rat et le chien sur une durée allant jusqu'à 13 semaines, les principales anomalies observées étaient liées aux effets sur le système immunitaire (probablement dus aux effets corticostéroïdes systémiques du dipropionate de béclo mé tasone et de son métabolite actif, le 17-monopropionate de béclo mé tasone) et sur le système cardiovasculaire (probablement liés à l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium). Le profil toxicologique de la triple association concordait avec celui des composants actifs pris isolément, sans augmentation significative de la toxicité et sans effets inattendus.

Toxicologie des fonctions de reproduction et de développement

Des effets délétères ont été observés avec le dipropionate de béclo mé tasone/17-monopropionate de béclo mé tasone dans les études de reproduction conduites chez le rat tels qu'une réduction du taux de conception, de l'indice de fertilité, des paramètres de développement embryonnaire précoce (pertes implantatoires), un retard d'ossification et une incidence accrue des anomalies viscérales. Les effets tocolytiques et anti-muscariniques, imputés à l'activité bêta-2-adrénergique du formotérol et à l'activité anti-muscarinique du glycopyrronium, ont été observés chez les rates gravides en phase tardive de la gestation et/ou en phase précoce de la lactation, entraînant des pertes dans la progéniture.

Génotoxicité

La génotoxicité de Trydonis n'a pas été étudiée. Cependant, les composants actifs pris isolément n'ont pas montré d'activité génotoxique dans les tests conventionnels.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec Trydonis. Cependant, lors d'une étude de cancérogénicité par voie inhalée menée sur 104 semaines chez le rat et d'une étude de cancérogénicité par voie orale menée sur 26 semaines chez la souris transgénique Tg-rasH2, le bromure de glycopyrronium n'a pas présenté de potentiel cancérogène. En outre, les données publiées concernant les études au long cours menées chez le rat avec le dipropionate de béclo mé tasone et le fumarate de formotérol n'ont pas révélé de potentiel cancérogène qui soit pertinent sur le plan clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté (peut contenir des protéines de lait)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

21 mois.

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'inhalateur est un inhalateur blanc muni d'un couvercle gris protégeant un embout buccal et d'un compteur d'inhalations. Il est constitué d'un boîtier comprenant une coque inférieure avec une fenêtre d'affichage du nombre de doses restantes à inhaler et d'un couvercle intégré. L'ouverture du couvercle, qui active le mécanisme du compteur de doses, fait apparaître un embout buccal au travers duquel le médicament est inhalé.

La coque inférieure et l'embout buccal sont constitués d'acrylonitrile butadiène styrène et le couvercle est constitué de polypropylène.

L'inhalateur est emballé dans un sachet thermosoudé en polyamide/aluminium/polyéthylène (PA/alu/PE) ou en polyéthylène-téréphtalate/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Présentations :

Boîte de 1 inhalateur contenant 120 inhalations

Conditionnement multiple contenant 240 inhalations (2 inhalateurs de 120 inhalations chacun).

Conditionnement multiple contenant 360 inhalations (3 inhalateurs de 120 inhalations chacun).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 avril 2018

Date du dernier renouvellement : 02 décembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Autriche

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 87/5/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé
dipropionate de béclo mé tasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose émise (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : éthanol anhydre, acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane.
Contient des gaz à effet de serre fluorés.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

1 récipient pressurisé contenant **60 bouffées**.
1 récipient pressurisé contenant **120 bouffées**.
1 récipient pressurisé contenant **180 bouffées**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Réceptacle pressurisé contenant 60 bouffées :

Après délivrance :

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 2 mois.

Réceptacle pressurisé contenant 120 ou 180 bouffées :

Après délivrance :

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

Date de délivrance

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le réceptacle pressurisé.

Avant délivrance :

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 87/5/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé
dipropionate de béclo mé t asone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclo mé t asone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose émise (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclo mé t asone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : éthanol anhydre, acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane.
Contient des gaz à effet de serre fluorés.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Conditionnement multiple : **240 bouffées** (2 récipients pressurisés contenant chacun 120 bouffées).
Conditionnement multiple : **360 bouffées** (3 récipients pressurisés contenant chacun 120 bouffées).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après délivrance :

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

Date de délivrance

Inscrire également la date de délivrance sur chacune des boîtes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le récipient pressurisé.

Avant délivrance :

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 87/5/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé
dipropionate de béclo mé tasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout bucal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose émise (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : éthanol anhydre, acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane.
Contient des gaz à effet de serre fluorés.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation en flacon pressurisé.

1 récipient pressurisé contenant **120 bouffées**.

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après délivrance :

Conserver à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

Date de délivrance**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas congeler.

Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.

Ne pas percer le récipient pressurisé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

RÉCIPIENT EN ALUMINIUM

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trydonis 87/5/9 microgrammes inhalation en flacon pressurisé
dipropionate de béclométazone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 bouffées
120 bouffées
180 bouffées

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

INHALATEUR PLASTIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trydonis 87/5/9 µg

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

4. NUMÉRO DU LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT UNITAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 88/5/9 microgrammes poudre pour inhalation
dipropionate de béclo mé tasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 88 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose émise contient 100 microgrammes de dipropionate de béclo mé tasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

1 inhalateur NEXThaler contenant **120 inhalations**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec.

Pour le patient : notez la date de première ouverture du sachet et collez cette étiquette sous l'inhalateur.

[Espace réservé à l'étiquette autocollante, sur laquelle figure le texte suivant :]

Trydonis 88/5/9 Date d'ouverture du sachet : .././..

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/006 (1 inhalateur contenant 120 inhalations)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 µg poudre pour inhalation

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 88/5/9 microgrammes poudre pour inhalation
dipropionate de béclométazone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 88 microgrammes de dipropionate de béclométazone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose émise contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométazone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

Conditionnement multiple : **240 inhalations** (2 inhalateurs NEXThaler contenant chacun 120 inhalations).

Conditionnement multiple : **360 inhalations** (3 inhalateurs NEXThaler contenant chacun 120 inhalations).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/007 (2 inhalateurs contenant chacun 120 inhalations)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalateurs contenant chacun 120 inhalations)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 µg poudre pour inhalation

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**BOÎTE D'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE
(SANS BLUE BOX)**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 88/5/9 microgrammes poudre pour inhalation
dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 88 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium.

Chaque dose émise contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

1 inhalateur NEXThaler contenant **120 inhalations**.

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec.

Pour le patient : notez la date de première ouverture du sachet et collez cette étiquette sous l'inhalateur.

[Espace réservé à l'étiquette autocollante, sur laquelle figure le texte suivant :]

Trydonis 88/5/9 Date d'ouverture du sachet : .././..

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1274/007 (2 inhalateurs contenant chacun 120 inhalations)

EU/1/18/1274/008 (3 inhalateurs contenant chacun 120 inhalations)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Trydonis 88/5/9 µg poudre pour inhalation

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trydonis 88/5/9 microgrammes poudre pour inhalation
dipropionate de béclométazone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : lactose monohydraté et stéarate de magnésium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation

1 inhalateur NEXThaler contenant **120 inhalations**.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

INHALATEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Trydonis 88/5/9 microgrammes poudre pour inhalation
dipropionate de béclométazone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

120 inhalations

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Trydonis 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé

dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Trydonis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trydonis
3. Comment utiliser Trydonis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Trydonis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trydonis et dans quels cas est-il utilisé

Trydonis est un médicament qui aide à respirer et qui contient trois substances actives :

- du dipropionate de béclométhasone,
- du fumarate de formotérol dihydraté et
- du glycopyrronium.

Le dipropionate de béclométhasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes, dont l'action permet de réduire l'inflammation et l'irritation à l'intérieur de vos bronches.

Le formotérol et le glycopyrronium sont des médicaments appelés bronchodilatateurs de longue durée d'action. Ils exercent différentes actions qui provoquent une relaxation des muscles entourant les voies respiratoires, ce qui aide à ouvrir plus largement les voies respiratoires et vous permet de respirer plus facilement.

Le traitement régulier par ces trois substances actives aide à soulager et prévenir les symptômes tels que l'essoufflement, le sifflement respiratoire et la toux chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Trydonis peut réduire les exacerbations (poussées) des symptômes de la BPCO. La BPCO est une maladie grave, de longue durée, au cours de laquelle les voies respiratoires se bouchent et les alvéoles qui contiennent l'air dans les poumons sont endommagées, entraînant des difficultés à respirer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trydonis

N'utilisez jamais Trydonis

Si vous êtes allergique au dipropionate de béclométhasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou au glycopyrronium, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Trydonis est utilisé comme traitement de fond des maladies pulmonaires obstructives. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflement respiratoire.

Si vos difficultés respiratoires s'aggravent

Si votre essoufflement ou votre sifflement respiratoire s'aggrave juste après inhalation du médicament, arrêtez d'utiliser l'inhalateur Trydonis et utilisez votre inhalateur à action rapide (« traitement de secours ») sans attendre. Vous devez contacter votre médecin au plus vite. Ce dernier évaluera vos symptômes et pourra, si nécessaire, vous faire initier un traitement différent. Voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Si votre maladie pulmonaire s'aggrave

Si vos symptômes s'aggravent ou sont difficiles à contrôler (par exemple, si vous utilisez plus souvent votre inhalateur de « traitement de secours ») ou si votre inhalateur de « traitement de secours » n'améliore pas vos symptômes, consultez immédiatement votre médecin. Il est possible qu'il s'agisse d'une aggravation de votre maladie pulmonaire et votre médecin devra peut-être vous prescrire un traitement différent.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Trydonis :

- si vous avez un problème cardiaque, tel qu'une angine de poitrine (douleur cardiaque, douleur dans la poitrine), un infarctus du myocarde survenu récemment (crise cardiaque), une insuffisance cardiaque, un rétrécissement des artères coronaires qui entourent le cœur (coronaropathie), une maladie des valves cardiaques (valvulopathie) ou toute autre anomalie cardiaque, ou si vous avez une maladie appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (une anomalie du muscle cardiaque).
- si vous avez des troubles du rythme cardiaque, tels qu'une irrégularité de la fréquence cardiaque, un pouls rapide ou des palpitations, ou si les médecins vous ont indiqué que l'enregistrement de l'activité de votre cœur (ECG) était anormal.
- si vous présentez un rétrécissement des artères (artériosclérose), si votre tension artérielle est élevée ou si vous présentez un anévrisme (anomalie de la paroi d'un vaisseau sanguin).
- si vous avez une glande thyroïde hyperactive.
- si le taux de potassium dans votre sang est bas (hypokaliémie). L'utilisation de Trydonis en association avec certains autres médicaments contre la BPCO ou des médicaments tels que des diurétiques (médicaments permettant au corps d'éliminer de l'eau, pour traiter une maladie cardiaque ou une tension artérielle élevée) peut provoquer une brusque chute du taux de potassium dans le sang. Votre médecin pourra donc juger nécessaire de mesurer de temps en temps le taux de potassium dans votre sang.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous êtes diabétique. Les fortes doses de formotérol pourraient augmenter votre glycémie et des analyses sanguines supplémentaires pourraient donc être nécessaires afin de contrôler votre glycémie lorsque vous commencerez à utiliser ce médicament, et de temps à autre pendant le traitement.
- si vous avez un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale).
- si vous devez recevoir un anesthésique. Selon le type d'anesthésique utilisé, il pourrait être nécessaire d'arrêter l'utilisation de Trydonis 12 heures au moins avant l'anesthésie.

- si vous recevez ou avez déjà reçu un traitement contre la tuberculose (TB), ou si vous avez une infection thoracique.
- si vous présentez un problème oculaire appelé glaucome à angle fermé.
- si vous avez des difficultés à uriner.
- si vous avez une infection de la bouche ou de la gorge.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, informez-en votre médecin avant d'utiliser Trydonis. Si vous avez ou avez eu un quelconque problème médical ou des allergies ou si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir si vous pouvez utiliser Trydonis, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser l'inhalateur.

Si vous utilisez déjà Trydonis

Si vous utilisez Trydonis ou de fortes doses d'autres corticostéroïdes inhalés sur de longues périodes et que vous vous retrouvez dans une situation de stress (par exemple, si vous êtes transporté[e] à l'hôpital après un accident, en cas de blessure grave ou avant une opération), vous pourriez avoir besoin d'une plus forte dose de ce médicament. Dans ce cas, votre médecin devra peut-être augmenter la dose de vos corticostéroïdes pour faire face au stress et pourra vous les prescrire sous forme de comprimés ou d'injections.

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Trydonis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments similaires à Trydonis, utilisés pour traiter votre maladie des poumons.

Certains médicaments peuvent augmenter les effets de Trydonis et il est possible que votre médecin souhaite vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments (y compris certains médicaments pour traiter l'infection à VIH : ritonavir, cobicistat).

N'utilisez pas ce médicament avec un bêtabloquant (utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques tels que l'angine de poitrine ou pour réduire la pression sanguine) à moins que votre médecin n'ait choisi un bêtabloquant qui n'affecte pas la respiration. Les bêtabloquants (y compris les bêtabloquants en collyre) peuvent réduire les effets du formotérol ou l'empêcher totalement de fonctionner. À l'inverse, l'utilisation d'autres médicaments bêta-2-agonistes (qui fonctionnent de la même façon que le formotérol) pourrait augmenter les effets du formotérol.

L'utilisation de Trydonis en association avec :

- des médicaments utilisés pour traiter :
 - les anomalies du rythme cardiaque (quinidine, disopyramide, procaïnamide),
 - les réactions allergiques (antihistaminiques),
 - les symptômes de la dépression ou des troubles mentaux tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple, la phénelzine et l'isocarboxazide), des antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline et l'imipramine) ou des phénothiazines
 peut provoquer des modifications de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement de l'activité du cœur). Ces médicaments pourraient également augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque (arythmies ventriculaires).

- des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson (lévodopa), pour le traitement de l'activité insuffisante de la glande thyroïde (lévothyroxine), des médicaments contenant de l'ocytocine (qui provoque les contractions utérines) et de l'alcool peut augmenter le risque d'effets indésirables du formotérol sur le cœur.
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris les médicaments ayant des propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, utilisés pour traiter des troubles mentaux, peut provoquer une augmentation de la tension artérielle.
- des médicaments pour le traitement de maladies cardiaques (digoxine) peut provoquer une chute du taux de potassium dans le sang. Cela peut augmenter le risque de trouble du rythme cardiaque.
- d'autres médicaments utilisés pour traiter la BPCO (théophylline, aminophylline ou corticostéroïdes) et des diurétiques peut également provoquer une chute du taux de potassium.
- certains anesthésiques peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque.
- le disulfirame, un médicament utilisé chez les personnes souffrant d'alcoolisme, ou le métronidazole, un antibiotique pour le traitement des infections, peut provoquer des effets indésirables (par exemple, nausées, vomissements, maux d'estomac) en raison de la faible quantité d'alcool contenue dans Trydonis.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou que vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Vous devez utiliser Trydonis pendant la grossesse uniquement si votre médecin vous a indiqué de le faire. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Trydonis pendant le travail en raison des effets inhibiteurs du formotérol sur les contractions utérines.

Vous ne devez pas utiliser Trydonis pendant l'allaitement. Vous et votre médecin devrez prendre la décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de vous abstenir du traitement avec Trydonis en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant au regard du bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Trydonis ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Trydonis contient de l'éthanol

Trydonis contient 8,856 mg d'alcool (éthanol) dans chaque bouffée, ce qui équivaut à 17,712 mg par dose de deux bouffées. La quantité présente dans deux bouffées de ce médicament équivaut à moins de 1 mL de vin ou de bière. La petite quantité d'alcool dans ce médicament n'aura aucun effet notable.

3. Comment utiliser Trydonis

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de deux bouffées le matin et deux bouffées le soir.

Si vous avez le sentiment que le médicament n'est pas très efficace, parlez-en à votre médecin. Si vous avez utilisé auparavant un autre inhalateur contenant du dipropionate de béclométhasone, demandez conseil à votre médecin, car la dose efficace de dipropionate de béclométhasone contenue dans Trydonis pour le traitement de la BPCO peut être plus faible que celle de certains autres inhalateurs.

Voie d'administration

Trydonis doit être utilisé par voie inhalée.

Vous devez inhaler le médicament par la bouche ; il sera ainsi délivré directement dans les poumons.

Ce médicament est contenu dans un récipient pressurisé intégré dans un inhalateur en plastique muni d'un embout buccal.

Trydonis est disponible en trois tailles de récipient :

- un récipient contenant 60 bouffées
- un récipient contenant 120 bouffées
- un récipient contenant 180 bouffées

Si un récipient contenant 60 bouffées ou 120 bouffées vous a été prescrit

Un compteur de doses, au dos de l'inhalateur, vous indique le nombre de doses restantes. À chaque pression sur le récipient pressurisé, une bouffée du médicament est libérée et le compteur de doses décompte une dose. Veillez à ne pas faire tomber l'inhalateur, car cela pourrait provoquer un décompte sur le compteur de doses.

Si un récipient contenant 180 bouffées vous a été prescrit

Un indicateur, au dos de l'inhalateur, vous montre le nombre de doses restantes. À chaque pression sur le récipient pressurisé, une bouffée du médicament est libérée et l'indicateur de doses tourne légèrement. Le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. Veillez à ne pas faire tomber l'inhalateur, car cela pourrait provoquer un décompte sur l'indicateur de doses.

Test de l'inhalateur

Avant d'utiliser l'inhalateur pour la première fois, vous devez le tester comme indiqué ci-dessous afin de vérifier qu'il fonctionne correctement.

1. Selon la taille du récipient prescrit, vérifiez que le compteur de doses indique bien 61 ou 121, ou que l'indicateur de doses indique bien 180.
2. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal.
3. Tenez l'inhalateur à la verticale, avec l'embout buccal en bas.
4. Tournez l'embout buccal dans la direction opposée (pas vers vous) et appuyez fermement sur le récipient pressurisé afin de libérer une bouffée.
5. Contrôlez le compteur de doses ou l'indicateur de doses. Si vous testez l'inhalateur pour la première fois, le compteur de doses doit indiquer :

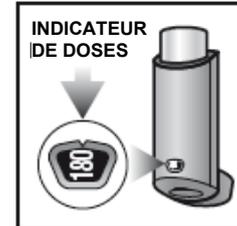
60
- si vous utilisez le récipient
contenant 60 bouffées



120
- si vous utilisez le récipient
contenant 120 bouffées



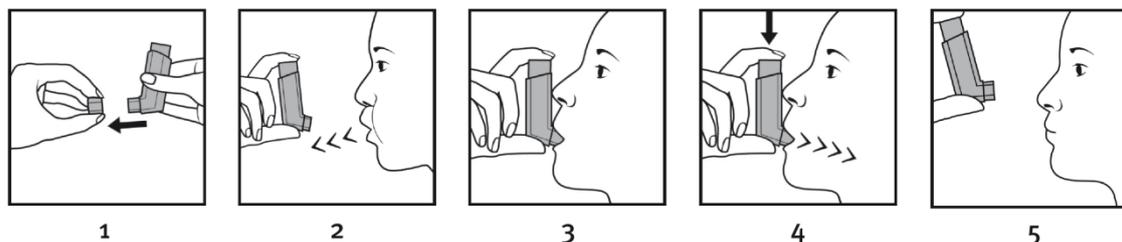
180
- si vous utilisez le récipient
contenant 180 bouffées



Comment utiliser l'inhalateur

Tenez-vous debout ou assis pendant l'inhalation.

IMPORTANT : les étapes 2 à 5 ne doivent pas être réalisées trop rapidement.



1. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal et vérifiez que l'embout buccal est propre et exempt de poussière et de salissures.
2. Expirez aussi lentement et profondément que possible, afin de vider vos poumons.
3. Tenez l'inhalateur à la verticale, embout buccal en bas, et placez l'embout buccal entre vos dents sans le mordre. Placez ensuite vos lèvres autour de l'embout buccal, en gardant la langue à plat en dessous.
4. Inspirez lentement et profondément par la bouche afin de remplir vos poumons d'air (ce qui devrait prendre environ 4-5 secondes). Juste après avoir commencé à inspirer, appuyez fermement sur le haut du récipient pressurisé afin de libérer une bouffée.
5. Retenez votre respiration aussi longtemps que possible et, pour finir, retirez l'inhalateur de votre bouche et expirez lentement. N'expirez pas à l'intérieur de l'inhalateur.
6. Vérifiez que le compteur de doses (60/120 bouffées) a bien décompté la bouffée ou que l'indicateur de doses (180 bouffées) a légèrement tourné.

Pour la deuxième bouffée, tenez l'inhalateur en position verticale pendant trente secondes environ, puis recommencez les étapes 2 à 5.

Si vous voyez de la « brume » sortir du haut de l'inhalateur ou des côtés de votre bouche, cela signifie que Trydonis n'arrivera pas comme il le doit dans vos poumons. Prenez une autre bouffée en suivant à nouveau les instructions à partir de l'étape 2.

Après utilisation, remettez le capuchon protecteur en place.

Afin de prévenir une infection fongique dans la bouche et la gorge, rincez-vous la bouche ou gargarisez-vous avec de l'eau sans l'avaler, ou brossez-vous les dents après chaque utilisation de l'inhalateur.

À quel moment renouveler son inhalateur

Vous devez faire remplacer votre inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses indique le nombre 20. N'utilisez plus l'inhalateur lorsque le compteur ou l'indicateur de doses est arrivé à 0, car le reste de médicament éventuellement présent dans l'inhalateur risque de ne pas être suffisant pour émettre une bouffée complète.

Si vous manquez de force, il peut être plus facile de tenir l'inhalateur des deux mains : placez vos deux index sur le haut de l'inhalateur et vos deux pouces en bas.

Si vous avez des difficultés à utiliser l'inhalateur tout en commençant à inspirer, vous pouvez utiliser la chambre d'inhalation AeroChamber Plus. Demandez plus d'informations à votre médecin ou pharmacien concernant ce dispositif.

Il est important que vous lisiez la notice fournie avec la chambre d'inhalation AeroChamber Plus et que vous suiviez soigneusement les instructions concernant l'utilisation et le nettoyage de la chambre d'inhalation AeroChamber Plus.

Nettoyage de l'inhalateur Trydonis

Vous devez nettoyer l'inhalateur une fois par semaine.

1. Vous ne devez pas sortir le récipient pressurisé de l'inhalateur et vous ne devez pas utiliser d'eau ni d'autres liquides pour nettoyer l'inhalateur.
2. Retirez le capuchon protecteur de l'embout buccal en tirant dessus.
3. Essuyez l'intérieur et l'extérieur de l'embout buccal et de l'inhalateur à l'aide d'un chiffon ou d'un mouchoir en papier propre et sec.
4. Remettez le capuchon en place sur l'embout buccal.

Si vous avez utilisé plus de Trydonis que vous n'auriez dû

Il est important que vous preniez votre dose en suivant les indications de votre médecin. Ne dépassez pas la dose prescrite sans en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Trydonis que vous n'auriez dû, certains des effets indésirables décrits dans la rubrique 4 sont susceptibles de survenir.

Prévenez votre médecin si vous avez utilisé plus de Trydonis que vous n'auriez dû et si vous présentez l'un de ces symptômes. Il est possible que votre médecin veuille vous faire faire des analyses sanguines.

Si vous oubliez d'utiliser Trydonis

Prenez votre dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée ; prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double.

Si vous arrêtez d'utiliser Trydonis

Il est important d'utiliser Trydonis tous les jours. N'arrêtez pas d'utiliser Trydonis et ne diminuez pas la dose, même si vous vous sentez mieux ou si vous n'avez pas de symptômes. Si vous souhaitez faire cela, parlez-en avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Juste après l'utilisation de Trydonis, il existe un risque d'aggravation de l'essoufflement et du sifflement respiratoire, ce que l'on appelle un bronchospasme paradoxal (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000). Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Trydonis et utiliser sans attendre votre « traitement de secours » par inhalateur à action rapide afin de traiter l'essoufflement et le sifflement respiratoire. Vous devez contacter votre médecin au plus vite.

Informez immédiatement votre médecin :

- si vous avez une réaction allergique telle qu'une allergie cutanée, de l'urticaire, des démangeaisons cutanées, une éruption cutanée (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100), des rougeurs sur la peau, un gonflement de la peau ou des muqueuses, en particulier au niveau des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- si vous ressentez des douleurs ou une gêne au niveau des yeux, une vision temporairement floue, des halos dans le champ de vision ou une coloration des images perçues associée à une rougeur des yeux. Il pourrait s'agir des signes d'une crise aiguë de glaucome à angle fermé (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Informez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant l'utilisation de Trydonis, car il pourrait s'agir des symptômes d'une infection pulmonaire (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre ou frissons
- augmentation de la production du mucus, changement de couleur du mucus
- augmentation de la toux ou des difficultés à respirer

Les effets indésirables éventuels sont présentés ci-dessous classés selon leur fréquence.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- mal de gorge
- nez qui coule ou nez bouché et éternuements
- infections fongiques de la bouche. En vous rinçant la bouche ou en vous gargarisant avec de l'eau et en vous brossant les dents juste après l'inhalation, vous pouvez contribuer à prévenir cet effet indésirable.
- enrouement
- maux de tête
- infection urinaire

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- grippe
- inflammation des sinus
- démangeaison, écoulement ou congestion nasal(e)
- infections fongiques de la gorge ou de l'œsophage
- mycoses vaginales
- impatiences
- tremblement
- sensations vertigineuses
- anomalie ou diminution du goût
- engourdissement
- inflammation de l'oreille
- battements de cœur irréguliers
- modifications de l'électrocardiogramme (enregistrement de l'activité du cœur)
- battements de cœur anormalement rapides et troubles du rythme cardiaque
- palpitations (sensation de battements cardiaques anormaux)
- rougeurs du visage
- augmentation de l'afflux sanguin dans certains tissus du corps
- crise d'asthme
- toux productive ou non
- irritation de la gorge
- saignements de nez
- rougeur de la gorge (pharynx)
- bouche sèche
- diarrhée
- difficultés à avaler
- nausées
- problèmes d'estomac
- inconfort digestif après les repas
- sensation de brûlure sur les lèvres
- caries dentaires
- éruption cutanée, urticaire, démangeaisons cutanées
- inflammation de la muqueuse de la bouche avec ou sans ulcères
- augmentation de la transpiration
- crampes et douleurs musculaires
- douleurs dans les bras ou les jambes
- douleurs dans les muscles, les os ou les articulations du thorax
- fatigue
- augmentation de la tension artérielle
- chute du taux de certains éléments contenus dans le sang : de certains globules blancs appelés granulocytes, du potassium ou du cortisol
- augmentation du taux de certains constituants du sang : du glucose, de la protéine C-réactive, du nombre de plaquettes, de l'insuline, des acides gras libres ou des corps cétoniques

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- infections thoraciques fongiques
- baisse d'appétit
- troubles du sommeil (sommeil insuffisant ou excessif)
- douleur thoracique oppressante
- sensation de battement cardiaque manquant ou de battements cardiaques supplémentaires, battements de cœur anormalement lents
- aggravation de l'asthme
- fuite de sang depuis un vaisseau sanguin vers les tissus environnants
- diminution de la tension artérielle
- faiblesse
- douleur à l'arrière de la bouche et dans la gorge
- inflammation de la gorge (pharynx)
- gorge sèche
- mictions douloureuses et fréquentes
- difficultés à uriner et douleur lors de l'émission d'urine
- inflammation des reins

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- diminution du nombre de certaines cellules sanguines appelées plaquettes
- sensation d'essoufflement
- gonflement des mains et des pieds
- retard de croissance chez les enfants et les adolescents

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- vision floue

L'utilisation de corticostéroïdes inhalés à haute dose sur une durée prolongée peut, dans de très rares cas, provoquer des effets sur le corps :

- problèmes de fonctionnement des glandes surrénales (freinage surrénalien)
- diminution de la densité minérale osseuse (fragilisation des os)
- opacification du cristallin dans les yeux (cataracte)

Trydonis ne contient pas de corticostéroïde inhalé à haute dose, mais votre médecin pourra juger nécessaire de mesurer le taux de cortisol dans votre sang de temps à autre.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir avec les corticostéroïdes inhalés à haute dose utilisés sur une durée prolongée, mais leur fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) à ce jour :

- dépression
- anxiété, nervosité, surexcitation ou irritabilité

Ces effets sont davantage susceptibles de se produire chez les enfants.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trydonis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.
Ne pas percer le récipient pressurisé.

Avant délivrance :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après délivrance (délivrance de ce médicament par votre pharmacien) :

Récipient pressurisé contenant 60 bouffées : Conserver l'inhalateur à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 2 mois.

Récipient pressurisé contenant 120 (en conditionnement unitaire ou multiple) et 180 bouffées : Conserver l'inhalateur à une température ne dépassant pas 25 °C pendant un maximum de 4 mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Trydonis

Les substances actives sont : dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol dihydraté et glycopyrronium.

Chaque dose délivrée (dose sortant de l'embout buccal) contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose émise (dose sortant de la valve) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Les autres composants sont : éthanol anhydre (voir rubrique 2), acide chlorhydrique, gaz propulseur : norflurane.

Ce médicament contient des gaz à effet de serre fluorés.

Chaque inhalateur de 60 bouffées contient 6,481 g de norflurane (HFC-134a) correspondant à 0,009 tonne équivalent CO₂ (potentiel de réchauffement global (PRG) = 1430).

Chaque inhalateur de 120 bouffées contient 10,37 g de norflurane (HFC-134a) correspondant à 0,015 tonne équivalent CO₂ (potentiel de réchauffement global (PRG) = 1430).

Chaque inhalateur de 180 bouffées contient 14,259 g de norflurane (HFC-134a) correspondant à 0,02 tonne équivalent CO₂ (potentiel de réchauffement global (PRG) = 1430).

Comment se présente Trydonis et contenu de l'emballage extérieur

Trydonis est une solution pour inhalation en flacon pressurisé.

Trydonis est fourni dans un récipient pressurisé (en aluminium) équipé d'une valve doseuse. Le récipient pressurisé est intégré dans un inhalateur en plastique. Ce dernier comporte un embout buccal fourni avec un capuchon protecteur en plastique et un compteur de doses (pour les récipients contenant 60 et 120 bouffées) ou un indicateur de doses (pour les récipients contenant 180 bouffées).

Chaque boîte contient un récipient pressurisé permettant de délivrer 60 bouffées, 120 bouffées ou 180 bouffées. Il existe également des conditionnements multiples contenant 240 bouffées (2 récipients

pressurisés permettant de délivrer 120 bouffées chacun) ou 360 bouffées (3 récipients pressurisés permettant de délivrer 120 bouffées chacun).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Trydonis 88 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes poudre pour inhalation dipropionate de béclométhasone/fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Trydonis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trydonis
3. Comment utiliser Trydonis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Trydonis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Trydonis et dans quels cas est-il utilisé

Trydonis est un médicament qui aide à respirer et qui contient trois substances actives :

- du dipropionate de béclométhasone,
- du fumarate de formotérol dihydraté et
- du glycopyrronium.

Le dipropionate de béclométhasone appartient à un groupe de médicaments appelés corticostéroïdes, dont l'action permet de réduire l'inflammation et l'irritation à l'intérieur de vos bronches.

Le formotérol et le glycopyrronium sont des médicaments appelés bronchodilatateurs de longue durée d'action. Ils exercent différentes actions qui provoquent une relaxation des muscles entourant les voies respiratoires, ce qui aide à ouvrir plus largement les voies respiratoires et vous permet de respirer plus facilement.

Le traitement régulier par ces trois substances actives aide à soulager et prévenir les symptômes tels que l'essoufflement, le sifflement respiratoire et la toux chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Trydonis peut réduire les exacerbations (poussées) des symptômes de la BPCO. La BPCO est une maladie grave, de longue durée, au cours de laquelle les voies respiratoires se bouchent et les alvéoles qui contiennent l'air dans les poumons sont endommagées, entraînant des difficultés à respirer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Trydonis

N'utilisez jamais Trydonis

Si vous êtes allergique au dipropionate de béclométhasone, au fumarate de formotérol dihydraté et/ou au glycopyrronium, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Trydonis est utilisé comme traitement de fond des maladies pulmonaires obstructives. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une crise soudaine d'essoufflement ou de sifflement respiratoire.

Si vos difficultés respiratoires s'aggravent

Si votre essoufflement ou votre sifflement respiratoire s'aggrave juste après inhalation du médicament, arrêtez d'utiliser l'inhalateur Trydonis et utilisez votre inhalateur à action rapide (« traitement de secours ») sans attendre. Vous devez contacter votre médecin au plus vite. Ce dernier évaluera vos symptômes et pourra, si nécessaire, vous faire initier un traitement différent. Voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ».

Si votre maladie pulmonaire s'aggrave

Si vos symptômes s'aggravent ou sont difficiles à contrôler (par exemple, si vous utilisez plus souvent votre inhalateur de « traitement de secours ») ou si votre inhalateur de « traitement de secours » n'améliore pas vos symptômes, consultez immédiatement votre médecin. Il est possible qu'il s'agisse d'une aggravation de votre maladie pulmonaire et votre médecin devra peut-être vous prescrire un traitement différent.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Trydonis :

- si vous avez un problème cardiaque, tel qu'une angine de poitrine (douleur cardiaque, douleur dans la poitrine), un infarctus du myocarde survenu récemment (crise cardiaque), une insuffisance cardiaque, un rétrécissement des artères coronaires qui entourent le cœur (coronaropathie), une maladie des valves cardiaques (valvulopathie) ou toute autre anomalie cardiaque, ou si vous avez une maladie appelée cardiomyopathie hypertrophique obstructive (une anomalie du muscle cardiaque).
- si vous avez des troubles du rythme cardiaque, tels qu'une irrégularité de la fréquence cardiaque, un pouls rapide ou des palpitations, ou si les médecins vous ont indiqué que l'enregistrement de l'activité de votre cœur (ECG) était anormal.
- si vous présentez un rétrécissement des artères (artériosclérose), si votre tension artérielle est élevée ou si vous présentez un anévrisme (anomalie de la paroi d'un vaisseau sanguin).
- si vous avez une glande thyroïde hyperactive.
- si le taux de potassium dans votre sang est bas (hypokaliémie). L'utilisation de Trydonis en association avec certains autres médicaments ayant une action sur le poumon ou des médicaments tels que des diurétiques (médicaments permettant au corps d'éliminer de l'eau, pour traiter une maladie cardiaque ou une tension artérielle élevée) peut provoquer une brusque chute du taux de potassium dans le sang. Votre médecin pourra donc juger nécessaire de mesurer de temps en temps le taux de potassium dans votre sang.
- si vous avez une maladie du foie ou des reins.
- si vous êtes diabétique. Les fortes doses de formotérol pourraient augmenter votre glycémie et des analyses sanguines supplémentaires pourraient donc être nécessaires afin de contrôler votre glycémie lorsque vous commencerez à utiliser ce médicament, et de temps à autre pendant le traitement.
- si vous avez un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale).
- si vous devez recevoir un anesthésique. Selon le type d'anesthésique utilisé, il pourrait être nécessaire d'arrêter l'utilisation de Trydonis 12 heures au moins avant l'anesthésie.

- si vous recevez ou avez déjà reçu un traitement contre la tuberculose (TB), ou si vous avez une infection thoracique.
- si vous présentez un problème oculaire appelé glaucome à angle fermé.
- si vous avez des difficultés à uriner.
- si vous avez une infection de la bouche ou de la gorge.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne, informez-en votre médecin avant d'utiliser Trydonis. Si vous avez ou avez eu un quelconque problème médical ou des allergies ou si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir si vous pouvez utiliser Trydonis, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser l'inhalateur.

Si vous utilisez déjà Trydonis

Si vous utilisez Trydonis ou de fortes doses d'autres corticostéroïdes inhalés sur de longues périodes et que vous vous retrouvez dans une situation de stress (par exemple, si vous êtes transporté[e] à l'hôpital après un accident, en cas de blessure grave ou avant une opération), vous pourriez avoir besoin d'une plus forte dose de ce médicament. Dans ce cas, votre médecin devra peut-être augmenter la dose de vos corticostéroïdes pour faire face au stress et pourra vous les prescrire sous forme de comprimés ou d'injections.

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et des adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Trydonis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments similaires à Trydonis, utilisés pour traiter votre maladie des poumons.

Certains médicaments peuvent augmenter les effets de Trydonis et il est possible que votre médecin souhaite vous surveiller attentivement si vous prenez ces médicaments (y compris certains médicaments pour traiter l'infection à VIH : ritonavir, cobicistat).

N'utilisez pas ce médicament avec un bêtabloquant (utilisé pour traiter certains problèmes cardiaques tels que l'angine de poitrine ou pour réduire la pression sanguine) à moins que votre médecin n'ait choisi un bêtabloquant qui n'affecte pas la respiration. Les bêtabloquants (y compris les bêtabloquants en collyre) peuvent réduire les effets du formotérol ou l'empêcher totalement de fonctionner. À l'inverse, l'utilisation d'autres médicaments bêta-2-agonistes (qui fonctionnent de la même façon que le formotérol) pourrait augmenter les effets du formotérol.

L'utilisation de Trydonis en association avec :

- des médicaments utilisés pour traiter :
 - les anomalies du rythme cardiaque (quinidine, disopyramide, procaïnamide),
 - les réactions allergiques (antihistaminiques),
 - les symptômes de la dépression ou des troubles mentaux tels que les inhibiteurs de la monoamine oxydase (par exemple, la phénelzine et l'isocarboxazide), des antidépresseurs tricycliques (par exemple, l'amitriptyline et l'imipramine) ou des phénothiazines peut provoquer des modifications de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement de l'activité du cœur). Ces médicaments pourraient également augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque (arythmies ventriculaires).

- des médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson (lévodopa), pour le traitement de l'activité insuffisante de la glande thyroïde (lévothyroxine), des médicaments contenant de l'ocytocine (qui provoque les contractions utérines) et de l'alcool peut augmenter le risque d'effets indésirables du formotérol sur le cœur.
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), y compris les médicaments ayant des propriétés similaires tels que la furazolidone et la procarbazine, utilisés pour traiter des troubles mentaux, peut provoquer une augmentation de la tension artérielle.
- des médicaments pour le traitement de maladies cardiaques (digoxine) peut provoquer une chute du taux de potassium dans le sang. Cela peut augmenter le risque de trouble du rythme cardiaque.
- d'autres médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires obstructives (théophylline, aminophylline ou corticostéroïdes) et les diurétiques peuvent également provoquer une chute du taux de potassium.
- certains anesthésiques peuvent augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Vous devez utiliser Trydonis pendant la grossesse uniquement si votre médecin vous a indiqué de le faire. Il est préférable d'éviter l'utilisation de Trydonis pendant le travail en raison des effets inhibiteurs du formotérol sur les contractions utérines.

Vous ne devez pas utiliser Trydonis pendant l'allaitement. Vous et votre médecin devrez prendre la décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de vous abstenir du traitement avec Trydonis en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant au regard du bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Trydonis ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Trydonis contient du lactose

Le lactose contient de petites quantités de protéines de lait, qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

3. Comment utiliser Trydonis

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de deux inhalations le matin et deux inhalations le soir.

Si vous avez le sentiment que le médicament n'est pas très efficace, parlez-en à votre médecin. Si vous avez utilisé auparavant un autre inhalateur contenant du dipropionate de béclométhasone, demandez conseil à votre médecin, car la dose efficace de dipropionate de béclométhasone contenue dans Trydonis pour le traitement de votre maladie pulmonaire obstructive peut être plus faible que celle de certains autres inhalateurs.

Voie d'administration

Trydonis doit être utilisé par voie inhalée.

Vous devez inhaler le médicament par la bouche ; il sera ainsi délivré directement dans les poumons.

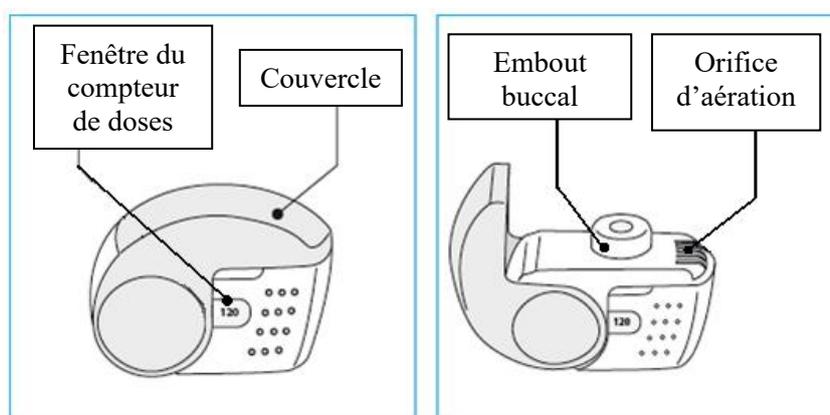
Instructions d'utilisation

Pour les informations concernant le contenu de l'emballage, voir la rubrique 6.

Si le contenu de l'emballage ne correspond pas à ce qui est décrit dans la rubrique 6, rappez l'inhalateur à la personne qui vous l'a délivré et demandez à en obtenir un nouveau.

- **Ne sortez pas** l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement.
- Utilisez votre inhalateur uniquement comme indiqué.
- Gardez le couvercle de l'inhalateur fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour prendre une dose.
- Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et sec.
- **N'essayez pas** de démonter votre inhalateur, pour une raison quelconque.

A. Principales caractéristiques de l'inhalateur

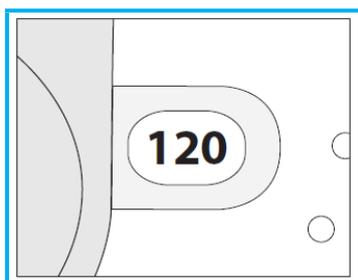


Trois étapes suffisent pour prendre une dose à l'aide de l'inhalateur : ouvrir, inhaler, fermer.

B. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur

- 1. Ouvrez le sachet et sortez l'inhalateur.**
 - **N'utilisez pas** l'inhalateur si le sachet est ouvert ou endommagé ; rappez-le au pharmacien qui vous l'a délivré et demandez à en obtenir un nouveau.
 - Utilisez l'étiquette présente sur la boîte pour noter la date d'ouverture du sachet.
- 2. Inspectez votre inhalateur.**
 - Si votre inhalateur semble être cassé ou endommagé, rappez-le au pharmacien qui vous l'a délivré et demandez à en obtenir un nouveau.

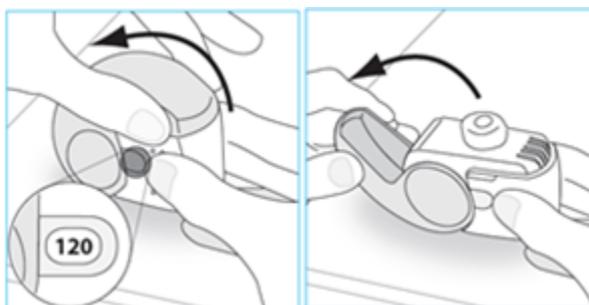
3. **Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si l'inhalateur est neuf, le nombre « 120 » doit apparaître dans la fenêtre du compteur de doses.**
- **N'utilisez pas** le nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à « 120 » ; rapportez-le au pharmacien qui vous l'a délivré et demandez à en obtenir un nouveau.



C. Comment utiliser l'inhalateur

C.1. Ouvrir

1. **Maintenez l'inhalateur fermement en position verticale.**
2. **Vérifiez le nombre de doses restantes : l'inhalateur n'est pas vide tant que le nombre affiché est compris entre « 1 » et « 120 ».**
 - Si la fenêtre du compteur de doses affiche « 0 », il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau.
3. **Ouvrez entièrement le couvercle.**



4. **Avant d'inhaler, expirez aussi profondément que vous le pouvez sans être gêné.**
 - **Ne soufflez pas** dans l'inhalateur.

C.2. Inhaler

Dans la mesure du possible, tenez-vous debout ou en position assise bien droit(e) pendant l'inhalation.

1. **Amenez l'inhalateur à votre bouche et placez les lèvres autour de l'embout buccal.**
 - Ne recouvrez pas l'orifice d'aération lorsque vous tenez l'inhalateur.
 - **N'inhalez pas** au travers de l'orifice d'aération.

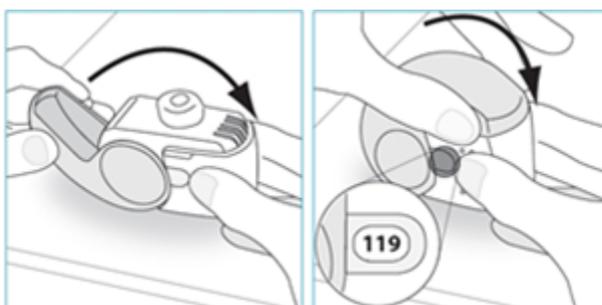
2. **Inspirez rapidement et profondément par la bouche.**
 - Vous pourriez peut-être sentir un goût lorsque vous inspirez la dose.
 - Il est possible que vous entendiez ou sentiez un déclic durant la prise de la dose.
 - **N'inspirer pas** par le nez.
 - **Ne retirez pas** l'inhalateur de vos lèvres pendant l'inhalation.



3. **Retirez l'inhalateur de votre bouche.**
 4. **Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné(e).**
 5. **Expirez lentement.**
 - **N'expirez pas** dans l'inhalateur.
- Si vous n'êtes pas sûr(e) d'avoir reçu correctement votre dose, demandez conseil à votre pharmacien ou votre médecin.

C.3. Fermer

1. **Replacez l'inhalateur en position verticale et refermez entièrement le couvercle.**
2. **Vérifiez que le compteur de doses indique bien une dose de moins.**



- Si vous n'êtes pas sûr(e) que le nombre indiqué sur le compteur de doses ait diminué de « 1 » après votre inhalation, attendez l'heure prévue pour la dose suivante et prenez-la normalement. Ne prenez pas de dose supplémentaire.
3. **Si vous devez prendre une dose supplémentaire, répétez les étapes C.1 à C.3.**

D. Nettoyage

- En principe, il n'est pas nécessaire de nettoyer l'inhalateur.
- En cas de besoin, vous pouvez nettoyer l'inhalateur après utilisation à l'aide d'un chiffon ou d'un mouchoir sec.
 - **N'utilisez pas** d'eau ou d'autre liquide pour nettoyer votre inhalateur. Il doit rester sec.

Si vous avez utilisé plus de Trydonis que vous n'auriez dû

Il est important que vous preniez votre dose en suivant les indications de votre médecin. Ne dépassez pas la dose prescrite sans en avoir parlé avec votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Trydonis que vous n'auriez dû, certains des effets indésirables décrits dans la rubrique 4 sont susceptibles de survenir.

Prévenez votre médecin si vous avez utilisé plus de Trydonis que vous n'auriez dû et si vous présentez l'un de ces symptômes. Il est possible que votre médecin veuille vous faire faire des analyses sanguines.

Si vous oubliez d'utiliser Trydonis

Prenez votre dose dès que vous vous apercevez de l'oubli. S'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée ; prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double.

Si vous arrêtez d'utiliser Trydonis

Il est important d'utiliser Trydonis tous les jours. N'arrêtez pas d'utiliser Trydonis et ne diminuez pas la dose, même si vous vous sentez mieux ou si vous n'avez pas de symptômes. Si vous souhaitez faire cela, parlez-en avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Juste après l'utilisation de Trydonis, il existe un risque d'aggravation de l'essoufflement et du sifflement respiratoire, ce que l'on appelle un bronchospasme paradoxal (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000). Si cela se produit, vous devez arrêter d'utiliser Trydonis et utiliser sans attendre votre « traitement de secours » par inhalateur à action rapide afin de traiter l'essoufflement et le sifflement respiratoire. Vous devez contacter votre médecin au plus vite.

Informez immédiatement votre médecin :

- si vous avez une réaction allergique telle qu'une allergie cutanée, de l'urticaire, des démangeaisons cutanées, une éruption cutanée (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100), des rougeurs sur la peau, un gonflement de la peau ou des muqueuses, en particulier au niveau des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).
- si vous ressentez des douleurs ou une gêne au niveau des yeux, une vision temporairement floue, des halos dans le champ de vision ou une coloration des images perçues associée à une rougeur des yeux. Il pourrait s'agir des signes d'une crise aiguë de glaucome à angle fermé (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000).

Informez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant l'utilisation de Trydonis, car il pourrait s'agir des symptômes d'une infection pulmonaire (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre ou frissons
- augmentation de la production du mucus, changement de couleur du mucus
- augmentation de la toux ou des difficultés à respirer

Les effets indésirables éventuels sont présentés ci-dessous classés selon leur fréquence.

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- mal de gorge
- nez qui coule ou nez bouché et éternuements
- infections fongiques de la bouche. En vous rinçant la bouche ou en vous gargarisant avec de l'eau et en vous brossant les dents juste après l'inhalation, vous pouvez contribuer à prévenir cet effet indésirable.
- enrouement
- maux de tête
- infection urinaire.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- grippe
- inflammation des sinus
- démangeaison, écoulement ou congestion nasal(e)
- infections fongiques de la gorge ou de l'œsophage
- mycoses vaginales
- impatiences
- tremblement
- sensations vertigineuses
- anomalie ou diminution du goût
- engourdissement
- inflammation de l'oreille
- battements de cœur irréguliers
- modifications de l'électrocardiogramme (enregistrement de l'activité du cœur)
- battements de cœur anormalement rapides et troubles du rythme cardiaque
- palpitations (sensation de battements cardiaques anormaux)
- rougeurs du visage
- augmentation de l'afflux sanguin dans certains tissus du corps
- crise d'asthme
- toux productive ou non
- irritation de la gorge
- saignements de nez
- rougeur de la gorge (pharynx)
- bouche sèche
- diarrhée
- difficultés à avaler
- nausées
- problèmes d'estomac
- inconfort digestif après les repas
- sensation de brûlure sur les lèvres
- caries dentaires
- éruption cutanée, urticaire, démangeaisons cutanées
- inflammation de la muqueuse de la bouche avec ou sans ulcères
- augmentation de la transpiration
- crampes et douleurs musculaires
- douleurs dans les bras ou les jambes
- douleurs dans les muscles, les os ou les articulations du thorax
- fatigue
- augmentation de la tension artérielle
- chute du taux de certains éléments contenus dans le sang : de certains globules blancs appelés granulocytes, du potassium ou du cortisol
- augmentation du taux de certains constituants du sang : du glucose, de la protéine C-réactive, du nombre de plaquettes, de l'insuline, des acides gras libres ou des corps cétoniques.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- infections thoraciques fongiques
- baisse d'appétit
- troubles du sommeil (sommeil insuffisant ou excessif)
- douleur thoracique oppressante
- sensation de battement cardiaque manquant ou de battements cardiaques supplémentaires, battements de cœur anormalement lents
- aggravation de l'asthme
- fuite de sang depuis un vaisseau sanguin vers les tissus environnants
- diminution de la tension artérielle
- faiblesse
- douleur à l'arrière de la bouche et dans la gorge
- inflammation de la gorge (pharynx)
- gorge sèche
- mictions douloureuses et fréquentes
- difficultés à uriner et douleur lors de l'émission d'urine
- inflammation des reins.

Très rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- diminution du nombre de certaines cellules sanguines appelées plaquettes
- sensation d'essoufflement
- gonflement des mains et des pieds
- retard de croissance chez les enfants et les adolescents.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- vision floue

L'utilisation de corticostéroïdes inhalés à haute dose sur une durée prolongée peut, dans de très rares cas, provoquer des effets sur le corps :

- problèmes de fonctionnement des glandes surrénales (freinage surrénalien)
- diminution de la densité minérale osseuse (fragilisation des os)
- opacification du cristallin dans les yeux (cataracte).

Trydonis ne contient pas de corticostéroïde inhalé à haute dose, mais votre médecin pourra juger nécessaire de mesurer le taux de cortisol dans votre sang de temps à autre.

Les effets indésirables suivants peuvent également survenir avec les corticostéroïdes inhalés à haute dose utilisés sur une durée prolongée, mais leur fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) à ce jour :

- dépression
- anxiété, nervosité, surexcitation ou irritabilité.

Ces effets sont davantage susceptibles de se produire chez les enfants.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Trydonis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver l'inhalateur dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et ne le sortir du sachet qu'immédiatement avant la première utilisation.

Après la première ouverture du sachet, le médicament doit être utilisé dans les 6 semaines et conservé dans un endroit sec. Utilisez l'étiquette autocollante présente sur l'emballage extérieur pour noter la date d'ouverture du sachet et collez cette étiquette sous l'inhalateur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Trydonis

Les substances actives sont : dipropionate de béclométhasone, fumarate de formotérol dihydraté et glycopyrronium.

Chaque dose délivrée (dose sortant de l'embout buccal) contient 88 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 9 microgrammes de glycopyrronium (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Chaque dose émise contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone, 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté et 10 microgrammes de glycopyrronium (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium).

Les autres composants sont : lactose monohydraté (voir rubrique 2) et stéarate de magnésium.

Comment se présente Trydonis et contenu de l'emballage extérieur

Trydonis est une poudre pour inhalation de couleur blanche ou presque blanche.

Il est fourni dans un inhalateur en plastique blanc appelé NEXThaler, muni d'un couvercle gris protégeant un embout buccal et d'un compteur d'inhalations. Chaque inhalateur est conditionné dans un sachet protecteur scellé.

Trydonis est fourni dans une boîte contenant un inhalateur ou dans des conditionnements multiples de deux ou trois inhalateurs contenant chacun 120 inhalations (soit 120, 240 ou 360 inhalations au total). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.