

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Trydonis 87 míkrogrömm/5 míkrogrömm/9 míkrogrömm innúðalyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver gefinn skammtur (skammtur sem kemur úr munnstykkinu) inniheldur 87 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati (*beclometasoni dipropionas*), 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum (*glycopyrronium*) (sem 11 míkrogrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Hver mældur skammtur (skammtur sem kemur úr lokanum) inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati (*beclometasoni dipropionas*), 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum (*glycopyrronium*) (sem 12,5 míkrogrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Hjálparefni með þekkta verkun

Trydonis inniheldur 8,856 mg af etanóli í hverjum afmældum skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innúðalyf, lausn (innúðalyf)

Litlaus eða gulleit lausn í vökvaformi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega langvinna lungnateppu (COPD) sem ekki tekst að meðhöndla á fullnægjandi hátt með blöndu af barkstera til innöndunar og langvirkum beta2-örva eða blöndu af langvirkum beta2-örva og langvirkum múskarín-blokka (um áhrif á stjórn einkenna og fyrirbyggjandi áhrif á versnun, sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er tveir innöndunarskammtar tvisvar á dag.

Hámarksskammtur er tveir innöndunarskammtar tvisvar á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá öldruðum (65 ára og eldri).

Skert nýrnastarfsemi

Nota má ráðlagðan skammt af Trydonis handa sjúklingum með vægt (gauklasiúnartíðni [GFR] ≥ 50 til < 80 ml/mín./1,73 m²) eða í meðallagi (GFR ≥ 30 til < 50 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi.

Aðeins skal íhuga notkun handa sjúklingum með alvarlega (GFR < 30 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m²) sem þurfa á skilun að halda,

einkum ef einnig er um verulegt þyngdartap að ræða, ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engar viðeigandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Trydonis hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sem flokkast sem Child-Pugh af flokki C) og nota skal lyfið með aðgát hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Trydonis á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára) við ábendingunni langvinnri lungnateppu (COPD).

Lyfjagjöf

Til innöndunar.

Til að tryggja rétta gjöf lyfsins skal læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður sýna sjúklingi hvernig nota skuli innöndunartækið á réttan hátt og viðkomandi skal einnig athuga reglulega hvort sjúklingur notar rétta innöndunartækni (sjá „*Notkunarleiðbeiningar*“ hér fyrir neðan). Ráðleggja skal sjúklingi að lesa fylgiseðilinn vandlega og fylgja notkunarleiðbeiningum eins og þær koma fyrir í fylgiseðlinum.

Lyfinu fylgir skammtateljari eða skammtavísir sem er að finna á bakhlið innöndunartækisins og sem sýnir hversu margir afmældir skammtar eru eftir. Þrýstiílát með 60 og 120 afmældum skömmtum losa þúst með lausninni í hvert skipti sem sjúklingurinn þrýstir á ílátið og teljarinn telur niður um einn. Þrýstiílát með 180 afmældum skömmtum losar þúst með lausninni í hvert skipti sem sjúklingurinn þrýstir á ílátið og vísirinn snýst örlítið; fjöldi þústa sem eftir eru er sýndur sem margfeldi af 20. Ráðleggja skal sjúklingnum að passa að missa ekki innöndunartækið þar sem það getur lækkað töluna á teljaranum.

Notkunarleiðbeiningar

Undirbúningur innöndunartækisins

Áður en innöndunartækið er notað í fyrsta skipti skal sjúklingurinn losa einn afmældan skammt út í loftið til þess að tryggja að innöndunartækið virki á réttan hátt (undirbúningur). Áður en þrýstiílát með 60, 120 eða 180 afmældum skömmtum er undirbúið á að standa 61, 121 eða 180 á teljaranum/vísinum, í þessari röð. Að undirbúningi loknum á að standa 60, 120 eða 180 á teljaranum/vísinum.

Notkun innöndunartækisins

Sjúklingurinn skal standa eða sitja uppréttur við innöndun úr innöndunartækinu. Fylgja skal skrefunum hér fyrir neðan.

MIKILVÆGT: Ekki á að framkvæma skref 2 til 5 of hratt:

1. Sjúklingurinn skal fjarlægja hlífðarlokið af munnstykkinu og ganga úr skugga um að munnstykkið sér hreint og laust við ryk og óhreinindi eða aðra aðskotahluti.
2. Sjúklingurinn skal anda hægt frá sér og eins djúpt og þægilegt er til þess að tæma lungun.
3. Sjúklingurinn skal halda innöndunartækinu lóðrétt þannig að meginhlutinn snúi upp og setja munnstykkið á milli tannanna án þess að bíta saman. Síðan skal setja varirnar utan um munnstykkið þannig að tungan liggi flöt undir því.
4. Um leið skal sjúklingurinn anda hægt og djúpt að sér þar til lungun eru full af lofti (þetta á að taka u.þ.b. 4-5 sekúndur). Strax og sjúklingurinn byrjar að anda að sér skal hann þrýsta þétt niður á efsta hluta þrýstiíllátsins til þess að losa eitt þúst.
5. Sjúklingurinn skal síðan halda niðri í sér andanum eins lengi og honum þykir þægilegt og fjarlægja svo innöndunartækið úr munnum og anda hægt frá sér. Sjúklingurinn skal ekki anda frá sér inn í innöndunartækið.
6. Sjúklingurinn skal síðan skoða skammtateljarann eða skammtavísinn til að tryggja að hann hafi hreyfst á viðeigandi hátt.

Til þess að anda að sér seinna þústinu skal sjúklingurinn halda innöndunartækinu í lóðréttri stöðu í u.þ.b. 30 sekúndur og endurtaka skref 2 til 6.

Ef úði birtist eftir innöndun, annaðhvort úr innöndunartækinu eða úr munnvikum, skal endurtaka ferlið frá skrefi 2.

Eftir notkun skal sjúklingurinn loka innöndunartækinu með munnstykklífífinni og skoða skammtateljarann eða skammtavísinn.

Að innöndun lokinni skal sjúklingurinn skola munninn eða gúlgra með vatni án þess að kyngja því, eða bursta tennurnar (sjá einnig kafla 4.4).

Hvenær á að taka nýtt innöndunartæki í notkun

Ráðleggja skal sjúklingnum að fá sér nýtt innöndunartæki þegar skammtateljarinn eða vísirinn sýnir töluna 20. Hann/hún skal hætta að nota innöndunartækið þegar teljarinn eða vísirinn sýnir 0 þar sem ekki er víst að nóg sé eftir af úðanum í tækinu til þess að veita fullan afmældan skammt.

Frekari leiðbeiningar fyrir tiltekna sjúklingahópa

Hugsanlega er auðveldara fyrir sjúklinga með lítinn mátt í höndum að halda innöndunartækinu með báðum höndum. Því skal koma vísifingrum fyrir efst á þrýstiilátinu og báðum þumlum neðst á innöndunartækinu.

Sjúklingum sem finnst erfitt að samhæfa það að úða afmældum skammti og að anda að sér geta notað AeroChamber Plus úðabelg sem búið er að hreinsa vel eins og lýst er í viðkomandi fylgiseðli. Læknirinn eða lyfjafræðingur ættu að ráðleggja þeim varðandi rétta notkun og umhirðu innöndunartækisins og belgsins og athuga tæknina sem notuð er til þess að tryggja að virka efnið til innöndunar komist á réttan hátt í lungun. Þetta fer þannig fram að sjúklingar nota AeroChamber Plus með því að anda einu sinni hægt og djúpt að sér gegnum belginn án þess að gera hlé milli afmældrar skömmtunar og innöndunar. Annars geta sjúklingar einfaldlega andað inn og út (gegnum munninn) eftir að afmældi skammturinn er gefinn til þess að fá lyfið, samkvæmt leiðbeiningum í fylgiseðli með belgnum (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2).

Þríf

Við regluleg þríf á innöndunartækinu skulu sjúklingar fjarlægja lokið af munnstykkinu vikulega og þurrka munnstykkið að utan og innan með þurrum klút. Þeir skulu ekki fjarlægja þrýstiilátið af skammtaranum og ekki skal nota vatn eða aðra vökva til þess að þrífa munnstykkið.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki ætlað til bráðrar notkunar

Lyfið er ekki ætlað til meðferðar við bráðum berkjukrampaköstum eða til að meðhöndla bráða versnun sjúkdóms (þ.e. sem neyðarmeðferð).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um tafarlaus ofnæmisviðbrögð eftir gjöf. Ef vart verður við merki sem gefa til kynna ofnæmisviðbrögð, einkum ofnæmisbjúg (þar með talið erfiðleika í tengslum við öndun eða kyngingu, þrota í tungu, vörum og andliti), ofsakláða eða húðútbrot, skal hætta meðferð tafarlaust og hefja aðra meðferð.

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa getur komið fram ásamt tafarlausri aukningu á mási og mæði eftir skömmtnun. Þetta skal meðhöndla tafarlaust með hraðvirku berkjuvíkkandi lyfi til innöndunar (lyf til að slá á einkennin). Hætta skal meðferð tafarlaust, meta sjúklinginn og hefja aðra meðferð ef á þarf að halda.

Versnun sjúkdómsins

Ráðlagt er að stöðva ekki skyndilega meðferð. Ef sjúklingum finnst meðferðin ekki bera árangur skulu þeir halda áfram meðferð en leita til læknis. Aukin notkun berkjuvíkkandi lyfja til að slá á einkennin gefur til kynna að undirliggjandi sjúkdómur hafi versnað og kallar á endurmat meðferðarinnar. Skyndileg eða stigvaxandi versnun einkenna getur verið lífshættuleg og sjúklingur ætti að gangast undir tafarlaust læknismat.

Áhrif á hjarta og æðar

Þar sem langvirkir beta2-örvar og langvirkir múskarín-blokkar eru til staðar, skal nota Trydonis með varúð hjá sjúklingum með sláttarglöp í hjarta, einkum þriðju gráðu gáttasleglarof og hraðsláttarglöp (hraðan og/eða óreglulegan hjartslátt, þ.m.t. gáttatif), sjálfvakta neðanósæðarþröng, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu, alvarlegan hjartasjúkdóm (einkum brátt hjartadrep, blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartabilun), teppusjúkdóma í æðum (einkum slagæðakölkun), slagæðaháþrýsting og slagæðargúlp.

Einnig skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með staðfesta eða grunaða lengingu QTc bils (QTc > 450 millisekúndur hjá körlum, eða > 470 millisekúndur hjá konum), hvort sem slíkt er meðfætt eða af völdum lyfja. Sjúklingar sem greindust með þá hjarta- og æðasjúkdóma sem hér er lýst voru ekki hafðir með í klínískum rannsóknum á Trydonis.

Ef framkvæma á svæfingu með halógenuðum svæfingarlyfjum skal tryggja að Trydonis sé ekki gefið a.m.k. 12 klst. áður en svæfing er hafin þar sem hætta er á sláttarglöpum í hjarta.

Einnig þarf að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með skjaldvakaeytrun, sykursýki, krómfiklaæxli og ómeðhöndlaðan kalíumskort.

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Aukin tíðni lungnabólgu, þar á meðal lungnabólgu sem krefst innlagnar á sjúkrahús, hefur sést hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með stækkanði steraskammti en það hefur ekki verið sýnt fram á það með sannfærandi hætti í öllum rannsóknum.

Engar afgerandi klínískar vísbendingar liggja fyrir um að munur sé innan sama lyfjaflokks barkstera til innöndunar hvað varðar umfang hættunnar á lungnabólgu.

Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga geta líkst einkennum versnun langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hækkaður aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) og alvarleg langvinn lungnateppa.

Altæk verkun barkstera

Vart getur orðið við altækar verkanir með hvaða barksterum til innöndunar sem er, einkum ef þeim er ávísað í stórum skömmtnum í langan tíma. Daglegur skammtur af Trydonis samsvarar meðalskammti barkstera til innöndunar; en ólíkleggra er að slíkar verkanir komi fram heldur en ef um er að ræða barkstera til inntöku. Mögulegar altækar verkanir eru meðal annars: Cushings-heilkenni, Cushing-lík

einkenni, nýrnahettubæling, vaxtarseinkun, minnkuð beinþéttni og mjög sjaldan ýmis geðræn áhrif og áhrif á hegðun, svo sem skynhreyfiofyrirbætur, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni (einkum hjá börnum). Því er mikilvægt að meta ástand sjúklings með reglulegu millibili.

Trydonis skal gefa með varúð hjá sjúklingum með virka eða dulda berkla og hjá sjúklingum með sveppa- og veirusýkingar í öndunarvegum.

Blóðkalíumlækkun

Blóðkalíumlækkun sem hugsanlega alvarleg getur stafað af meðferð með beta2-örva. Þetta getur valdið aukaverkunum í hjarta og æðum. Einkum skal gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm þar sem áhrifin geta magnast vegna súrefnisskorts. Blóðkalíumlækkun getur einnig magnast af samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta örvað blóðkalíumlækkun, svo sem xantín afleiðum, sterum og þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.5).

Einnig er mælt með að gæta varúðar þegar fleiri en eitt berkjuvíkkandi lyf til að slá á einkennin eru notuð. Mælt er með því að hafa eftirlit með kalíumgildum í sermi í slíkum tilvikum.

Blóðsykurshækkun

Innöndun formóteróls getur valdið hækkuðum glúkósagildum í blóði. Því skal hafa eftirlit með glúkósa í blóðinu meðan á meðferð stendur samkvæmt settum viðmiðunarreglum varðandi sjúklinga með sykursýki.

Andkólnvirk áhrif

Glykópýrróníum skal nota með varúð hjá sjúklingum með þrönghornsgláku, stækkun á blöðruhálskirtli eða þvagteppu. Upplýsa skal sjúklinga um merki og einkenni bráðrar þrönghornsgláku og um að hætta þurfi notkun Trydonis og hafa tafarlaust samband við lækinn ef einhver þessara merkja eða einkenna koma fram.

Að auki er ekki mælt með samhliða gjöf til langtíma með öðrum lyfjum sem innihalda andkólnvirk lyf vegna andkólnvirkra áhrifa glykópýrróníums (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda og einkum ef um verulegt þyngdartap er að ræða, skal aðeins nota Trydonis ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með þessum sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi skal aðeins nota Trydonis ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með þessum sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Forvörn gegn sýkingum í munni og koki

Til þess að draga úr hættu á hvítsveppasýkingum í munni og koki skal ráðleggja sjúklingum að skola munninn eða gúlgra með vatni án þess að kyngja því, eða bursta tennurnar eftir innöndun á ávísuðum skammti.

Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláku eða sjaldgæfa sjúkdóma á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Etanólinnihald

Lyfið inniheldur 8,856 mg af etanóli í hverjum afmældum skammti, sem samsvarar 17,712 mg í hverjum skammti í tveimur afmældum skömmtum. Fræðilegur möguleiki er á milliverkun hjá mjög viðkvæmum sjúklingum sem taka dísulífram eða metrónidasól.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Þar sem glýkópýrróníum hverfur að mestu leyti brott um nýru getur hugsanlega átt sér stað milliverkun sem hafa áhrif á útskilnaðarhættu um nýru (sjá kafla 5.2). Áhrif hemlunar á flutning lífrænna katjóna (þar sem címetidín var notað sem prófunarhemill fyrir OCT2 og MATE1 flutningsferjur) í nýrum á dreifingu og brotthvarf glýkópýrróníums til innöndunar leiddu í ljós takmarkaða aukningu á altækri heildarútsetningu þess (AUC_{0-t}) sem nam 16% og örlitla minnkun á úthreinsun um nýru sem nam 20% vegna samhliða gjafar með címetidíni.

Beklómetasón er síður háð CYP3A umbrotum en sumir aðrir barksterar og almennar milliverkanir eru ólíklegar; hins vegar er ekki hægt að útiloka möguleika á altækum verkunum við samhliða notkun öflugra CYP3A hemla (t.d. ritónavír, kóbisistat) og því er ráðlagt að gæta varúðar og hafa viðeigandi eftirlit með notkun slíkra lyfja.

Lyfhrifamilliverkanir

Í tengslum við formóteról

Forðast skal notkun betablokka, sem ekki hafa sértæk áhrif á hjartað (þ.m.t. augndropar), hjá sjúklingum sem taka formóteról til innöndunar. Ef nauðsynlegt er að gefa þá mun draga úr áhrifum formóteróls eða þau munu hverfa alveg.

Samhliða notkun annarra beta-adrenvirkra lyfja getur hugsanlega valdið viðbótaráhrifum; því þarf að gæta varúðar þegar öðrum beta-adrenvirkum lyfjum er ávísað samhliða formóteróli.

Samhliða meðferð með kínidíni, dísópyramíði, prókaínamíði, andhistamínum, MAO-hemlum, þríhringlaga þunglyndislyfjum og fenótíasínum getur lengt QT bil og aukið hættu á sleglasláttarglöpum. Auk þess geta L-dópa, L-þýroxín, oxýtósín og alkóhól skert þol hjartans gagnvart beta2-adrenvirkum lyfjum.

Samhliða meðferð með MAO-hemlum, þ.m.t. lyfjum með svipaða eiginleika á borð við fúrasólídón og prókarbasín, getur valdið háþrýstingsviðbrögðum.

Aukin hættu er á sláttarglöpum hjá sjúklingum sem fá svæfingu samhliða með halógenuðum vetniskolefnum.

Samhliða meðferð með xantín afleiðum, sterum eða þvagræsilyfjum getur magnað hugsanlegan blóðkalíumlækkun af völdum beta2-örva (sjá kafla 4.4). Blóðkalíumlækkun getur aukið hættu á sláttarglöpum hjá sjúklingum sem fá meðferð með digitalis glýkósíðum.

Í tengslum við glýkópýrróníum

Samhliða gjöf Trydonis til langtíma með öðrum lyfjum sem innihalda andkólínvirk lyf hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með henni (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Engin reynsla eða vísbendingar liggja fyrir um vandamál tengd öryggi við notkun norflúran drífefnisins (HFA134a) á meðgöngu eða við brjóstgjöf hjá mönnum. Hins vegar sýndu rannsóknir á

áhrifum HFA134a á æxlunargetu og þroska fóstura og fósturvísu hjá dýrum engar marktækar aukaverkanir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Trydonis á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þekkt er að sykurstera valda áhrifum snemma á meðgöngu og að beta2-adrenvirk lyf á borð við formóteról hafa legslakandi áhrif. Til öryggis ætti því að forðast notkun Trydonis á meðgöngu og við fæðingu.

Aðeins skal nota Trydonis á meðgöngu ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Fylgjast skal með ungbörnum og nýburum mæðra sem fá stóra skammta hvað varðar bælingu á nýrnahettum.

Brjóstagjöf

Engar marktækar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Trydonis við brjóstagjöf hjá mönnum.

Sykurstera skiljast út í brjóstamjólk. Rétt er að gera ráð fyrir að beklómetason díprópíónat og umbrotsefni þess skiljist einnig út í brjóstamjólk.

Ekki er þekkt hvort formóteról eða glýkópýrróníum (þar með talin umbrotsefni þeirra) skiljast út í brjóstamjólk en þau hafa greinst í mjólk hjá mjólkandi dýrum. Andkólínsvirk lyf á borð við glýkópýrróníum gætu bælt mjólkurgjöf.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Trydonis.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með Trydonis með tilliti til öryggis varðandi frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Trydonis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eða astma voru, í þessari röð: raddtruflun (0,3% og 1,5%) og hvítsveppasýking í munni (0,8% og 0,3%), sem tengjast venjulega barksterum til innöndunar; vöðvakippir (0,4% og 0,2%), sem rekja má til langvirka beta2-örvans og þurrkur í munni (0,4% og 0,5%), sem eru dæmigerð andkólínvirk áhrif.

Hjá astmasjúklingum koma aukaverkanir oft fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og koma sjaldnar fram við lengri tíma notkun (eftir 6 mánaða meðferð).

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Aukaverkanir í tengslum við beklómetason díprópíónat/formóteról fúmarat díhýdrat/glýkópýrróníum sem komu fram í klínískum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu sem og aukaverkanir í tengslum við markaðssettu stöku innihaldsefnin má finna hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni.

Tíðnin er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga (hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu), kokbólga, hvítsveppasýking í munni, þvagrásarsýking ¹ , nefkoksbólga ¹	Algengar
	Inflúensa ¹ , sveppasýking í munni, sveppasýking í munni og koki, sveppasýking í vélinda ¹ , (munni)kokbólga af völdum sveppa, skútabólga ¹ , nefslímubólga ¹ , maga- og garnabólga ¹ , hvítsveppasýking í kynfærum kvenna ¹	Sjaldgæfar
	Sýking í neðri hluta öndunarvega (sveppasýking)	Mjög sjaldgæfar
	Kyrningafæð ¹	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð ¹	Koma örsjaldan fyrir
	Ofnæmishúðbólga ¹	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð, svo sem roði og bjúgur í vörum, andliti, augum og koki	Mjög sjaldgæfar
	Bæling nýrnahetta ¹	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun	Sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Órói ¹	Sjaldgæfar
	Skynhreyfiofyrirbætur ¹ , svefnraskanir ¹ , kvíði, þunglyndi ¹ , árásgirni ¹ , breytt hegðun (einkum hjá börnum) ¹	Tíðni ekki þekkt
	Svefnleysi	Mjög sjaldgæfar
	Höfuðverkur	Algengar
Taugakerfi	Skjálfti, sundl, bragðtruflun ¹ , skert snertiskyn ¹	Sjaldgæfar
	Svefnsækni	Mjög sjaldgæfar
	Þokusýn (sjá einnig kafla 4.4)	Tíðni ekki þekkt
Augu	Gláka ¹ , drer ¹	Koma örsjaldan fyrir
	Eyru og vöndarhús	Sjaldgæfar
Hjarta	Gáttatif, QT lenging á hjartalínuriti, hraðtaktur, hraðsláttarglöp ¹ , hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
	Hjartaöng (stöðug ¹ og óstöðug), aukaslög (frá sleglum ¹ og ofanslegla), gáttasleglataktur, skútahægsláttur	Mjög sjaldgæfar
	Blóðsókn ¹ , roðapot ¹ , háþrýstingur	Sjaldgæfar
Æðar	Blóð utan æðar	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Raddtruflun	Algengar
	Astmakast (asthmatic crisis) ¹ , hósti, hósti með uppgangi ¹ , erting í hálsi, blóðnasir ¹ , roði í koki	Sjaldgæfar
	Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa ¹ , versnun astma, verkir í munni og hálsi, bólga í koki, þurrkur í hálsi	Mjög sjaldgæfar
	Mæði ¹	Koma örsjaldan fyrir
Meltingarfæri	Niðurgangur ¹ , þurrkur í munni, kyngingarörðugleikar ¹ , ógleði, meltingarónot ¹ , sviði í vörum ¹ , tannskemmdir ¹ , munnbólga (munnangur)	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot ¹ , ofsakláði, kláði, óhófleg svitamyndun ¹	Sjaldgæfar
	Ofsabjúgur ¹	Mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakippir, vöðvaverkir, verkir í útlimum ¹ , stoðkerfisverkur fyrir brjósti ¹	Sjaldgæfar
	Vaxtarseinkun ¹	Koma örsjaldan fyrir
Nýru og þvaggfæri	Sársaukafull þvagliát, þvagteppa, nýrnabólga ¹	Mjög sjaldgæfar

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ¹	Sjaldgæfar
	Þróttleysi	Mjög sjaldgæfar
	Útlimabjúgur ¹	Koma örsjaldan fyrir
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað CRP ¹ , blóðflagnafjölgun ¹ , hækkaðar fríar fitusýrur ¹ , insúlínhækkun í blóði ¹ , fjölgun ketóna í blóði ¹ , lækkað kortísól ¹	Sjaldgæfar
	Hækkaður blóðþrýstingur ¹ , lækkaður blóðþrýstingur ¹	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð beinþéttni ¹	Koma örsjaldan fyrir

¹ Aukaverkanir sem greint var frá í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir a.m.k. eitt af stöku innihaldsefnunum en komu ekki fram sem aukaverkanir í klínísku þróunaráætluninni fyrir Trydonis

Meðal þeirra aukaverkana sem komið hafa fram tengjast eftirfarandi aukaverkanir almennt viðkomandi innihaldsefnum:

Beklómetason díprópiónat

Lungnabólga, sveppasýking í munni, sveppasýking í neðri hluta öndunarvega, raddtruflun, erting í hálsi, blóðsykurshækkun, geðraskanir, lækkað kortísól, þokusýn.

Formóteról

Blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, skjálfti, hjartsláttarónot, vöðvakippir, QT lenging á hjartalínuriti, hækkaður blóðþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur, gáttatif, hraðtaktur, hraðsláttarglöp, hjartaöng (stöðug og óstöðug), aukaslög frá sleglum, gáttasleglataktur.

Glýkópýrróníum

Gláka, gáttatif, hraðtaktur, hjartsláttarónot, þurrkur í munni, tannskemmdir, sársaukafull þvaglát, þvagteppa, þvagrásarsýking.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun af Trydonis getur valdið merkjum og einkennum sem stafa af lyfjafræðilegri virkni tiltekinna innihaldsefna, m.a. þeim sem koma fram við ofskömmtnun af öðrum beta2-örvum eða andkólínvirkum lyfjum og sem samræmast áhrifum þekktra lyfja úr flokki barkstera til innöndunar (sjá kafla 4.4). Ef ofskömmtnun á sér stað skal meðhöndla einkenni sjúklings með stuðningsmeðferð og veita viðeigandi eftirlit eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með andkólínvirkum lyfjum, þ.m.t. þriggja lyfja blanda með barksterum. ATC-flokkur: R03AL09.

Verkunarháttur og lyfhrif

Trydonis inniheldur beklómetason díprópíónat, formóteról og glýkópýrróníum (BDP/FF/G) í formi lausnar sem myndar ofurfingerðar úðaagnir með loftaflfræðilegt massamiðgildisþvermál (MMAD) sem er að meðaltali 1,1 míkrometrar og samhliða ákomu innihaldsefnanna þriggja. Úðaagnirnar úr Trydonis eru að jafnaði miklu minni en agnirnar úr þeim lyfjaformum sem mynda ekki ofurfingerðan úða. Þetta veitir öflugri áhrif beklómetason díprópíónats heldur en ef um er að ræða lyfjaform án dreifingar ofurfingerðra agna (100 míkrogrömm af ofurfingerðu beklómetason díprópíónati í Trydonis jafngilda 250 míkrogrömmum af beklómetason díprópíónati í lyfjaformi án ofurfingerðra agna).

Beklómetason díprópíónat

Beklómetason díprópíónat gefið til innöndunar í ráðlögðum skömmtum hefur bólgueyðandi áhrif sykurstera í lungum. Sykursterar eru mikið notaðir til bælingar á bólgu í langvinnum bólgusjúkdómum í öndunarvegi. Verkun þeirra er miðlað með bindingu við sykursterarviðtaka í umfryminu sem leiðir til aukinnar umritunar á genum sem kóða fyrir bólgueyðandi prótein.

Formóteról

Formóteról er sértækur beta2-adrenvirkur örvi sem slakar á sléttvöðva í berkjum hjá sjúklingum með afturkræfa teppu í öndunarvegum. Berkjuvíkkandi áhrifin koma fljótt fram, innan 1-3 mínútna eftir innöndun, og standa í 12 klst. eftir stakan skammt.

Glýkópýrróníum

Glýkópýrróníum er langvirkur múskarín viðtakahemill (andkólinvirkur), með mikla sækni, sem notaður er til innöndunar sem berkjuvíkkandi meðferð. Glýkópýrróníum verkar með því að hindra berkjuþrengjandi verkun asetýlkólíns í sléttum vöðvafrumum í öndunarvegi og víkkar þannig öndunarvegina. Glýkópýrróníum brómið er múskarín viðtakahemill með mikla sækni og meira en 4-falda sértækni hvað varðar M3 viðtaka manna fram yfir M2 viðtaka manna eins og sýnt hefur verið fram á.

Verkun og öryggi

III. stigs klínísk þróunaráætlun varðandi langvinna lungnateppu var framkvæmd með BDP/FF/G 87/5/9 og fól í sér tvær 52 vikna rannsóknir með virkum samanburði. Í TRILOGY rannsókninni var BDP/FF/G borið saman við fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli sem nam 100/6 míkrogrömmum í tveimur innöndunarskömmtum tvisvar á dag (1.368 slembiraðaðir sjúklingar). Í TRINITY rannsókninni var BDP/FF/G borið saman við tíótrópíum 18 míkrogramma innöndunarduft, hart hylki, með einni innöndun einu sinni á dag; að auki voru áhrifin borin saman við þríþætta samsetningu sem útbúin var með fastri samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli sem nam 100/6 míkrogrömmum (samsvarar gefnum skammti sem nemur 84,6/5,0 míkrogrömmum) í tveimur innöndunarskömmtum tvisvar á dag ásamt tíótrópíum 18 míkrogramma innöndunardufti, hörðu hylki, með einni innöndun einu sinni á dag (2.691 slembiraðaðir sjúklingar). Báðar rannsóknir voru framkvæmdar á sjúklingum með klíníska greiningu á langvinnri lungnateppu og með alvarlega eða mjög alvarlega takmörkun á loftflæði (FEV₁ undir 50% af áætluðu gildi), auk þess að vera með einkenni sem voru metin sem stig 10 eða hærri á matsprófi fyrir langvinna lungnateppu (CAT, *COPD Assessment Test*) og langvinn lungnateppa varð að hafa versnað a.m.k. einu sinni árið áður. Í rannsókninni tóku þátt um 20% sjúklinga sem notuðu AeroChamber Plus úðabelg.

Að auki voru tvær IIIb. stigs rannsóknir framkvæmdar til þess að styðja klíníska verkun og öryggi hvað varðar BDP/FF/G. TRISTAR var 26 vikna opin rannsókn með virkum samanburði þar sem BDP/FF/G var borið saman við lyf sem var blandað á staðnum og búið til úr fastri blöndu af flútikasón/vílanteról 92/22 míkrogramma innöndunardufti til innöndunar einu sinni á dag og tíótrópíum 18 míkrogramma innöndunardufti, hörðu hylki til innöndunar einu sinni á dag (1.157 slembiraðaðir sjúklingar). TRIBUTE var 52 vikna rannsókn með virkum samanburði þar sem BDP/FF/G var borið saman við fasta samsetningu af indackateról/glýkópýrróníum 85/43 míkrogramma innöndunarduft, hart hylki til innöndunar einu sinni á dag (1.532 slembiraðaðir sjúklingar). Báðar rannsóknir voru framkvæmdar á svipuðu þýði sjúklinga með langvinna lungnateppu og í TRILOGY og TRINITY rannsóknunum.

Dregið úr versnun langvinnrar lungnateppu

Samanbórið við fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli dró BDP/FF/G úr tíðni í meðallagi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar á 52 vikna tímabili sem nam 23% (tíðni: 0,41 samanbórið við 0,53 tilfelli á sjúkling/ár; $p = 0,005$). Samanbórið við tíótrópíum dró BDP/FF/G úr tíðni í meðallagi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar á 52 vikna tímabili sem nam 20% (tíðni: 0,46 samanbórið við 0,57 tilfelli á sjúkling/ár; $p = 0,003$). Samanbórið við fasta samsetningu af indakateróli og glýkópyrróníum dró BDP/FF/G úr tíðni í meðallagi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar á 52 vikna tímabili sem nam 15% (tíðni: 0,50 samanbórið við 0,59 tilfelli á sjúkling/ár; $p = 0,043$). Samanbórið við tíótrópíum dró BDP/FF/G einnig úr tíðni alvarlegrar versnunar (þ.e. ekki í meðallagi alvarlegrar versnunar) sem nam 32% (tíðni: 0,067 samanbórið við 0,098 tilfelli á sjúkling/ár; $p = 0,017$). Ekki varð vart við neinn mun þegar BDP/FF/G var borið saman við þríþættu samsetninguna sem búin var til úr fastri samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli auk tíótrópíums (tíðni í meðallagi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar: 0,46 samanbórið við 0,45 tilfelli á sjúkling/ár).

Samanbórið við bæði fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli og við tíótrópíum lengdi BDP/FF/G auk þess verulega tímann fram að fyrstu versnun (áhættuhlutfall 0,80 og 0,84 í þessari röð; $p = 0,020$ og $0,015$ í þessari röð), en ekki varð vart við neinn mun á BDP/FF/G og þríþættu samsetningunni sem búin var til úr fastri samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli auk tíótrópíums (áhættuhlutfall 1,06).

Áhrif á starfsemi lungna

FEV₁ gildi fyrir skömmtnun

Samanbórið við fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli bætti BDP/FF/G FEV₁ gildi fyrir skömmtnun sem nam 81 ml eftir 26 vikna meðferð og sem nam 63 ml eftir 52 vikna meðferð. Samanbórið við tíótrópíum bætti BDP/FF/G FEV₁ gildi fyrir skömmtnun sem nam 51 ml eftir 26 vikna meðferð og sem nam 61 ml eftir 52 vikna meðferð. Þessar framfarir voru tölfræðilega marktækar ($p < 0,001$). Samanbórið við fasta samsetningu með indakateróli og glýkópyrróníum bætti BDP/FF/G meðalgildi FEV₁ fyrir skömmtnun á 52 vikna tímabili um 22 ml ($p = 0,018$). Svipuð framför kom fram í viku 26 og 52 en hafði ekki tölfræðilega þýðingu.

Ekki varð vart við neinn mun þegar BDP/FF/G var borið saman við þríþættu samsetninguna sem búin var til úr fastri samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli auk tíótrópíums (munur sem nam 3 ml á FEV₁ gildi fyrir skömmtnun eftir 52 vikna meðferð).

FEV₁ gildi 2 klst. eftir skömmtnun

Samanbórið við fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli bætti BDP/FF/G verulega FEV₁ gildi 2 klst. eftir skömmtnun sem nam 117 ml eftir 26 vikna meðferð og sem nam 103 ml eftir 52 vikna meðferð ($p < 0,001$). Þessi endapunktur var aðeins mældur í TRILOGY rannsókninni.

*Innöndunargeta (IC, *Inspiratory Capacity*)*

Samanbórið við tíótrópíum bætti BDP/FF/G innöndunargetu verulega sem nam 39 ml ($p = 0,025$) og 60 ml ($p = 0,001$) eftir 26 og 52 vikna meðferð, í þessari röð. Svipuð áhrif komu fram þegar Trydonis var borið saman við þríþættu samsetninguna. Þessi endapunktur var aðeins mældur í TRINITY rannsókninni.

Útkoma varðandi einkenni

BDP/FF/G bætti verulega mæði (mælt sem skor meginþátta TDI, samkvæmt Transition Dyspnoea Index) eftir 26 vikna meðferð samanbórið við grunnildi (sem nam 1,71 einingum; $p < 0,001$), en aðlagður meðalmunur samanbórið við fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli var ekki tölfræðilega marktækur (0,21 einingar; $p = 0,160$). Greining á svörun sýndi að klínískt marktæk framför átti sér stað hjá mun herra prósentuhlutfalli sjúklinga (skor meginþátta herra en eða jafnt og 1) eftir 26 vikur með BDP/FF/G en með fastri samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli (57,4% samanbórið við 51,8%; $p = 0,027$). TDI var aðeins mælt í TRILOGY rannsókninni.

BDP/FF/G hafði einnig tölfræðilega marktæka yfirburði fram yfir fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli, fram yfir tíótrópíum og fasta samsetningu með indakateróli og

glýkópýrróníumi hvað varðar bætt lífsgæði (mælt sem SGRQ heildarskor, samkvæmt Saint George Respiratory Questionnaire). Ekki varð vart við neinn mun þegar BDP/FF/G var borið saman við þrefalda samsetningu sem gerð var á staðnum með fastri blöndu af flútikasóni og vilanteróli auk tíótrópíums.

Greining á svörun sýndi að klínískt marktæk framför átti sér stað hjá mun herra prósentuhlutfalli sjúklinga (lækkun samanborið við grunngildi sem var meiri en eða jöfn og 4) eftir 26 og 52 vikur með BDP/FF/G en með fastri samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli og með tíótrópíum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trydonis hjá öllum undirhópum barna við langvinnri lungnateppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Trydonis – föst samsetning

Altæk útsetning fyrir beklómetason díprópíónati, formóteróli og glýkópýrróníum var rannsökuð í rannsókn á lyfjahvörfum sem var framkvæmd á heilbrigðum einstaklingum. Í rannsókninni voru bornar saman upplýsingar sem fengnar voru eftir meðferð með stökum skammti af Trydonis (4 innöndunarskammtar sem námu 100/6/25 míkrogrömmum, lyfjaform sem ekki hafði verið markaðssett og innihélt tvöfaldan samþykktan styrk glýkópýrróníums) eða stökum skammti af útbúnu samsetningunni með beklómetason díprópíónati/formóteróli (4 innöndunarskammtar sem námu 100/6 míkrogrömmum) auk glýkópýrróníums (4 innöndunarskammtar sem námu 25 míkrogrömmum). Hámarksþéttni í blóðvökva og altæk útsetning fyrir helsta virka umbrotsefni beklómetason díprópíónats (beklómetason 17-mónóprópíónats) og formóteróls voru svipuð eftir gjöf föstu samsetningarinnar og eftir gjöf útbúnu samsetningarinnar. Hvað varðar glýkópýrróníum var hámarksþéttni í blóðvökva svipuð eftir gjöf föstu samsetningarinnar og eftir gjöf útbúnu samsetningarinnar, en altæk útsetning var örlítið hærri eftir gjöf Trydonis en með útbúnu samsetningunni. Í þessari rannsókn voru hugsanlegar lyfjahvarfamilliverkanir einnig rannsakaðar milli virkra innihaldsefna Trydonis með því að bera saman upplýsingar um lyfjahvörf fengnar eftir stakan skammt af útbúnu samsetningunni og eftir stakan skammt af stöku innihaldsefnunum beklómetason díprópíónati/formóteróli eða glýkópýrróníum. Engar skýrar vísbendingar komu fram um lyfjahvarfamilliverkanir en með útbúnu samsetningunni varð hins vegar vart við örlítið hærri gildi formóteróls og glýkópýrróníums í skamman tíma strax eftir skömmtun samanborið við stöku innihaldsefnin. Tekið er fram að staka innihaldsefnið glýkópýrróníum, sem kemur fyrir í innöndunartæki með úðaskömmtun og var notað í rannsóknunum á lyfjahvörfum, hefur ekki verið markaðssett.

Skammtahlutfall altækrar útsetningar og útsetningar í lungum fyrir beklómetason díprópíónati var rannsakað í rannsókn á lyfjahvörfum sem var framkvæmd á heilbrigðum einstaklingum með BDP/FF/G lyfjaformum sem ekki höfðu verið markaðssett og innihéldu tvöfaldan samþykktan styrk glýkópýrróníums (gefinn sem mældur skammtur). Í rannsókninni voru bornar saman upplýsingar sem fengnar voru eftir meðferð með stökum skammti af BDP/FF/G (4 innöndunarskammtar) sem nam 200/6/25 míkrogrömmum eða stökum skammti af BDP/FF/G (4 innöndunarskammtar) sem nam 100/6/25 míkrogrömmum (hvor tveggja eru lyfjaform sem ekki hafa verið markaðssett og innihalda tvöfaldan samþykktan styrk glýkópýrróníums). Meðferð með BDP/FF/G sem nam 200/6/25 míkrogrömmum leiddi til tvöfalt hærri altækrar útsetningar og útsetningar í lungum fyrir beklómetason díprópíónati og helsta virka umbrotsefni þess (beklómetason 17-mónóprópíónats) í samanburði við BDP/FF/G 100/6/25 míkrogrömm, sem er í samræmi við mismunandi styrkleika lyfjaformanna tveggja. Altæk útsetning og útsetning í lungum fyrir glýkópýrróníum og formóteróli var svipuð eftir þessar tvær meðferðir, en þó sást mikill breytileiki á C_{max} fyrir glýkópýrróníum brómíð.

Samanburður í öllum rannsóknum sýndi að lyfjahvörf beklómetason 17-mónóprópíónats, formóteróls og glýkópýrróníums eru svipuð hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu og heilbrigðum einstaklingum.

Áhrif af notkun belgs

Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu jók notkun Trydonis með AeroChamber Plus belgnum það magn sem komst í lungu af beklómetason 17-mónóprópíónati, formóteróli og glýkópýrróníum (hámarksþéttni í blóðvökva jókst um 15%, 58% og 60%, í þessari röð). Altæk heildarútsetning (mæld með AUC_{0-1}) lækkaði örlítið hvað varðar beklómetason 17-mónóprópíónat (um 37%) og formóteról (um 24%), en hækkaði hvað varðar glýkópýrróníum (um 45%). Sjá einnig kafla 4.2.

Áhrif af skertri nýrnastarfsemi

Altæk útsetning (AUC_{0-1}) fyrir beklómetason díprópíónati, fyrir umbrotsetni þess, beklómetason 17-mónóprópíónati, og fyrir formóteróli varð ekki fyrir áhrifum af vægt eða alvarlega skertri nýrnastarfsemi. Hvað varðar glýkópýrróníum komu engin áhrif fram hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar varð vart við allt að 2,5-falda hækkun altækrar heildarútsetningar hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasiunartíðni undir 30 ml/mín./1,73 m²), sem afleiðingu af verulegri minnkun þess magns sem skilst út með þvagi (u.þ.b. 90% minnkun á úthreinsun glýkópýrróníums um nýru). Hermíprófanir sem framkvæmdar voru með lyfjahvarfalíkani sýndu að jafnvel þegar gildi skýribreytna voru óvenjuleg (líkamsþyngd innan við 40 kg og samhliða gauklasiunartíðni undir 27 ml/mín./1,73 m²) hélst útsetning fyrir virkum innihaldsefnum Trydonis u.þ.b. á 2,5-földu bili samanborið við útsetningu hjá dæmigerðum sjúklingi með skýribreytur við miðgildi.

Beklómetason díprópíónat

Beklómetason díprópíónat er forlyf með litla sækni í bindingu við sykursteravaka sem er vatnsrofið fyrir tilstilli estersaensíma yfir í virka umbrotsefnið beklómetason 17-mónóprópíónat, sem hefur öflugri staðbundna bólgueyðandi virkni en forlyfið beklómetason díprópíónat.

Frásog, dreifing og umbrot

Beklómetason díprópíónat til innöndunar frásogast hratt um lungun; áður en frásog á sér stað verður veruleg umbreyting yfir í beklómetason 17-mónóprópíónat fyrir tilstilli estersaensíma sem er að finna í flestum vefjum. Altækt aðgengi virka umbrotsefnisins er um lungu (36%) og með frásogi í meltingarfærum eftir að skammti er kyngt. Aðgengi beklómetason díprópíónats er óverulegt eftir að því er kyngt; hins vegar veldur umbreyting við fyrstu umferð yfir í 17-mónóprópíónat því að 41% af skammtinum frásogast í formi virka umbrotsefnisins. Altæk útsetning eykst nokkurn veginn línulega eftir því sem skammtur til innöndunar er aukinn. Heildaraðgengi eftir innöndun er u.þ.b. 2% og 62% af tilgreindum skammti hvað varðar óbreytt beklómetason díprópíónat og beklómetason 17-mónóprópíónat, í þessari röð. Í kjölfar skömmtunar í bláæð hafa beklómetason díprópíónat og virkt umbrotsefni þess mikla úthreinsun í blóðvökva (150 og 120 l/klst., í þessari röð), en beklómetason díprópíónat hefur lítið dreifingarrúmmál við stöðugt ástand (20 l) og virka umbrotsefnið viðameiri dreifing í vefi (424 l). Próteinbinding í blóðvökva er í meðallagi mikil.

Brotthvarf

Útskilnaður í hægðum er helsta brotthvarfsleið beklómetason díprópíónats, einkum í formi skautaðra umbrotsefna. Útskilnaður beklómetason díprópíónats og umbrotsefna þess um nýru er óverulegur. Helmingunartími brotthvarfs er 0,5 klst. og 2,7 klst. hvað varðar beklómetason díprópíónat og beklómetason 17-mónóprópíónat, í þessari röð.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Lyfjahvörf beklómetason díprópíónats hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð, en þar sem beklómetason díprópíónat gengst undir mjög hratt umbrot fyrir tilstilli estersaensíma sem eru til staðar í þarmavökva, sermi, lungum og lifur og myndar síðan efnin beklómetason 21-mónóprópíónat, beklómetason 17-mónóprópíónat og beklómetason sem hafa meiri skautun, er hins vegar ekki búist við að skert lifrastarfsemi valdi breytingum á lyfjahvörfum og öryggi beklómetason díprópíónats.

Formóteról

Frásog og dreifing

Eftir innöndun frásogast formóteról bæði úr lungum og meltingarvegi. Það brot skammts til innöndunar sem kyngt er eftir gjöf með innöndunartæki til skömmtunar getur verið á bilinu 60% til 90%. Að minnsta kosti 65% af því broti sem kyngt er frásogast úr meltingarvegi. Hámarksþéttni óbreytta virka innihaldsefnisins í blóðvökva á sér stað 0,5 til 1 klst. eftir inntöku. Próteinbinding formóteróls í blóðvökva er 61-64% og eru 34% bundin albúmin. Engin metnun var á bindingu á því þéttibili sem náðist með meðferðarskömmum. Ákvarðaður helmingunartími brothvarfs eftir inntöku er 2-3 klst. Frásog formóteróls er línulegt eftir innöndun 12 til 96 míkrogramma af formóteróli.

Umbrot

Formóteról umbrotnar að verulegu leyti og helsta umbrotsferlið felur í sér beina samtengingu við fenólhýdroxýlhópinn. Samtenging glúkúróníðsýra er óvirk. Annað meginferli felur í sér O-afmetýlun og síðan samtengingu við fenól 2'-hýdroxýlhópinn. Sýtókróm P450 samsætuensímin CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 gegna hlutverki við O-afmetýlun formóteróls. Lifrin virðist vera megin umbrotsstaðurinn. Formóteról hamlar ekki CYP450 ensímunum við þá þéttni sem náð er með meðferðarskömmum.

Brotthvarf

Samanlagður útskilnaður formóteróls með því eftir staka innöndun úr innöndunartæki með þurru dufti jókst línulega á 12-96 míkrogramma skammtabilinu. Að öllu jöfnu skildust 8% og 25% af skammtinum út sem óbreytt og heilt formóteról, í þessari röð. Samkvæmt þéttni í blóðvökva sem mæld var eftir innöndun á stökum 120 míkrogramma skammti hjá 12 heilbrigðum einstaklingum var meðal helmingunartími brothvarfs áætlaður sem 10 klst. U.þ.b. 40% og 60% af óbreyttu virku innihaldsefni sem skildist út með því voru (R,R)- og (S,S)-handhverfur, í þessari röð. Innbyrðis hlutföll handhverfanna tveggja héldust stöðug á því skammtabili sem rannsakað var og engar vísbendingar voru um hlutfallslega uppsöfnun annarrar handhverfu frekar en hinnar eftir endurtekna skammta. Eftir inntöku (40 til 80 míkrogrömm) komu 6% til 10% af skammtinum fram í því sem óbreytt virkt innihaldsefni hjá heilbrigðum einstaklingum; allt að 8% af skammtinum kom fram sem glúkúróníð. Alls 67% af innteknum skammti formóteróls skilst út með því (að mestu í formi umbrotsefna) og afgangurinn í hægðum. Úthreinsun formóteróls um nýru er 150 ml/mín.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf formóteróls hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; þar sem formóteról hverfur að mestu brott með umbroti í lifur má hins vegar búast við aukinni útsetningu hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Glýkópýrróníum

Frásog og dreifing

Glýkópýrróníum er með fjörgreinda ammóníumbyggingu sem takmarkar flutning gegnum lífrænar himnur og veitir hægt, breytilegt og ófullkomið frásog í meltingarfærum. Eftir innöndun glýkópýrróníums var aðgengi í lungum 10,5% (með inntöku virkjaðs lyfjakols) en heildaraðgengið var 12,8% (án inntöku virkjaðs lyfjakols) sem staðfestir takmarkað frásog í meltingarfærum og gefur til kynna að meira en 80% af altækri útsetningu fyrir glýkópýrróníum hafi verið vegna frásogs í lungum. Eftir endurtekna innöndun tvisvar á dag þar sem um var að ræða skammta á bilinu 12,5 til 50 míkrogrömm með innöndunartæki með úðaskömmun hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sýndi glýkópýrróníum línuleg lyfjahlvörf með lítilli altækri uppsöfnun við stöðugt ástand (miðgildi uppsöfnunarhlutfalls 2,2-2,5). Dreifingarrúmmál (V_z) glýkópýrróníums til innöndunar jókst samanborið við innrennsli í bláæð (6.420 l samanborið við 323 l) og það endurspeglar hægara brothvarf eftir innöndun.

Umbrot

Umbrotsferli glýkópýrróníums *in vitro* (frymisagnir úr lifur og lifrarfrumur úr mönnum, hundum, rottum, músunum og kaninum) var svipað hjá öllum dýrategundum og megin umbrotsvirknin var

hýdroxýltenging á fenýl- og kýklópentýlhringjum. CYP2D6 reyndist vera eina ensímið sem hafði hlutverki að gegna við umbrot glýkópýrróníums.

Brotthvarf

Meðal helmingunartími brotthvarfs fyrir glýkópýrróníum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var u.þ.b. 6 klst. eftir inndælingu í bláæð en eftir innöndun hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu var hann á bilinu 5 til 12 klst. við stöðugt ástand. Eftir staka inndælingu í bláæð með glýkópýrróníum skildust 40% af skammtinum út með þvagi innan 24 klst. Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fengu endurtekna gjöf tvisvar á dag með glýkópýrróníum til innöndunar var það brot af skammtinum sem skildist út með þvagi á bilinu 13,0% til 14,5% við stöðugt ástand. Meðal úthreinsun um nýru var svipuð á því skammtabili sem prófað var og eftir staka og endurtekna innöndun (á bilinu 281-396 ml/mín.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegt öryggi

Í innöndunarrannsókn hjá hundum með fjarmælingabúnað var hjarta- og æðakerfið meginmarkkerfi fyrir bráð áhrif Trydonis (hækkun hjartsláttartíðni, lækkun á blóðþrýstingi, breytingar á hjartalínuriti við stærri skammta), áhrif sem líklegt er að tengist helst beta2-adrenvirkri virkni formóteróls og and-múskarínvirkni glýkópýrróníums. Engar vísbendingar komu fram um viðbótaráhrif af þreföldu samsetningunni samanborið við stöku innihaldsefnin.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í innöndunarrannsóknnum með endurteknum skömmtum með Trydonis hjá rottum og hundum sem stóðu í allt að 13 vikur, tengdust helstu breytingar sem fram komu áhrifum á ónæmiskerfið (líklega vegna altækra barksteraáhrifa beklómetasón tvíprópíónats og virka umbrotsefnisins beklómetasón-17-mónóprópíónats) og á hjarta- og æðakerfið (líklega tengt beta2-adrenvirkri virkni formóteróls og and-múskarínvirkni glýkópýrróníums). Eiturefnafræðileg samantekt þriggja lyfja samsetningarinnar endurspeglar stöku virku innihaldsefnin án marktækrar aukningar á eiturverkunum og án óvæntra niðurstaðna.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Beklómetasón tvíprópíónat/beklómetasón-17-mónóprópíónat var talið valda eiturverkunum á æxlun hjá rottum, svo sem lækkun á getnaðartíðni, frjósemisgildi og breytum varðandi byrjunarþroska fósturvísa (fanglát), seinkaðri beinmyndun og auknu nýgengi breytinga á innnyflum; en legslakandi áhrif og and-múskarínáhrif vegna beta2-adrenvirkrar virkni formóteróls og and-múskarínvirkni glýkópýrróníums sem komu fram hjá ungafullum rottum á síðari stigum meðgöngu og/eða fyrri stigum mjólkurgjafar leiddu til þess að ungar dóu.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Eiturverkanir Trydonis á erfðaeefni hafa ekki verið metnar, en stöku innihaldsefnin höfðu engar eiturverkanir á erfðaeefni í hefðbundnum prófunarkerfum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með Trydonis. Hins vegar sýndi glýkópýrrónónbrómið ekki fram á nein krabbameinsvaldandi áhrif í 104 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá erfðabreyttum Tg-rasH2 músum og birtar heimildir um langtímarannsóknir með beklómetasón tvíprópíónati og formóteról fúmarati hjá rottum gefa ekki til kynna klínískt marktæk krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatnsfrítt etanól
Saltsýra
Norflúran (drifefni)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Þrýstiílát með 60 afmældum skömmtum

21 mánuður.

Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika við notkun í 2 mánuði við 25°C. Eftir að lyfið er afhent má geyma það að hámarki í 2 mánuði við hitastig allt að 25°C.

Þrýstiílát með 120 (úr stakri þakkingu eða fjölpakkingu) og 180 afmældum skömmtum:

22 mánuðir.

Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika við notkun í 4 mánuði við 25°C. Eftir að lyfið er afhent má geyma það að hámarki í 4 mánuði við hitastig allt að 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.
Hlífið við hærri hita en 50°C.
Ekki má gata þrýstiílatið.

Áður en lyfið er afhent

Geymið í kæli (2°C 8°C).

Geymsluskilyrði við notkun, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þrýstiílát (álhúðað) með mæliloka. Þrýstiílatið er sett í innöndunartæki úr pólýprópýleni með munnstykki og skammtateljara (60 afmældir skammtar eða 120 afmældir skammtar í þrýstiílati) eða skammtavísi (180 afmældir skammtar í þrýstiílati) og því fylgir munnstykkið úr pólýprópýleni.

Pakkningastærðir:

Pakkningar með 1 ílát með ýmist 60, 120 og 180 afmældum skömmtum.

Fjölpakkningar sem innihalda 240 afmælda skammta (2 ílát með 120 afmældum skömmtum hvert).

Fjölpakkningar sem innihalda 360 afmælda skammta (3 ílát með 120 afmældum skömmtum hvert).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fyrir lyfjafræðinga:

Skráið daginn sem sjúklingur fékk lyfið á pakkninguna.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. apríl 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Trydonis 88 míkrogrömm/5 míkrogrömm/9 míkrogrömm innöndunarduft

2. INNIHALDSLÝSING

Hver gefinn skammtur (skammtur sem kemur úr munnstykkinu) inniheldur 88 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati (*beclometasoni dipropionas*), 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum (*glycopyrronium*) (sem 11 míkrogrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Hver mældur skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati (*beclometasoni dipropionas*), 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum (*glycopyrronium*) (sem 12,5 míkrogrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver innöndunarskammtur inniheldur 9,9 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innöndunarduft

Hvítt eða nánast hvítt duft í hvítu innöndunartæki (NEXThaler).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Viðhaldsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega langvinna lungnateppu sem ekki tekst að meðhöndla á fullnægjandi hátt með blöndu af barkstera til innöndunar og langvirkum beta2-örva eða blöndu af langvirkum beta2-örva og langvirkum múskarín-blokka (um áhrif á stjórn einkenna og fyrirbyggjandi áhrif á versnun, sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er tveir innöndunarskammtar tvisvar á dag.

Hámarksskammtur er tveir innöndunarskammtar tvisvar á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta hjá öldruðum (65 ára og eldri).

Skert nýrnastarfsemi

Nota má ráðlagðan skammt af Trydonis handa sjúklingum með vægt (gauklasiúnartíðni [GFR] ≥ 50 til < 80 ml/mín./1,73 m²) eða í meðallagi (GFR ≥ 30 til < 50 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi.

Aðeins skal íhuga notkun handa sjúklingum með alvarlega (GFR < 30 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m²) sem þurfa á skilun að halda,

einkum ef einnig er um verulegt þyngdartap að ræða, ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engar viðeigandi upplýsingar liggja fyrir um notkun Trydonis hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sem flokkast sem Child-Pugh af flokki C) og nota skal lyfið með aðgát hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun Trydonis á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára) við ábendingunni langvinnri lungnateppu.

Lyfjagjöf

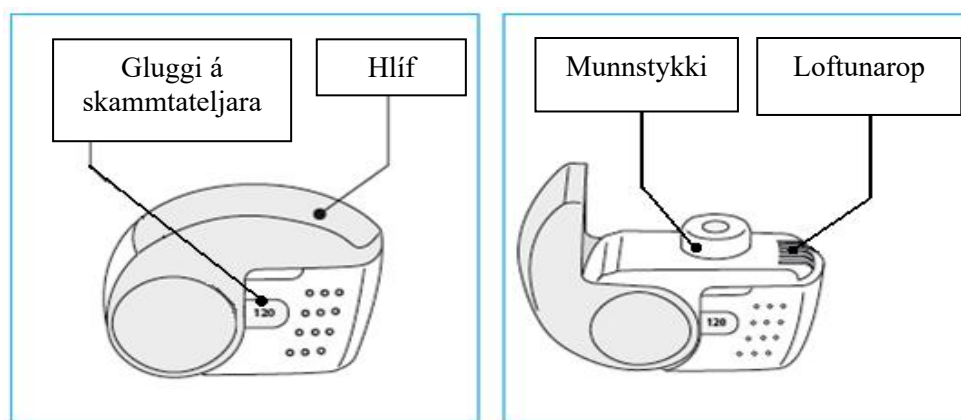
Til innöndunar.

Innöndunartækið er öndunarstýrt innöndunartæki. Til að tryggja rétta gjöf lyfsins skal lækurinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður sýna sjúklingi hvernig nota skuli innöndunartækið á réttan hátt og viðkomandi skal einnig athuga reglulega hvort sjúklingur notar rétta innöndunartækni (sjá „Notkunarleiðbeiningar“ hér fyrir neðan).

Ráðleggja skal sjúklingi að lesa fylgiseðilinn vandlega og fylgja notkunarleiðbeiningum eins og þær koma fyrir í fylgiseðlinum.

Að hverri innöndun lokinni skal sjúklingurinn skola munninn eða gúlgra með vatni án þess að kyngja því, eða bursta tennurnar (sjá kafla 4.4).

Notkunarleiðbeiningar



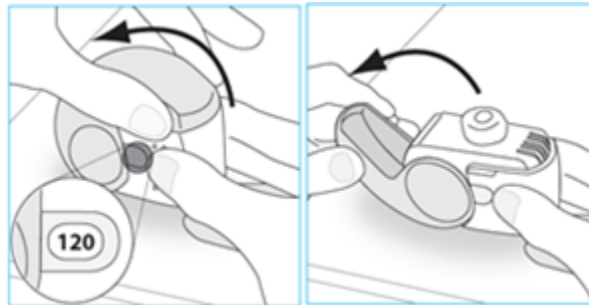
Við notkun á nýju innöndunartæki skal upplýsa sjúklinginn um að:

- Ef pokinn er ekki innsiglaður eða er skemmdur eða ef innöndunartækið virðist vera bilað eða skemmt, á sjúklingurinn að skila því til lyfjafræðingsins sem afhenti honum það og fá nýtt.
- Sjúklingurinn á að skrifa niður dagsetninguna þegar pokinn var opnaður á merkimiðann á kassanum.
- Glugginn á skammtateljaranum á að sýna „120“. Ef talan er lægri en „120“ á sjúklingurinn að skila innöndunartækinu til lyfjafræðingsins sem afhenti honum það og fá nýtt.

Notkun innöndunartækisins:

Sjúklingurinn á að standa eða sitja uppréttur þegar hann fær innöndunarskammt úr innöndunartækinu. Fylgja skal skrefunum hér að neðan.

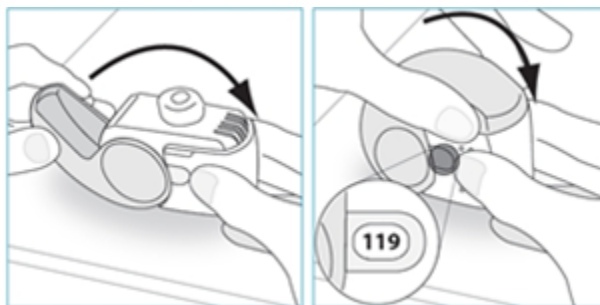
1. Sjúklingurinn á að halda innöndunartækinu uppréttu, athuga fjölda skammta (einhver tala á milli „1“ og „120“ sýnir að skammtar eru eftir) og opna hlífina til fulls.



2. Sjúklingurinn á að anda rólega frá sér, eins mikið og hægt er án óþæginda, til þess að tæma lungun.
3. Sjúklingurinn á að leggja varirnar utan um munnstykkið án þess að hylja loftunaropið eða anda í gegnum loftunaropið.
4. Sjúklingurinn á að anda kröftuglega og djúpt að sér í gegnum munninn. Hann gæti fundið bragð eða heyrt eða fundið smell þegar hann tekur skammtinn.



5. Sjúklingurinn á síðan að fjarlægja innöndunartækið úr munnum, halda niðri í sér andanum eins lengi og hægt er án óþæginda (5-10 sekúndur), og anda síðan hægt út. Sjúklingurinn á ekki að anda frá sér í innöndunartækið.
6. Eftir notkun á sjúklingurinn að halda innöndunartækinu uppréttu á ný, loka hlífinni til fulls og athuga skammtateljarann til að tryggja að talan hafi lækkað um einn.



7. Ef sjúklingurinn þarf að taka annan skammt, skal hann endurtaka skref 1-6.

ATHUGIÐ: Innöndunarskömmtum sem sýndir eru í glugganum á hylkinu fækkar ekki þegar hlífinni er lokað ef sjúklingurinn hefur ekki andað að sér úr innöndunartækinu. Leiðbeina skal sjúklingnum um að opna hlífina á innöndunartækinu eingöngu þegar þörf krefur. Ef sjúklingurinn hefur opnað innöndunartækið en ekki andað að sér skammti og hann lokar hlífinni á ný, er skammtinum skilað aftur í duftgeyminn í innöndunartækinu; taka má næsta innöndunarskammt á öruggan hátt.

Hreinsun

Venjulega er ekki nauðsynlegt að hreinsa innöndunartækið. Sjúklingurinn getur hreinsað innöndunartækið eftir notkun með þurru klút eða pappírþurrku, en ekki með vatni eða öðrum vökvum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki ætlað til bráðrar notkunar

Lyfið er ekki ætlað til meðferðar við bráðum berkjukrampaköstum eða til að meðhöndla bráða versnun sjúkdóms (þ.e. sem neyðarmeðferð).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um tafarlaus ofnæmisviðbrögð eftir gjöf. Ef vart verður við merki sem gefa til kynna ofnæmisviðbrögð, einkum ofnæmisbjúg (þar með talið erfiðleika í tengslum við öndun eða kyngingu, þrota í tungu, vörum og andliti), ofsakláða eða húðútbrot, skal hætta meðferð tafarlaust og hefja aðra meðferð.

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa

Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa getur komið fram ásamt tafarlausri aukningu á mási og mæði eftir skömmun. Þetta skal meðhöndla tafarlaust með hraðvirku berkjuvíkkandi lyfi til innöndunar (lyf til að slá á einkennin). Hætta skal meðferð tafarlaust, meta sjúklinginn og hefja aðra meðferð ef á þarf að halda.

Versnun sjúkdómsins

Ráðlagt er að stöðva ekki skyndilega meðferð. Ef sjúklingum finnst meðferðin ekki bera árangur skulu þeir halda áfram meðferð en leita til læknis. Aukin notkun berkjuvíkkandi lyfja til að slá á einkennin gefur til kynna að undirliggjandi sjúkdómur hafi versnað og kallar á endurmat meðferðarinnar. Skyndileg eða stigvaxandi versnun einkenna getur verið lífshættuleg og sjúklingur ætti að gangast undir tafarlaust lækningamat.

Áhrif á hjarta og æðar

Þar sem langvirkir beta2-örvar og langvirkir múskarín-blokkar eru til staðar, skal nota Trydonis með varúð hjá sjúklingum með sláttarglöp í hjarta, einkum þriðju gráðu gáttasleglarof og hraðsláttarglöp (hraðan og/eða óreglulegan hjartslátt, þ.m.t. gáttatif), sjálfvakta neðanósæðarþröng, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu, alvarlegan hjartasjúkdóm (einkum brátt hjartadrep, blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartabilun), teppusjúkdóma í æðum (einkum slagæðakölkun), slagæðaháþrýsting og slagæðargúlp.

Einnig skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með staðfesta eða grunaða lengingu QTc bils (QTc > 450 millisekúndur hjá körlum, eða > 470 millisekúndur hjá konum), hvort sem slíkt er meðfætt eða af völdum lyfja. Sjúklingar sem greindust með þá hjarta- og æðasjúkdóma sem hér er lýst voru ekki hafðir með í klínískum rannsóknum á Trydonis.

Ef framkvæma á svæfingu með halógenuðum svæfingarlyfjum skal tryggja að Trydonis sé ekki gefið a.m.k. 12 klst. áður en svæfing er hafin þar sem hætta er á sláttarglöpum í hjarta.

Einnig þarf að gæta varúðar við meðferð hjá sjúklingum með skjaldvakaeitrun, sykursýki, krómfiklaæxli og ómeðhöndlaðan kalíumskort.

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu

Aukin tíðni lungnabólgu, þar á meðal lungnabólgu sem krefst innlagnar á sjúkrahús, hefur sést hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með stækkandi steraskammti en það hefur ekki verið sýnt fram á það með sannfærandi hætti í öllum rannsóknum.

Engar afgerandi klínískar vísbendingar liggja fyrir um að munur sé innan sama lyfjaflokks barkstera til innöndunar hvað varðar umfang hættunnar á lungnabólgu.

Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga geta líkst einkennum versnun langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hækkaður aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) og alvarleg langvinn lungnateppa.

Altæk verkun barkstera

Vart getur orðið við altækar verkanir með hvaða barksterum til innöndunar sem er, einkum ef þeim er ávísað í stórum skömmtum í langan tíma. Daglegur skammtur af Trydonis samsvarar meðalskammti barkstera til innöndunar; en ólíklegra er að slíkar verkanir komi fram heldur en ef um er að ræða barkstera til inntöku. Mögulegar altækar verkanir eru meðal annars: Cushings-heilkenni, Cushing-lík einkenni, nýrnahettubæling, vaxtarseinkun, minnkuð beinþéttni og mjög sjaldan ýmis geðræn áhrif og áhrif á hegðun, svo sem skynhreyfiofyrirbætur, svefntruflanir, kvíði, þunglyndi eða árásargirni (einkum hjá börnum). Því er mikilvægt að meta ástand sjúklings með reglulegu millibili.

Trydonis skal gefa með varúð hjá sjúklingum með virka eða dulda berkla og hjá sjúklingum með sveppa- og veirusýkingar í öndunarvegum.

Blóðkalíumlækkun

Blóðkalíumlækkun sem hugsanlega alvarleg getur stafað af meðferð með beta2-örva. Þetta getur valdið aukaverkunum í hjarta og æðum. Einkum skal gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarlegan sjúkdóm þar sem áhrifin geta magnast vegna súrefnisskorts. Blóðkalíumlækkun getur einnig magnast af samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem geta örvað blóðkalíumlækkun, svo sem xantín afleiðum, sterum og þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.5).

Einnig er mælt með að gæta varúðar þegar fleiri en eitt berkjuvikkandi lyf til að slá á einkennin eru notuð. Mælt er með því að hafa eftirlit með kalíumgildum í sermi í slíkum tilvikum.

Blóðsykurshækkun

Innöndun formóteróls getur valdið hækkuðum glúkósagildum í blóði. Því skal hafa eftirlit með glúkósa í blóðinu meðan á meðferð stendur samkvæmt settum viðmiðunarreglum varðandi sjúklinga með sykursýki.

Andkólinvirk áhrif

Glýkópýrróníum skal nota með varúð hjá sjúklingum með þrönghornsgláku, stækkun á blöðruhálskirtli eða þvagteppu. Upplýsa skal sjúklinga um merki og einkenni bráðrar þrönghornsgláku og um að hætta þurfi meðferð og hafa tafarlaust samband við lækinn ef einhver þessara merkja eða einkenna koma fram.

Að auki er ekki mælt með samhliða gjöf til langtíma með öðrum lyfjum sem innihalda andkólinvirk lyf vegna andkólinvirkra áhrifa glýkópýrróníums (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þeim sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á skilun að halda og einkum ef um verulegt þyngdartap er að ræða, skal aðeins nota Trydonis ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með þessum sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi skal aðeins nota Trydonis ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með þessum sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

Forvörn gegn sýkingum í munni og koki

Til þess að draga úr hættu á hvítsveppasýkingum í munni og koki skal ráðleggja sjúklingum að skola munninn eða gúlgra með vatni án þess að kyngja því, eða bursta tennurnar eftir innöndun á ávísuðum skammti.

Sjóntruflanir

Verið getur að skýrt sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni á borð við þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta mögulegar ástæður, þ.m.t. drer, gláku eða sjaldgæfa sjúkdóma á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla sem tilkynnt hefur verið um eftir altæka og staðbundna notkun barkstera.

Mjólkurskursinnihald

Lyfið inniheldur mjólkursykur.

Mjólkursykur inniheldur lítið magn af mjólkurpróteinum, sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Þar sem glýkópýrróníum hverfur að mestu leyti brott um nýru getur hugsanlega átt sér stað milliverkun sem hefur áhrif á útskilnaðarhættu um nýru (sjá kafla 5.2). Áhrif hemlunar á flutning lífrænna katjóna (þar sem címetidín var notað sem prófunarhemill fyrir OCT2 og MATE1 flutningsferjur) í nýrum á dreifingu og brotthvarf glýkópýrróníums til innöndunar leiddu í ljós takmarkaða aukningu á altækri heildarútsetningu þess (AUC_{0-t}) sem nam 16% og örlitla minnkun á úthreinsun um nýru sem nam 20% vegna samhliða gjafar með címetidíni.

Beklómetasón er síður háð CYP3A umbrotum en sumir aðrir barkstera og almennar milliverkanir eru ólíklegar; hins vegar er ekki hægt að útiloka möguleika á altækum verkunum við samhliða notkun öflugra CYP3A hemla (t.d. ritónavír, kóbístat) og því er ráðlagt að gæta varúðar og hafa viðeigandi eftirlit með notkun slíkra lyfja.

Lyfhrifamilliverkanir

Í tengslum við formóteról

Forðast skal notkun betablokka, sem ekki hafa sértæk áhrif á hjartað (þ.m.t. augndropar), hjá sjúklingum sem taka formóteról til innöndunar. Ef nauðsynlegt er að gefa þá mun draga úr áhrifum formóteróls eða þau munu hverfa alveg.

Samhliða notkun annarra beta-adrenvirkra lyfja getur hugsanlega valdið viðbótaráhrifum; því þarf að gæta varúðar þegar öðrum beta-adrenvirkum lyfjum er ávísað samhliða formóteróli.

Samhliða meðferð með kínidíni, dísoþýramíði, prókaínamíði, andhistamín, MAO-hemlum, þríhringlaga þunglyndislyfjum og fenótíasín getur lengt QT bil og aukið hættu á sleglasláttarglöpum. Auk þess geta L-dópa, L-þýroxín, oxýtósín og alkóhól skert þol hjartans gagnvart beta2-adrenvirkum lyfjum.

Samhliða meðferð með MAO-hemlum, þ.m.t. lyfjum með svipaða eiginleika á borð við fúrasólídón og prókarbasín, getur valdið háþrýstingsviðbrögðum.

Aukin hætta er á sláttarglöpum hjá sjúklingum sem fá svæfingu samhliða með halógenuðum vetniskolefnum.

Samhliða meðferð með xantín afleiðum, sterum eða þvagræsilyfjum getur magnað hugsanlegan blóðkalíumlækkun af völdum beta2-örva (sjá kafla 4.4). Blóðkalíumlækkun getur aukið hættu á sláttarglöpum hjá sjúklingum sem fá meðferð með digitalis glýkósíðum.

Í tengslum við glýkópýrróníum

Samhliða gjöf Trydonis til langtíma með öðrum lyfjum sem innihalda andkólínvirk lyf hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með henni (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Trydonis á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þekkt er að sykurstera valda áhrifum snemma á meðgöngu og að beta2-adrenvirk lyf á borð við formóteról hafa legslakandi áhrif. Til öryggis ætti því að forðast notkun Trydonis á meðgöngu og við fæðingu.

Aðeins skal nota Trydonis á meðgöngu ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Fylgjast skal með ungbörnum og nýburum mæðra sem fá stóra skammta hvað varðar bælingu á nýrnaheftum.

Brjóstagjöf

Engar marktækar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Trydonis við brjóstagjöf hjá mönnum.

Sykurstera skiljast út í brjóstamjólk. Rétt er að gera ráð fyrir að beklómetason díprópiónat og umbrotsefni þess skiljist einnig út í brjóstamjólk.

Ekki er þekkt hvort formóteról eða glýkópýrróníum (þar með talin umbrotsefni þeirra) skiljast út í brjóstamjólk en þau hafa greinst í mjólk hjá mjólkandi dýrum. Andkólínsvirk lyf á borð við glýkópýrróníum gætu bælt mjólkurgjöf.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Trydonis.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með Trydonis með tilliti til öryggis varðandi frjósemi manna. Dýrarannsóknir hafa sýnt skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Trydonis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í 4 vikna rannsókn reyndist öryggi Trydonis innöndunardufts sambærilegt við það sem kom í ljós fyrir Trydonis innúðalausn.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eða astma með Trydonis innúðalausn voru, í þessari röð: raddtruflun (0,3% og 1,5%) og hvítsveppasýking í munni (0,8% og 0,3%), sem tengjast venjulega barksterum til innöndunar; vöðvakippir (0,4% og 0,2%), sem rekja má til langvirka beta2-örvans og þurrkur í munni (0,4% og 0,5%), sem eru dæmigerð andkólínvirk áhrif. Á sama hátt var einnig tilkynnt um þurrk í munni hjá 2 sjúklingum (0,6%) sem fengu Trydonis innöndunarduft. Hjá astmasjúklingum koma aukaverkanir oft fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og koma sjaldnar fram við lengri tíma notkun (eftir 6 mánaða meðferð).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í tengslum við beklómetason díprópíónat/formóteról fúmarat díhýdrat/glýkópýrróníum sem komu fram í klínískum rannsóknum og við reynslu eftir markaðssetningu sem og aukaverkanir í tengslum við markaðssettu stöku innihaldsefnin má finna hér fyrir neðan, flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni.

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga (hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu), kokbólga, hvítsveppasýking í munni, þvagrásarsýking ¹ , nefkoksbólga ¹	Algengar
	Inflúensa ¹ , sveppasýking í munni, sveppasýking í munni og koki, sveppasýking í vélinda, (munni)kokbólga af völdum sveppa, skútabólga ¹ , nefslímubólga ¹ , maga- og garnabólga ¹ , hvítsveppasýking í kynfærum kvenna ¹	Sjaldgæfar
	Sýking í neðri hluta öndunarvega (sveppasýking)	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Kyrningafæð ¹	Sjaldgæfar
	Blóðflagnafæð ¹	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi	Ofnæmishúðbólga ¹	Sjaldgæfar
	Ofnæmisviðbrögð, svo sem roði og bjúgur í vörum, andliti, augum og koki	Mjög sjaldgæfar
Innkirtlar	Bæling nýrnahetta ¹	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun	Sjaldgæfar
	Minnkuð matarlyst	Mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Órói ¹	Sjaldgæfar
	Skynhreyfiofyrirbætur ¹ , svefnraskanir ¹ , kvíði, þunglyndi ¹ , árásargirni ¹ , breytt hegðun (einkum hjá börnum) ¹	Tíðni ekki þekkt
	Svefnleysi	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Algengar
	Skjálfti, sundl, bragðtruflun ¹ , skert snertiskyn ¹	Sjaldgæfar
	Svefnsækni	Mjög sjaldgæfar
Augu	Þokusýn (sjá einnig kafla 4.4)	Tíðni ekki þekkt
	Gláka ¹ , drer ¹	Koma örsjaldan fyrir
Eyru og vöndunarhús	Kokhlustarbólga ¹	Sjaldgæfar

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Hjarta	Gáttatif, QT lenging á hjartalínuriti, hraðtaktur, hraðsláttarglöp ¹ , hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
	Hjartaöng (stöðug ¹ og óstöðug), aukaslög (frá sleglum ¹ og ofanslegla), gáttasleglataktur, skútahægsláttur	Mjög sjaldgæfar
Æðar	Blóðsókn ¹ , roðapot ¹ , háþrýstingur	Sjaldgæfar
	Blóð utan æðar	Mjög sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Raddtruflun	Algengar
	Astmakast (asthmatic crisis) ¹ , hósti, hósti með uppgangi ¹ , erting í hálsi, blóðnasir ¹ , roði í koki	Sjaldgæfar
	Berkjukrampi vegna öfugra áhrifa ¹ , versnun astma, verkir í munni og hálsi, bólga í koki, þurrkur í hálsi	Mjög sjaldgæfar
	Mæði ¹	Koma örsjaldan fyrir
Meltingarfæri	Niðurgangur ¹ , þurrkur í munni, kyngingarörðugleikar ¹ , ógleði, meltingarónot ¹ , sviði í vörum ¹ , tannskemmdir ¹ , munnbólga (munnangur)	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Útbrot ¹ , ofsakláði, kláði, óhófleg svitamyndun ¹	Sjaldgæfar
	Ofsabjúgur ¹	Mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvakippir, vöðvaverkir, verkir í útlimum ¹ , stoðkerfisverkur fyrir brjósti ¹	Sjaldgæfar
	Vaxtarseinkun ¹	Koma örsjaldan fyrir
Nýru og þvaggfæri	Sársaukafull þvagliát, þvagteppa, nýrnabólga ¹	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ¹	Sjaldgæfar
	Þróttleysi	Mjög sjaldgæfar
	Útlimabjúgur ¹	Koma örsjaldan fyrir
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað CRP ¹ , blóðflagnafjölgun ¹ , hækkaðar fríar fitusýrur ¹ , insúlínhækkun í blóði ¹ , fjölgun ketóna í blóði ¹ , lækkað kortísól ¹	Sjaldgæfar
	Hækkaður blóðþrýstingur ¹ , lækkaður blóðþrýstingur ¹	Mjög sjaldgæfar
	Minnkuð beinþéttni ¹	Koma örsjaldan fyrir

¹ Aukaverkanir sem greint var frá í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir a.m.k. eitt af stöku innihaldsefnunum en komu ekki fram sem aukaverkanir í klínísku þróunaráætluninni fyrir Trydonis

Meðal þeirra aukaverkana sem komið hafa fram tengjast eftirfarandi aukaverkanir almennt viðkomandi innihaldsefnum:

Beklómetason díprópiónat

Lungnabólga, sveppasýking í munni, sveppasýking í neðri hluta öndunarvega, raddtruflun, erting í hálsi, blóðsykurshækkun, geðraskanir, lækkað kortísól, þokusýn.

Formóteról

Blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, skjálfti, hjartsláttarónot, vöðvakippir, QT lenging á hjartalínuriti, hækkaður blóðþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur, gáttatif, hraðtaktur, hraðsláttarglöp, hjartaöng (stöðug og óstöðug), aukaslög frá sleglum, gáttasleglataktur.

Glýkópýrróníum

Gláka, gáttatif, hraðtaktur, hjartsláttarónot, þurrkur í munni, tannskemmdir, sársaukafull þvagliát, þvagteppa, þvagrásarsýking.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun af Trydonis getur valdið merkjum og einkennum sem stafa af lyfjafræðilegri virkni tiltekinna innihaldsefna, m.a. þeim sem koma fram við ofskömmtnun af öðrum beta2-örvum eða andkólínvirkum lyfjum og sem samræmast áhrifum þekktra lyfja úr flokki barkstera til innöndunar (sjá kafla 4.4). Ef ofskömmtnun á sér stað skal meðhöndla einkenni sjúklings með stuðningsmeðferð og veita viðeigandi eftirlit eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með andkólínvirkum lyfjum, þ.m.t. þriggja lyfja blanda með barksterum. ATC-flokkur: R03AL09.

Verkunarháttur og lyfhrif

Trydonis inniheldur beklómetason díprópíónat, formóteról og glýkópýrróníum (BDP/FF/G) í formi þurrs dufts sem myndar ofurfingerðan úða með ofurfingerðum ögnum og samhliða ákomu innihaldsefnanna þriggja. Úðaagnirnar úr Trydonis eru að jafnaði miklu minni en agnirnar úr þeim lyfjaformum sem mynda ekki ofurfingerðan úða. Þetta veitir öflugri áhrif beklómetason díprópíónats heldur en ef um er að ræða lyfjaform án dreifingar ofurfingerðra agna (100 míkrogrömm af ofurfingerðu beklómetason díprópíónati í Trydonis jafngilda 250 míkrogrömmum af beklómetason díprópíónati í lyfjaformi án ofurfingerðra agna).

Beklómetason díprópíónat

Beklómetason díprópíónat gefið til innöndunar í ráðlögðum skömmtnum hefur bólgueyðandi áhrif sykurstera í lungum. Sykursterar eru mikið notaðir til bælingar á bólgu í langvinnum bólgusjúkdómum í öndunarvegi. Verkun þeirra er miðlað með bindingu við sykursterarviðtaka í umfryminu sem leiðir til aukinnar umritunar á genum sem kóða fyrir bólgueyðandi prótein.

Formóteról

Formóteról er sértækur beta2-adrenvirkur örvi sem slakar á sléttvöðva í berkjum hjá sjúklingum með afturkræfa teppu í öndunarvegum. Berkjuvíkkandi áhrifin koma fljótt fram, innan 1-3 mínútna eftir innöndun, og standa í 12 klst. eftir stakan skammt.

Glýkópýrróníum

Glýkópýrróníum er langvirkur múskarín viðtakahemill (andkólínvirkur), með mikla sækni, sem notaður er til innöndunar sem berkjuvíkkandi meðferð. Glýkópýrróníum verkar með því að hindra berkjuþrengjandi verkun asetýlkólíns í sléttum vöðvafrumum í öndunarvegi og víkkar þannig öndunarvegina. Glýkópýrróníum brómið er múskarín viðtakahemill með mikla sækni og meira en 4-falda sértækni hvað varðar M3 viðtaka manna fram yfir M2 viðtaka manna eins og sýnt hefur verið fram á.

Verkun og öryggi

Trydonis innöndunarduft

Þróunaráætlunin fyrir Trydonis innöndunarduft var framkvæmd með BDP/FF/G 88/5/9 og fól í sér eina 4 vikna rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority). Rannsóknin TRI-D var

fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, tvílyfleysu, þríhlíða víxlunarrannsókn með virkum samanburði, þar sem borin voru saman 3 meðferðartímabil, sem hvert um sig stóð yfir í 4 vikur, með BDP/FF/G innöndunardufti, BDP/FF/G innúðalyfi, lausn eða innúðalyfi, lausn með samsetningu með föstum skammti af beklómetasón díprópíónati og formóteróli sem nam 100/6 míkrogrömmum, en hvert þeirra var gefið sem 2 innöndunarskammtar tvisvar á dag og þau voru aðskilin með 2 vikna úthreinsunartímabili (wash-out) hjá sjúklingum með stöðuga, miðlungsmikla eða verulega langvinna lungnateppu. Samsettu verkunarendapunktarnir voru breyting á $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir FEV_1 frá upphafsgildi, samræmd eftir tíma, og lággildi FEV_1 eftir 24 klst. á degi 28.

Áhrif á lungnastarfsemi

Alls var 366 sjúklingum slembiraðað. Sýnt var fram á að verkun BDP/FF/G innöndunardufts samanborið við BDP/FF/G innúðalyf, lausn var ekki lakari hvað varðar báða samsettu endapunktana. Lægri mörk öryggisbils fyrir aðlagðan meðalmun föru yfir þau -50 ml mörk sem sýna að verkun sé ekki lakari: aðlagður meðalmunur (95% CI) var -20 ml (-35; -6) fyrir $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir FEV_1 og 3 ml (-15; 20) fyrir lággildi FEV_1 eftir 24 klst. á degi 28.

Bæði BDP/FF/G innöndunarduft og innúðalyf, lausn bættu marktækt $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir FEV_1 samanborið við samsetninguna með föstum skammti af beklómetasón díprópíónati og formóteróli, innöndunarduftið um 85 ml (95% CI: 70; 99) og innúðalyfið, lausn um 105 ml (95% CI: 90; 120) ($p < 0,001$ fyrir bæði).

Innöndunarflæði

Gerð var opin rannsókn með lyfleysu til að sannreyna að aldur sjúklings, sjúkdómur og alvarleiki sjúkdóms hafi ekki áhrif á innöndunarflæðið sem getur farið í gegnum innöndunartækið og að hægt sé að virkja og gefa öllum sjúklingum virk efni úr tækinu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga í hverjum aldurs- og sjúkdómshópi sem gat virkjað innöndunartækið. Áttatíu og níu sjúklingar á aldrinum 5-84 ára, þar með taldir sjúklingar með miðlungsmikinn og verulegan astma (reiknað $FEV_1 > 60\%$ og $\leq 60\%$, talið upp í sömu röð) og sjúklingar með miðlungsmikla og verulega langvinna lungnateppu (reiknað $FEV_1 \geq 50\%$ og $< 50\%$, talið upp í sömu röð) tóku þátt í rannsókninni. Allir sjúklingarnir, óháð aldri, sjúkdómi og alvarleika sjúkdómsins, gátu myndað nægilegt innöndunarflæði til að virkja innöndunartækið. Í opinni framhaldsrannsókn með lyfleysu gátu sjúklingar með væga eða verulega langvinna lungnateppu, óháð takmörkunum á virkni sinni, virkjað og notað innöndunartækið á áhrifaríkan hátt.

Trydonis innúðalausn

Þróunaráætlunin fyrir Trydonis innúðalausn hvað varðar langvinna lungnateppu var framkvæmd með BDP/FF/G 87/5/9 og fól í sér tvær 52 vikna rannsóknir með virkum samanburði. Í TRILOGY rannsókninni var BDP/FF/G borið saman við fasta samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli sem nam 100/6 míkrogrömmum í tveimur innöndunarskömmtum tvisvar á dag (1.368 slembiraðaðir sjúklingar). Í TRINITY rannsókninni var BDP/FF/G borið saman við tíótrópíum 18 míkrogramma innöndunarduft, hart hylki, með einni innöndun einu sinni á dag; að auki voru áhrifin borin saman við þríþætta samsetningu sem útbúin var með fastri samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli sem nam 100/6 míkrogrömmum (samsvarar gefnum skammti sem nemur 84,6/5,0 míkrogrömmum) í tveimur innöndunarskömmtum tvisvar á dag ásamt tíótrópíum 18 míkrogramma innöndunardufti, hörðu hylki, með einni innöndun einu sinni á dag (2.691 slembiraðaðir sjúklingar). Í TRIBUTE rannsókninni var BDP/FF/G borið saman við fasta samsetningu af indackateról/glýkópyrróníum 85/43 míkrogramma innöndunarduft, hart hylki til innöndunar einu sinni á dag (1.532 slembiraðaðir sjúklingar).

Dregið úr versnun langvinnrar lungnateppu

BDP/FF/G dró úr tíðni í meðallagi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar á 52 vikna tímabili sem nam 23% samanborið við fasta samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli (tíðni: 0,41 samanborið við 0,53 tilfelli á sjúkling/ár; $p = 0,005$), sem nam 20% samanborið við tíótrópíum (tíðni: 0,46 samanborið við 0,57 tilfelli á sjúkling/ár; $p = 0,003$) og sem nam 15% samanborið við fasta samsetningu af indackateróli og glýkópyrróníum (tíðni: 0,50 samanborið 0,59 tilfelli á sjúklingaár; $p = 0,043$). Ekki varð vart við neinn mun þegar BDP/FF/G var borið saman við þríþætta samsetninguna sem búin var til úr fastri samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli auk

tíótrópíums (tíðni í meðallagi alvarlegrar/alvarlegrar versnunar: 0,46 samanborið við 0,45 tilfelli á sjúkling/ár).

Áhrif á starfsemi lungna

Samanborið við fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli bætti BDP/FF/G FEV₁ gildi fyrir skömmtun sem nam 71 ml eftir 28 daga, sem nam 81 ml eftir 26 vikna meðferð og sem nam 63 ml eftir 52 vikna meðferð. Samanborið við tíótrópíum bætti BDP/FF/G FEV₁ gildi fyrir skömmtun sem nam 51 ml eftir 26 vikna meðferð og sem nam 61 ml eftir 52 vikna meðferð. Þessar framfarir voru tölfræðilega marktækar ($p < 0,001$). Samanborið við fasta samsetningu með indakateróli og glýkópýrróníum bætti BDP/FF/G meðalgildi FEV₁ fyrir skömmtun á 52 vikna tímabili um 22 ml ($p=0,018$). Svipuð framför kom fram í viku 26 og 52 en hafði ekki tölfræðilega þýðingu. Ekki varð vart við neinn mun þegar BDP/FF/G var borið saman við þríþættu samsetninguna sem búin var til úr fastri samsetningu af beklómetasón díprópíónati og formóteróli auk tíótrópíums (munur sem nam 3 ml á FEV₁ gildi fyrir skömmtun eftir 52 vikna meðferð).

Útkoma varðandi einkenni

BDP/FF/G hafði tölfræðilega marktæka yfirburði fram yfir fasta samsetningu af beklómetason díprópíónati og formóteróli, fram yfir tíótrópíum og fasta samsetningu með indakateróli og glýkópýrróníumi hvað varðar bætt lífsgæði (mælt sem SGRQ heildarskor, samkvæmt Saint George Respiratory Questionnaire).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Trydonis hjá öllum undirhópum barna við langvinnri lungnateppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Trydonis – föst samsetning

Lyfjahvörf beklómetason díprópíónats (og virka umbrotsefnisins beklómetason 17-mónóprópríónats), formóteróls og glýkópýrróníum brómíðs hafa verið rannsökuð í rannsókn á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum einstaklingum þar sem Trydonis innöndunarduft var borið saman við innúðalausnina, sem bæði gefa frá sér beklómetason díprópíónat, formóteról fúmarat og glýkópýrróníum brómíð í styrkleika sem nemur 100/6/12,5 µg/innöndunarskammti, (8 innöndunarskammtar samsvara heildarskammti sem nemur 800/48/100 µg). Hlutfallsleg altæk heildarútsetning var metin án þess að notuð væri inntaka virks lyfjakols til þess að meta virka efnið sem frásogast frá lungum og frá meltingarvegi, en hlutfallslegt aðgengi í lungum var kannað með því að nota inntöku virks lyfjakols til að útiloka frásog virkra efna frá meltingarveginum.

Beklómetason díprópíónat frásogaðist hratt og hámarkspéttni í plasma kom fram 10 mínútum eftir gjöf á skammti, bæði fyrir Trydonis innöndunarduft og innúðalyf, lausn. Gjöf innöndunarduftsins leiddi til aukinnar altækrar heildarútsetningar (1,2-föld fyrir C_{max} og 2,4-föld fyrir AUC_{0-t}) og aðgengis í lungum (1,3-falt fyrir C_{max} og 2,5-falt fyrir AUC_{0-t}) samanborið við innúðalyfið, lausnina.

Beklómetason 17-mónóprópríónat myndaðist hratt og hámarkspéttni í plasma kom fram u.þ.b. 15-30 mín. eftir gjöf lyfsins. Gjöf innöndunarduftsins leiddi til heldur lægri altækrar heildarútsetningar samanborið við innúðalausnina (-17% fyrir C_{max} og -16% fyrir AUC_{0-t}) á meðan aðgengi í lungum var jafngilt fyrir AUC_{0-t} en heldur lægra fyrir C_{max} (-13%).

Formóteról frásogaðist hratt og hámarkspéttni í plasma kom fram 10 mínútum eftir gjöf á skammti, bæði fyrir innöndunarduftið og innúðalyfið, lausnina. Gjöf innöndunarduftsins leiddi til aukinnar heildarútsetningar (1,6-föld fyrir C_{max} og 1,2-föld fyrir AUC_{0-t}) og aðgengis í lungum (1,8-föld fyrir C_{max} og 1,9-föld fyrir AUC_{0-t}) samanborið við innúðalyfið, lausnina.

Lyfjahvörf glýkópýrróníumbromíðs einkenndust af hröðu frásogi og hámarkspéttni í plasma kom fram 10 mínútum eftir gjöf á skammti, bæði fyrir innöndunarduftið og innúðalyfið, lausnina. Altæka heildarútsetningin var jafngild fyrir innöndunarduftið og innúðalausnina en var 2,2-falt hærri fyrir innöndunarduftið þegar hún var metin sem hámarkspéttni. Aðgengi í lungum var herra fyrir innöndunarduftið, með 2,9-faldri aukningu á C_{max} og 1,2-faldri aukningu á AUC_{0-t}.

Áhrif af skertri nýrnastarfsemi

Altæk útsetning (AUC_{0-1}) fyrir beklómetason díprópíónati, fyrir umbrotsetni þess, beklómetason 17-mónóprópíónati, og fyrir formóteróli varð ekki fyrir áhrifum af vægt eða alvarlega skertri nýrnastarfsemi. Hvað varðar glýkópýrróníum komu engin áhrif fram hjá einstaklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar varð vart við allt að 2,5-falda hækkun altækrar heildarútsetningar hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasiunartíðni undir 30 ml/mín./1,73 m²), sem afleiðingu af verulegri minnkun þess magns sem skilst út með þvagi (u.þ.b. 90% minnkun á úthreinsun glýkópýrróníums um nýru). Hermiprófanir sem framkvæmdar voru með lyfjahvarfalíkani sýndu að jafnvel þegar gildi skýribreytna voru óvenjuleg (líkamsþyngd innan við 40 kg og samhliða gauklasiunartíðni undir 27 ml/mín./1,73 m²) hélst útsetning fyrir virkum innihaldsefnum Trydonis u.þ.b. á 2,5-földu bili samanborið við útsetningu hjá dæmigerðum sjúklingi með skýribreytur við miðgildi.

Beklómetason díprópíónat

Beklómetason díprópíónat er forlyf með litla sækni í bindingu við sykursteravaka sem er vatnsrofið fyrir tilstilli esterasaensíma yfir í virka umbrotsefnið beklómetason 17-mónóprópíónat, sem hefur öflugri staðbundna bólgueyðandi virkni en forlyfið beklómetason díprópíónat.

Frásog, dreifing og umbrot

Beklómetason díprópíónat til innöndunar frásogast hratt um lungun; áður en frásog á sér stað verður veruleg umbreyting yfir í beklómetason 17-mónóprópíónat fyrir tilstilli esterasaensíma sem er að finna í flestum vefjum. Altækt aðgengi virka umbrotsefnisins er um lungu (36%) og með frásogi í meltingarfærum eftir að skammti er kyngt. Aðgengi beklómetason díprópíónats er óverulegt eftir að því er kyngt; hins vegar veldur umbreyting við fyrstu umferð yfir í 17-mónóprópíónat því að 41% af skammtinum frásogast í formi virka umbrotsefnisins. Altæk útsetning eykst nokkurn veginn línulega eftir því sem skammtur til innöndunar er aukinn. Heildaraðgengi eftir innöndun er u.þ.b. 2% og 62% af tilgreindum skammti hvað varðar óbreytt beklómetason díprópíónat og beklómetason 17-mónóprópíónat, í þessari röð. Í kjölfar skömmtunar í bláæð hafa beklómetason díprópíónat og virkt umbrotsefni þess mikla úthreinsun í blóðvökva (150 og 120 l/klst., í þessari röð), en beklómetason díprópíónat hefur lítið dreifingarrúmmál við stöðugt ástand (20 l) og virka umbrotsefnið viðameiri dreifingu í vefi (424 l). Próteinbinding í blóðvökva er í meðallagi mikil.

Brotthvarf

Útskilnaður í hægðum er helsta brotthvarfsleið beklómetason díprópíónats, einkum í formi skautaðra umbrotsefna. Útskilnaður beklómetason díprópíónats og umbrotsefna þess um nýru er óverulegur. Helmingunartími brotthvarfs er 0,5 klst. og 2,7 klst. hvað varðar beklómetason díprópíónat og beklómetason 17-mónóprópíónat, í þessari röð.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Lyfjahlvörf beklómetason díprópíónats hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð, en þar sem beklómetason díprópíónat gengst undir mjög hratt umbrot fyrir tilstilli esterasaensíma sem eru til staðar í þarmavökva, sermi, lungum og lifur og myndar síðan efnin beklómetason 21-mónóprópíónat, beklómetason 17-mónóprópíónat og beklómetason sem hafa meiri skautun, er hins vegar ekki búist við að skert lifrastarfsemi valdi breytingum á lyfjahlvörfum og öryggi beklómetason díprópíónats.

Formóteról

Frásog og dreifing

Eftir innöndun frásogast formóteról bæði úr lungum og meltingarvegi. Það brot skammts til innöndunar sem kyngt er eftir gjöf með innöndunartæki til skömmtunar getur verið á bilinu 60% til 90%. Að minnsta kosti 65% af því broti sem kyngt er frásogast úr meltingarvegi. Hámarkspéttni óbreytta virka innihaldsefnisins í blóðvökva á sér stað 0,5 til 1 klst. eftir inntöku. Próteinbinding formóteróls í blóðvökva er 61-64% og eru 34% bundin albúminu. Engin metnun var á bindingu á því

þéttibili sem náðist með meðferðarskömmtum. Ákvarðaður helmingunartími brotthvarfs eftir inntöku er 2-3 klst. Frásog formóteróls er línulegt eftir innöndun 12 til 96 míkrogramma af formóteróli.

Umbrot

Formóteról umbrotnar að verulegu leyti og helsta umbrotsferlið felur í sér beina samtengingu við fenólhýdroxýlhópinn. Samtenging glúkúróníðsýra er óvirk. Annað meginferli felur í sér O-afmetýlun og síðan samtengingu við fenól 2'-hýdroxýlhópinn. Sýtókróm P450 samsætuensímin CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 gegna hlutverki við O-afmetýlun formóteróls. Lifrinn virðist vera megin umbrotsstaðurinn. Formóteról hamlar ekki CYP450 ensímum við þá þéttni sem náð er með meðferðarskömmtum.

Brotthvarf

Samanlagður útskilnaður formóteróls með þvagi eftir staka innöndun úr innöndunartæki með þurru dufti jókst línulega á 12-96 míkrogramma skammtabilinu. Að öllu jöfnu skildust 8% og 25% af skammtinum út sem óbreytt og heilt formóteról, í þessari röð. Samkvæmt þéttni í blóðvökva sem mæld var eftir innöndun á stökum 120 míkrogramma skammti hjá 12 heilbrigðum einstaklingum var meðal helmingunartími brotthvarfs áætlaður sem 10 klst. U.þ.b. 40% og 60% af óbreyttu virku innihaldsefni sem skildist út með þvagi voru (R,R)- og (S,S)-handhverfur, í þessari röð. Innbyrðis hlutföll handhverfanna tveggja héldust stöðug á því skammtabili sem rannsakað var og engar vísbendingar voru um hlutfallslega uppsöfnun annarrar handhverfu frekar en hinnar eftir endurtekna skammta. Eftir inntöku (40 til 80 míkrogrömm) komu 6% til 10% af skammtinum fram í þvagi sem óbreytt virkt innihaldsefni hjá heilbrigðum einstaklingum; allt að 8% af skammtinum kom fram sem glúkúróníð. Alls 67% af innteknum skammti formóteróls skilst út með þvagi (að mestu í formi umbrotsefna) og afgangurinn í hægðum. Úthreinsun formóteróls um nýru er 150 ml/mín.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf formóteróls hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; þar sem formóteról hverfur að mestu brott með umbroti í lifur má hins vegar búast við aukinni útsetningu hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Glýkópýrróníum

Frásog og dreifing

Glýkópýrróníum er með fjörgreinda ammóníumbyggingu sem takmarkar flutning gegnum lífrænar himnur og veitir hægt, breytilegt og ófullkomið frásog í meltingarfærum. Eftir innöndun glýkópýrróníums var aðgengi í lungum 10,5% (með inntöku virkjaðs lyfjakols) en heildaraðgengið var 12,8% (án inntöku virkjaðs lyfjakols) sem staðfestir takmarkað frásog í meltingarfærum og gefur til kynna að meira en 80% af altækri útsetningu fyrir glýkópýrróníum hafi verið vegna frásogs í lungum. Eftir endurtekna innöndun tvisvar á dag þar sem um var að ræða skammta á bilinu 12,5 til 50 míkrogrömm með innöndunartæki með úðaskömmun hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sýndi glýkópýrróníum línuleg lyfjahvörf með lítilli altækri uppsöfnun við stöðugt ástand (miðgildi uppsöfnunarhlutfalls 2,2-2,5). Dreifingarrúmmál (V_z) glýkópýrróníums til innöndunar jókst samanborið við innrennsli í bláæð (6.420 l samanborið við 323 l) og það endurspeglar hægara brotthvarf eftir innöndun.

Umbrot

Umbrotsferli glýkópýrróníums *in vitro* (frymisagnir úr lifur og lifrarfrumur úr mönnum, hundum, rottum, músum og kanínum) var svipað hjá öllum dýrategundum og megin umbrotsvirknin var hýdroxýltenging á fenýl- og kýklópentýlhringjum. CYP2D6 reyndist vera eina ensímið sem hafði hlutverki að gegna við umbrot glýkópýrróníums.

Brotthvarf

Meðal helmingunartími brotthvarfs fyrir glýkópýrróníum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var u.þ.b. 6 klst. eftir inndælingu í bláæð en eftir innöndun hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu var hann á bilinu 5 til 12 klst. við stöðugt ástand. Eftir staka inndælingu í bláæð með glýkópýrróníum skildust 40% af skammtinum út með þvagi innan 24 klst. Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fengu endurtekna gjöf tvisvar á dag með glýkópýrróníum til innöndunar var það brot af skammtinum

sem skildist út með þvagi á bilinu 13,0% til 14,5% við stöðugt ástand. Meðal úthreinsun um nýru var svipuð á því skammtabili sem prófað var og eftir staka og endurtekna innöndun (á bilinu 281-396 ml/mín.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegt öryggi

Í innöndunarrannsókn hjá hundum með fjarmælingabúnað var hjarta- og æðakerfið meginmarkkerfi fyrir bráð áhrif Trydonis (hækkun hjartsláttartíðni, lækkun á blóðþrýstingi, breytingar á hjartalínuriti við stærri skammta), áhrif sem líklegt er að tengist helst beta2-adrenvirkri virkni formóteróls og and-múskarínvirkni glýkópýrróníums. Engar vísbendingar komu fram um viðbótaráhrif af þreföldu samsetningunni samanborið við stöku innihaldsefnin.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í innöndunarrannsóknnum með endurteknum skömmtum með Trydonis hjá rottum og hundum sem stóðu í allt að 13 vikur, tengdust helstu breytingar sem fram komu áhrifum á ónæmiskerfið (líklega vegna altækra barksteraáhrifa beklómetasón tvíprópíónats og virka umbrotsefnisins beklómetasón-17-mónóprópíónats) og á hjarta- og æðakerfið (líklega tengt beta2-adrenvirkri virkni formóteróls og and-múskarínvirkni glýkópýrróníums). Eiturefnafræðileg samantekt þriggja lyfja samsetningarinnar endurspegladi stöku virku innihaldsefnin án marktækrar aukningar á eiturverkunum og án óvæntra niðurstaðna.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Beklómetasón tvíprópíónat/beklómetasón-17-mónóprópíónat var talið valda eiturverkunum á æxlun hjá rottum, svo sem lækkun á getnaðartíðni, frjósemisgildi og breytum varðandi byrjunarþroska fósturvísa (fanglát), seinkaðri beinmyndun og auknu nýgengi breytinga á innnyflum; en legslakandi áhrif og and-múskarínáhrif vegna beta2-adrenvirkrar virkni formóteróls og and-múskarínvirkni glýkópýrróníums sem komu fram hjá ungafullum rottum á síðari stigum meðgöngu og/eða fyrri stigum mjólkurgjafar leiddu til þess að ungar dóu.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Eiturverkanir Trydonis á erfðaeefni hafa ekki verið metnar, en stöku innihaldsefnin höfðu engar eiturverkanir á erfðaeefni í hefðbundnum prófunarkerfum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með Trydonis. Hins vegar sýndi glýkópýrrónónbrómið ekki fram á nein krabbameinsvaldandi áhrif í 104 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá erfðabreyttum Tg-rasH2 músum og birtar heimildir um langtímarannsóknir með beklómetasón tvíprópíónati og formóteról fúmarati hjá rottum gefa ekki til kynna klínískt marktæk krabbameinsvaldandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat (getur innihaldið mjólkurprótein)
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

21 mánuður.

Þegar pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið innan 6 vikna og geyma á þurrum stað.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið innöndunartækið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Aðeins má taka það úr pokanum rétt fyrir fyrstu notkun.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Innöndunartækið er hvítt innöndunartæki með grárri hlíf yfir munnstykkinu og teljara fyrir innöndunarskammtana. Það samanstendur úr ytra byrði sem inniheldur neðri hluta hylkis með glugga sem sýnir fjölda innöndunarskammta sem eftir eru og áfastri hlíf. Þegar hlífin sem einnig knýr skammtateljarann er opnuð, kemur í ljós munnstykki sem innöndunarskammtar lyfsins eru gefnir í gegnum.

Neðri hluti hylkisins og munnstykkið eru gerð úr akrýlonítríl bútadíenstýreni og hlífin er úr pólýprópýleni.

Innöndunartækinu er pakkað í hitainnsiglaðan pólýamíð/ál/pólýetýlen (PA/ál/PE) eða pólýetýlen-tereftalat/ál/pólýetýlen (PET/ál/PE) poka.

Pakkingastærðir:

Pakking með 1 innöndunartæki sem inniheldur 120 innöndunarskammta

Fjölpakking sem inniheldur 240 innöndunarskammta (2 innöndunartæki, hvort með 120 innöndunarskömmum).

Fjölpakking sem inniheldur 360 innöndunarskammta (3 innöndunartæki, hvert með 120 innöndunarskömmum).

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. apríl 2018

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. desember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Trydonis 87/5/9 míkrogrömm innúðalyf, lausn
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 87 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

Hver mældur skammtur (skammtur sem kemur úr lokanum) inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt etanól, saltsýra, drifefni: norflúran.
Inniheldur flúoraðar gróðurhúsalofttegundir.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innúðalyf, lausn.

- 1 þrýstiílát með 60 afmældum skömmtum.
- 1 þrýstiílát með 120 afmældum skömmtum.
- 1 þrýstiílát með 180 afmældum skömmtum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þrýstiíllát með 60 afmældum skömmtum:

Eftir að lyfið er afhent:

Geymið að hámarki í 2 mánuði við lægri hita en 25°C.

Þrýstiíllát með 120 og 180 afmældum skömmtum:

Eftir að lyfið er afhent:

Geymið að hámarki í 4 mánuði við lægri hita en 25°C.

Dagsetning afhendingar

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

Hlífið við hærri hita en 50°C.

Ekki má gata þrýstiíllátið.

Áður en lyfið er afhent:

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Trydonis 87/5/9 míkrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (með Blue Box)

1. HEITI LYFS

Trydonis 87/5/9 míkrogrömm innúðalyf, lausn
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 87 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

Hver mældur skammtur (skammtur sem kemur úr lokanum) inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt etanól, saltsýra, drifefni: norflúran.
Inniheldur flúoraðar gróðurhúsalofttegundir.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innúðalyf, lausn.

Fjölþakking: **240 afmældir skammtar** (2 þrýstiílát með 120 afmældum skömmtum hvert).
Fjölþakking: **360 afmældir skammtar** (3 þrýstiílát með 120 afmældum skömmtum hvert).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir að lyfið er afhent:

Geymið að hámarki í 4 mánuði við lægri hita en 25°C.

Dagsetning ávísunar

Skráðið einnig daginn sem lyfið er afhent á hverja einstaka pakkningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

Hlífið við hærri hita en 50°C.

Ekki má gata þrýsti látið.

Áður en lyfið er afhent:

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Trydonis 87/5/9 míkrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Trydonis 87/5/9 míkrogrömm innúðalyf, lausn
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 87 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

Hver mældur skammtur (skammtur sem kemur úr lokanum) inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: vatnsfrítt etanól, saltsýra, drifefni: norflúran.
Inniheldur flúoraðar gróðurhúsalofttegundir.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innúðalyf, lausn.

1 þrýstiílát með 120 afmældum skömmtum.

Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir að lyfið er afhent:

Geymið að hámarki í 4 mánuði við lægri hita en 25°C.

Dagsetning ávísunar

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

Hlífið við hærri hita en 50°C.

Ekki má gata þrýstiálátið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Trydonis 87/5/9 míkrog

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLÍLÁT

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Trydonis 87/5/9 míkrogrömm innúðalyf
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

60 afmældir skammtar
120 afmældir skammtar
180 afmældir skammtar

6. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

PLASTSKAMMTARI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Trydonis 87/5/9 mikrog

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR STAKA PAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Trydonis 88/5/9 míkrogrömm innöndunarduft
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronii

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 88 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

Hver mældur skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft.

1 NEXThaler innöndunartæki sem inniheldur **120 innöndunarskammta**.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið innan 6 vikna og geyma á þurrum stað.

Fyrir sjúklinginn: skráðu dagsetninguna þegar þú opnar pokann fyrst og límdu merkimiðann á botn innöndunartækisins.

[Rými fyrir límmiðann sem sýnir eftirfarandi texta:]

Trydonis 88/5/9 Opnunardagsetning poka: ../../ ..

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið innöndunartækið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Aðeins má taka það úr pokanum rétt fyrir fyrstu notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/006 (1 innöndunartæki með 120 innöndunarskömmtum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Trydonis 88/5/9 míkrog innöndunarduft

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (með Blue Box)

1. HEITI LYFS

Trydonis 88/5/9 míkrogrömm innöndunarduft
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 88 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

Hver mældur skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft

Fjölþakking: **240 innöndunarskammtar** (2 NEXThaler innöndunartæki, hvort með 120 innöndunarskömmtum).

Fjölþakking: **360 innöndunarskammtar** (3 NEXThaler innöndunartæki, hvert með 120 innöndunarskömmtum).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið innan 6 vikna og geyma á þurrum stað.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið innöndunartækið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Aðeins má taka það úr pokanum rétt fyrir fyrstu notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/007 (2 innöndunartæki, hvort með 120 innöndunarskömmtum)
EU/1/18/1274/008 (3 innöndunartæki, hvert með 120 innöndunarskömmtum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Trydonis 88/5/9 míkróg innöndunarduft

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Trydonis 88/5/9 míkrogrömm innöndunarduft
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

Hver gefinn skammtur inniheldur 88 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

Hver mældur skammtur inniheldur 100 míkrogrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrogrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrogrömm af glýkópýrróníum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft.

1 NEXThaler innöndunartæki sem inniheldur **120 innöndunarskammta**.

Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið innan 6 vikna og geyma á þurrum stað.

Fyrir sjúklinginn: skráðu dagsetninguna þegar þú opnar pokann fyrst og límdu merkimiðann á botn innöndunartækisins.

[Rými fyrir límmiðann sem sýnir eftirfarandi texta:]

Trydonis 88/5/9 Opnunardagsetning poka: ../../ ..

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið innöndunartækið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Aðeins má taka það úr pokanum rétt fyrir fyrstu notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1274/007 (2 innöndunartæki, hvort með 120 innöndunarskömmtum)

EU/1/18/1274/008 (3 innöndunartæki, hvert með 120 innöndunarskömmtum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Trydonis 88/5/9 míkrog innöndunarduft

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Trydonis 88/5/9 míkrogrömm innöndunarduft
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósaeynhýdrat og magnesíumsterat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innöndunarduft.

1 NEXThaler innöndunartæki sem inniheldur **120 innöndunarskammta**.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Þegar pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið innan 6 vikna og geyma á þurrum stað.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið innöndunartækið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Aðeins má taka það úr pokaðum rétt fyrir fyrstu notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNÖNDUNARTÆKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Trydonis 88/5/9 míkrogrömm innöndunarduft
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrroniu

Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

120 innöndunarskammtar

6. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Trydonis 87 míkrogrömm/5 míkrogrömm/9 míkrogrömm innúðalyf, lausn
beklómetason díprópíónat/formóteról fúmarat díhýdrat/glýkópýrróníum
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrroniu*)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Trydonis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Trydonis
3. Hvernig nota á Trydonis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trydonis
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Trydonis og við hverju það er notað

Trydonis er lyf til að auðvelda öndun og inniheldur þrjú virk innihaldsefni:

- beklómetason díprópíónat,
- formóteról fúmarat díhýdrat og
- glýkópýrróníum.

Beklómetason díprópíónat tilheyrir hópi lyfja sem nefnast barksterar og draga úr þrota og ertingu í lungum.

Formóteról og glýkópýrróníum eru lyf sem nefnast langvirk berkjuvíkkandi lyf. Þau virka á mismunandi hátt til að slaka á vöðvunum í öndunarvegum og hjálpa til við að víkka öndunarvegina þannig að öndunin verður auðveldari.

Regluleg meðferð með þessum þremur virku innihaldsefnum hjálpar til við að draga úr og hindra einkenni á borð við mæði, mäs og hósta hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu (COPD). Trydonis getur dregið úr versnun einkenna langvinnrar lungnateppu. Langvinn lungnateppa er alvarlegur langtíma sjúkdómur sem veldur þrengingum í öndunarvegi og skemmdum á lungnablöðrum sem leiðir til öndunarerfiðleika.

2. Áður en byrjað er að nota Trydonis

Ekki má nota Trydonis

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir beklómetason díprópíónati, formóteról fúmarat díhýdrati og/eða glýkópýrróníum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Trydonis er notað sem viðhaldsmeðferð við langvinnri lungnateppu. Ekki nota lyfið til að meðhöndla skyndileg andnaðar- eða másköst.

Ef öndunin versnar

Ef mæði eða mäs versnar (blísturshljóð samhliða öndun) strax eftir að lyfinu er andað inn skal hætta notkun Trydonis innöndunartækisins og nota strax hraðvirkandi innöndunartæki til að slá á einkennin. Þú skalt strax hafa samband við lækinn. Læknirinn mun meta einkennin og ef á þarf að halda er mögulegt að hann skipti um meðferð.

Sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Ef lungnasjúkdómurinn versnar

Ef einkennin versna eða erfitt er að ná stjórn á þeim (t.d. ef þú notar oftár annað innöndunartæki til að slá á einkennin) eða ef innöndunartæki til að slá á einkennin bætir ekki einkennin, skaltu leita tafarlaust til læknisins. Hugsanlegt er að lungnasjúkdómurinn sé að versna og læknirinn þarf mögulega að ávísa annarri meðferð.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Trydonis er notað:

- ef þú ert með hjartakvilla, svo sem hjartaöng (verki í hjarta, verki í brjóstakassa), hefur nýlega fengið hjartaáfall (hjartadrep), hjartabilun, þrengingu í slagæðum kringum hjartað (kransæðasjúkdóm), sjúkdóm í hjartalokum eða önnur frávik í hjarta eða ef þú ert með sjúkdóm sem kallast ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (kallast einnig HOCM og er sjúkdómur sem einkennist af óeðlilegum hjartavöðva).
- ef þú ert með raskanir á takti hjartans svo sem aukinn eða óreglulegan hjartslátt, hraðan púls eða hjartsláttarónot, eða ef þér hefur verið sagt að þú sért með óeðlilegt hjartalínurit (ECG).
- ef þú ert með þrengingu í slagæðum (kallast einnig slagæðakölkun), ef þú ert með háan blóðþrýsting eða ef þú ert með slagæðargúlp (óeðlilega bungu í æðavegg).
- ef þú ert með ofvirkan skjaldkirtil.
- ef þú ert með lágt kalíummagn í blóðinu. Notkun Trydonis samhliða ákveðnum öðrum lyfjum við langvinnri lungnateppu eða lyfjum eins og þvagræsilyfjum (lyfjum sem losa vatn úr líkamanum til þess að meðhöndla hjartasjúkdóm eða háan blóðþrýsting), getur valdið því að kalíumgildi í blóðinu lækka skyndilega. Því er hugsanlegt að læknirinn vilji mæla kalíumgildi í blóðinu öðru hvoru.
- ef þú ert með sjúkdóm í lifur eða nýrum.
- ef þú ert með sykursýki. Stórir skammtar af formóteróli geta hækkað blóðsykurinn og því getur verið að þú þurfir að gangast undir frekari blóðrannsóknir til þess að athuga blóðsykurinn þegar þú byrjar að nota lyfið og öðru hverju meðan á meðferð stendur.
- ef þú ert með æxli í nýrnahettu (einnig kallað krómfiklaæxli).
- ef þú átt að gangast undir svæfingu. Byggt á því um hvaða svæfingarlyf er að ræða getur þurft að hætta notkun Trydonis a.m.k. 12 klst. fyrir svæfinguna.
- ef þú færð eða hefur fengið meðferð við berklum eða ef þú ert með sýkingu í brjóstakassa.
- ef þú ert með augnkvilla sem nefnist þrönghornsgláka.
- ef þú átt erfitt með þvaglát.
- ef þú ert með sýkingu í munni og hálsi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu upplýsa lækinn um það áður en Trydonis er notað. Ef þú ert með eða hefur fengið lækisfræðilegan kvilla eða ofnæmi eða ef þú ert ekki viss um hvort þú getir notað Trydonis, skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en innöndunartækið er notað.

Ef þú notar Trydonis nú þegar

Ef þú notar Trydonis eða stóra skammta af öðrum barksterum til innöndunar í langan tíma og ert undir álagi (t.d. við sjúkráðsinnlögn eftir slys, við alvarlegan áverka eða fyrir aðgerð) er hugsanlegt að þú þurfir á meira magni af lyfinu að halda. Í slíkum tilvikum er hugsanlegt að lækinn þurfi að auka skammtinn af barksterum til að takast á við streituna og gæti ávísað þeim sem töflum eða stungulyfi. Hafðu samband við lækni ef þú færð þokusýn eða aðrar sjóntruflanir.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki taka lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða Trydonis

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem eru svipuð Trydonis og eru notuð við lungnasjúkdómnum.

Sum lyf geta aukið áhrif Trydonis og lækinn gæti viljað fylgjast vel með þér ef þú tekur þessi lyf (þ.m.t. sum lyf við HIV: rítónavír, kóbísistat).

Ekki nota lyfið með betablokka (notaður til að meðhöndla ákveðna hjartasjúkdóma eins og hjartaöng eða til að lækka blóðþrýsting) nema lækinn hafi valið betablokka sem hefur ekki áhrif á öndunina. Betablokkar (þ.m.t. augndropar með betablokka) geta dregið úr áhrifum formóteróls eða valdið því að það verkar ekki. Hins vegar getur notkun annarra beta2-örvandi lyfja (sem virka á sama hátt og formóteról) aukið áhrif formóteróls.

Notkun Trydonis samhliða:

- lyfjum til að meðhöndla:
 - óeðlilegan takt hjartans (kínidín, dísópyramíði, prókaínamiði),
 - ofnæmisviðbrögð (andhistamín),
 - einkenni þunglyndis eða geðraskanir svo sem MAO-hemlum (til dæmis fenelsín og ísókarboxasíði), þríhringlaga þunglyndislyfjum (til dæmis amitryptílín og imipramín) og fenótíasíngetur valdið breytingum á hjartalínuriti (ECG). Þau geta einnig aukið hættu á röskunum á takti hjartans (sleglasláttarglöpum).
- lyfjum til að meðhöndla Parkinsons sjúkdóm (levódópa), til að meðhöndla vanvirkan skjaldkirtil (levóþýroxín), lyfjum sem innihalda oxýtósín (sem veldur samdrætti í legi) og áfengi getur aukið líkurnar á aukaverkunum formóteróls á hjartað.
- MAO-hemlum, þ.m.t. lyfjum með svipaða eiginleika og fúrasólídon og prókarbasín sem notuð eru til að meðhöndla geðraskanir, getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi.
- lyfjum til að meðhöndla hjartasjúkdóma (dígoxín) getur valdið skyndilegri lökkun á kalíumgildum í blóði. Þetta getur aukið líkur á óeðlilegum takti hjartans.
- öðrum lyfjum til að meðhöndla langvinna lungnateppu (teófyllín, amínófyllín eða barksterum) og þvagræsilyfjum getur einnig valdið skyndilegri lökkun á kalíumgildum í blóði.
- sum svæfingarlyf geta aukið hættuna á óeðlilegum takti í hjartanu.

- Dísúlfríam, lyf sem notað er til þess að meðhöndla fólk með áfengissýki (drykkjuvandamál) eða metrónídasól, sýklalyf til þess að meðhöndla sýkingu í líkamanum geta valdið aukaverkunum (t.d. flökurleika, uppköstum, magaverkjum) þar sem dálítið magn af alkóhóli er að finna í Trydonis.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Aðeins má nota Trydonis á meðgöngu ef lækinn hefur ráðlagt þér að gera það. Æskilegt er að forðast notkun Trydonis í fæðingu vegna hamlandi áhrifa formóteróls á samdrætti í legi. Ekki má nota Trydonis meðan þú ert með barn á brjósti. Þú og lækinn verðið að taka ákvörðun hvort hætta skuli brjóstgjöf eða hætta/forðast notkun Trydonis meðferðar með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Trydonis hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Trydonis inniheldur etanól

Trydonis inniheldur 8,856 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum afmældum skammti, sem samsvarar 17,712 mg í hverjum skammti í tveimur afmældum skömmtum. Magnið samsvarar allt að 1 ml bjórs eða léttvíns í tveimur afmældum skömmtum af lyfinu. Þetta litla magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

3. Hvernig nota á Trydonis

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur eru tvö þúst að morgni og tvö þúst að kvöldi.

Ef þér finnst lyfið ekki veita mikinn árangur skaltu ræða það við lækinn. Ef þú hefur áður notað annað innöndunartæki sem inniheldur beklómetason díprópíónat skaltu leita ráða hjá læknum, þar sem hugsanlegt er að árangursríkur skammtur af beklómetason díprópíónati með Trydonis til þess að meðhöndla langvinna lungnateppu sé minni en með sumum öðrum innöndunartækjum.

Íkomuleið

Trydonis er til innöndunar.

Þú skalt anda lyfinu inn um munninn og þannig berst lyfið beint í lungun.

Lyfið er í þrýstiíláti í innöndunartæki úr plasti með munnstykki.

Trydonis er fáanlegt í þremur stærðum:

- ílát með 60 þústum
- ílát með 120 þústum
- ílát með 180 þústum.

Ef þér hefur verið ávísað íláti með 60 þústum eða 120 þústum

Það er teljari á bakhlið innöndunartækisins sem veitir upplýsingar um hversu margir skammtar eru eftir. Í hvert skipti sem þú þrýstir á þrýstiílátið losnar lyfjapúst og teljarinn telur niður um einn. Passaðu að missa ekki innöndunartækið þar sem það getur lækkað töluna á teljaranum.

Ef þér hefur verið ávísað íláti með 180 þústum

Það er vísir á bakhlið innöndunartækisins sem veitir upplýsingar um hversu margir skammtar eru eftir. Í hvert skipti sem þú þrýstir á þrýstiílátið losnar lyfjapúst og skammtavísirinn snýst örlítið. Fjöldi úða

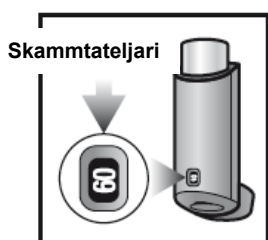
sem eru eftir er sýndur sem margfeldi af 20. Passaðu að missa ekki innöndunartækið þar sem það getur lækkað töluna á skammtavísinum.

Innöndunartækið prófað

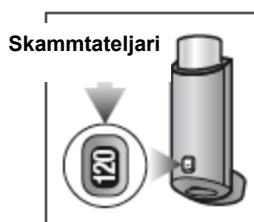
Áður en innöndunartækið er notað í fyrsta skipti skal prófa innöndunartækið til að ganga úr skugga um að það virki rétt, á eftirfarandi hátt.

1. Gakktu úr skugga um að skammtateljariinn sýni 61 eða 121 samkvæmt stærð ílátsins sem þér var ávísað og að skammtavísirinn sýni 180
2. Fjarlægðu hlífðarlokið af munnstykkinu
3. Haltu innöndunartækinu í uppréttri stöðu þannig að munnstykkið sé neðst
4. Beindu munnstykkinu frá þér og þrýstu þétt á þrýstiílátið til þess að losa eitt þúst
5. Athugaðu skammtateljarann og skammtavísinn. Ef þú ert að prófa innöndunartækið í fyrsta skipti á teljarinn að sýna:

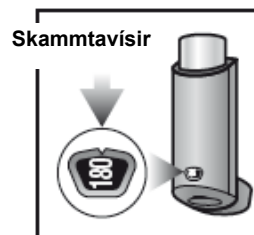
60
- þegar ílátið með 60 þústum er notað



120
- þegar ílátið með 120 þústum er notað



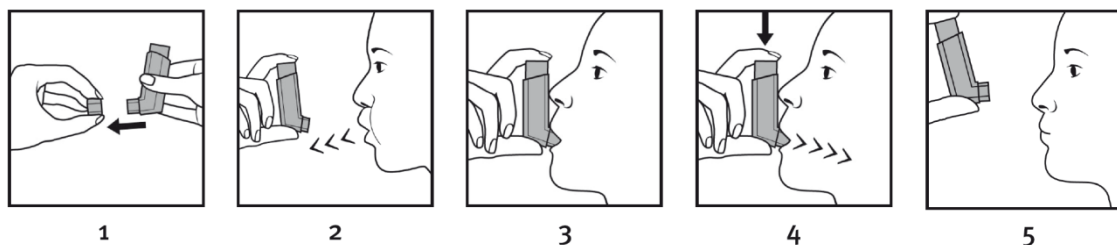
180
- þegar ílátið með 180 þústum er notað



Hvernig á að nota innöndunartækið

Stattu eða sittu upprétt/ur þegar innöndun fer fram.

MIKILVÆGT: ekki má framkvæma skref 2 til 5 of hratt.



1. Fjarlægðu hlífðarlokið af munnstykkinu og gakktu úr skugga um að munnstykkið sé hreint og laust við ryk og óhreinindi.
2. Andaðu eins hægt og djúpt frá þér og þú getur til þess að tæma lungun.
3. Haltu innöndunartækinu í uppréttri stöðu þannig að munnstykkið sé neðst og settu munnstykkið á milli tannanna án þess að bíta saman. Síðan skaltu setja varirnar utan um munnstykkið þannig að tungan liggi flöt undir því.
4. Andaðu hægt og djúpt að þér gegnum munninn til að fylla lungun lofti (þetta á að taka u.þ.b. 4-5 sekúndur). Strax og þú byrjar að anda að þér skaltu þrýsta þétt niður á efsta hluta þrýstiílátsins til þess að losa eitt þúst.
5. Haltu niðri í þér andanum eins lengi og þú getur og fjarlægðu síðan innöndunartækið úr munnum og andaðu hægt frá þér. Ekki anda frá þér inn í innöndunartækið.
6. Gakktu úr skugga um að skammtateljariinn (60/120 þúst) hafi lækkað um einn og að skammtavísirinn (180 þúst) hafi snúist örlítið.

Þegar þú notar seinni þústið skaltu halda innöndunartækinu í uppréttri stöðu í hálfa mínútu og endurtaka svo skref 2 til 5.

Ef þú sérð úða birtast efst úr innöndunartækinu eða úr munnvikum, táknar það að Trydonis kemst ekki nægilega vel inn í lungun. Taktu annað þúst og fylgdu leiðbeiningunum á ný frá skrefi 2.

Eftir notkun skaltu setja hlífðarlokið aftur á tækið.

Til þess að hindra sveppasýkingu í munni og hálsi skaltu skola munninn eða gúlgra með vatni án þess að gleypa það eða bursta tennurnar eftir hverja notkun innöndunartækisins.

Hvenær á að taka nýtt innöndunartæki í notkun

Þú skalt fá þér nýtt innöndunartæki þegar teljarinn eða vísirinn sýnir töluna 20. Hættu að nota innöndunartækið þegar teljarinn eða vísirinn sýnir 0 þar sem ekki er víst að nóg sé eftir af lyfinu í tækinu til þess að veita fullan skammt (púst).

Ef þú hefur veikt grip getur verið auðveldara að halda innöndunartækinu með báðum höndum: haltu efri hluta innöndunartækisins með báðum vísifingrum og neðri hlutanum með báðum þumlum.

Ef þér finnst erfitt að nota innöndunartækið um leið og þú byrjar að anda að þér getur þú notað AeroChamber Plus úðabelg. Spyrðu lækinn eða lyfjafræðing um þennan búnað. Mikilvægt er að þú lesir fylgiseðilinn sem fylgir AeroChamber Plus úðabelgnum og fylgir vandlega leiðbeiningunum um hvernig nota skuli AeroChamber Plus úðabelg og þrífa hann.

Þrif á Trydonis innöndunartækinu

Þú skalt þrífa innöndunartækið einu sinni í viku.

1. Ekki fjarlægja þrýstiálátið úr innöndunartækinu og ekki nota vatn eða aðra vökva til að þrífa innöndunartækið.
2. Fjarlægðu hlífðarlokið af munnstykkinu með því að toga það af innöndunartækinu.
3. Þurrkaðu munnstykkið og innöndunartækið að utan og innan með hreinum og þurrum klút eða pappír.
4. Komdu munnstykkislokinu aftur fyrir.

Ef notaður er stærri skammtur af Trydonis en mælt er fyrir um

Mikilvægt er að þú takir skammtinn eins og lækinn hefur ráðlagt. Ekki taka meira en ávísaðan skammt án þess að ræða við lækinn.

Ef notaður er stærri skammtur af Trydonis en mælt er fyrir um, geta aukaverkanir komið fram eins og lýst er í kafla 4.

Láttu lækinn vita ef þú hefur notað meira af Trydonis en mælt er fyrir um og ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum. Hugsanlegt er að lækinn vilji gera einhverjar blóðrannsóknir.

Ef gleymist að nota Trydonis

Notaðu það um leið og þú manst eftir því. Ef næstum er komið að næsta skammti skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur taka næsta skammt á réttum tíma. Ekki má tvöfalda skammtinn.

Ef hætt er að nota Trydonis

Mikilvægt er að nota Trydonis á hverjum degi. Ekki hætta að nota Trydonis eða minnka skammtinn, jafnvel þótt þér líði betur eða þú hafir engin einkenni. Ef þú vilt gera það skaltu leita ráða hjá læknum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta er á því að mæði og mäs versni tafarlaust eftir notkun Trydonis og það kallast berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Ef slíkt gerist skaltu hætta að nota Trydonis og nota strax hraðvirka innöndunartækið til að slá á einkennin og meðhöndla mæði og mäs. Þú skalt strax hafa samband við lækinn.

Látið lækninn vita tafarlaust

- ef vart verður við ofnæmisviðbrögð á borð við húðofnæmi, ofsakláða, húðkláða, húðútbrot (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), roða í húð, þrota í húð eða slímhúð, einkum á augum, andliti, vörum og hálsi (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- ef vart verður við verki eða óþægindi í augum, tímabundna þokusýn, áru umhverfis ljós eða litmengun sjónar í tengslum við augnroða. Þetta geta verið merki um bráða þrönghornsgláku (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

Láttu lækninn vita ef þú færð eitthvert af eftirtöldum einkennum meðan þú notar Trydonis þar sem þetta geta verið einkenni lungnasýkingar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti eða kuldaþrollur
- aukin slímmyndun, breyting á lit slíms
- aukinn hósti eða auknir öndunarerfiðleikar.

Hugsanlegar aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir tíðni.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hálsbólga
- nefrennsli eða stíflað nef, hnerrar
- sveppasýkingar (í munni). Með því að skola munninn eða gúlgra með vatni og burstu tennurnar tafarlaust eftir innöndun má hjálpa til við að koma í veg fyrir þessar aukaverkanir.
- hæsi
- höfuðverkur
- þvagrásarsýking.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- | | |
|--|---|
| • flensa | • erting í hálsi |
| • bólga í skútum | • blóðnasir |
| • kláði, rennsli eða stífla í nefi | • roði í koki |
| • sveppasýkingar í hálsi eða í vélinda | • þurrkur í munni |
| • sveppasýkingar í leggöngum | • niðurgangur |
| • órói | • kyngingarerfiðleikar |
| • skjálfti | • flökurleiki |
| • sundl | • magapína |
| • óeðlilegt eða minnkað bragðskyn | • óþægindi í maga eftir máltíðir |
| • dofi | • sviði í vörum |
| • bólga í eyra | • tannskemmdir |
| • óreglulegur hjartsláttur | • húðútbrot, ofsakláði, húðkláði |
| • breytingar á hjartalínuriti | • bólga í slímhimnu í munni, með eða án sára |
| • óvenjulega hraður hjartsláttur og truflanir á takti hjartans | • aukin svitamyndun |
| • hjartsláttarónot (tilfinning um óeðlilegan hjartslátt) | • vöðvakrampar og vöðvaverkir |
| • roði í andliti | • verkir í handleggjum eða fótleggjum |
| • aukið blóðflæði til tiltekinna vefja líkamans | • verkir í vöðvum, beinum eða liðum í brjóstakassa |
| • astmakast | • þreyta |
| • hósti og hósti með uppgangi | • hækkaður blóðþrýstingur |
| | • skyndileg lækkun á gildum tiltekinna efna í blóðinu: tiltekinna hvíttra blóðfrumna sem nefnast kyrningar, kalíums eða kortisóls |
| | • hækkan á gildum tiltekinna efna í blóðinu: CRP, blóðflagnafjöldi, insúlíns, frírra fitusýra eða ketóna |

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sveppasýking í lungum
- minnkuð matarlyst
- svefnraskanir (of lítill eða of langur svefn)
- verkur fyrir brjósti ásamt þrýstingi
- tilfinning um að hjartað hafi sleppt slagi eða hafi tekið aukaslag, óvenjulega hægur hjartsláttur
- versnun astma
- blóðleki úr æð yfir í vefinn í kring
- lækkaður blóðþrýstingur
- slappleiki
- verkir aftast í munni og í hálsi
- bólga í koki
- þurrkur í hálsi
- sársaukafull og tíð þvaglát
- erfið og sársaukafull þvaglát
- bólga í nýrum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítill fjöldi tiltekinnar blóðfrumna sem nefnast blóðflögur
- andnaðar- eða mæðitilfinning
- þroti í höndum og fótum
- vaxtarseinkun hjá börnum og unglingum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- þokusýn.

Notkun stórra skammta af barksterum til innöndunar í langan tíma getur örsjaldan haft áhrif á líkamann:

- vandamál tengd starfsemi nýrnahetta (bæling nýrnahetta)
- minnkuð beinþéttni (beinþynning)
- ský á augasteini (drer).

Trydonis inniheldur ekki stóra skammta af barksterum til innöndunar en hugsanlegt er að lækinn vilji mæla kortisólgildin í blóðinu öðru hverju.

Eftirfarandi aukaverkanir geta einnig komið fyrir þegar stórir skammtar af barksterum til innöndunar eru notaðir í langan tíma en eins og stendur er tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- þunglyndi
- áhyggjur, kvíði, mikill æsingur eða pirringur.

Líklegra er að þessar aukaverkanir komi fram hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Trydonis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki frjósa.

Hlífið við hærri hita en 50°C.

Ekki má gata þrýstílatið.

Áður en lyfið er afhent:
Geymið í kæli (2°C-8°C).

Eftir að lyfið hefur verið afhent (lyfjafræðingurinn hefur afhent lyfið):

Þrýstiílát með 60 afmældum skömmtum: Geymið innöndunartækið að hámarki í 2 mánuði við lægri hita en 25°C.

Þrýstiílát með 120 (úr stakri pakkningu eða fjölpakkningu) og 180 afmældum skömmtum: Geymið innöndunartækið að hámarki í 4 mánuði við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Trydonis inniheldur

Virku innihaldsefnin eru: beklómetason díprópíónat, formóteról fúmarat díhýdrat og glýkópýrróníum.

Hver gefinn skammtur (skammtur sem kemur úr munnstykkinu) inniheldur 87 míkrógrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrógrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrógrömm af glýkópýrróníum (sem 11 míkrógrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Hver mældur skammtur (skammtur sem kemur úr lokanum) inniheldur 100 míkrógrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrógrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrógrömm af glýkópýrróníum (sem 12,5 míkrógrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Önnur innihaldsefni eru: vatnsfrítt etanól (sjá kafla 2), saltsýra, drifefni: norflúran.

Lyfið inniheldur flúoraðar gróðurhúsalofttegundir.

Hvert innöndunartæki með 60 afmældum skömmtum inniheldur 6,481 g af norflúran (HFC-134a) sem samsvarar 0,009 tonnum CO₂-ígilda (hnatthlýnunarmáttur = 1430).

Hvert innöndunartæki með 120 afmældum skömmtum inniheldur 10,37 g af norflúran (HFC-134a) sem samsvarar 0,015 tonnum CO₂-ígilda (hnatthlýnunarmáttur = 1430).

Hvert innöndunartæki með 180 afmældum skömmtum inniheldur 14,259 g af norflúran (HFC-134a) sem samsvarar 0,02 tonnum CO₂-ígilda (hnatthlýnunarmáttur = 1430).

Lýsing á útliti Trydonis og pakkningastærðir

Trydonis er þrýstiílát með innúðalyfi, lausn.

Trydonis fæst í þrýstiílati (álhúðuðu) með mæliloka. Þrýstiílatið er sett í innöndunartæki úr plasti. Það inniheldur munnstykki með hlífðarloki úr plasti og annað hvort skammtateljara (ílát með 60 eða 120 þústum) eða skammtavísi (ílát með 180 þústum).

Hver pakkning inniheldur eitt þrýstiílát sem veitir 60 þúst, 120 þúst eða 180 þúst.

Að auki eru í boði fjölpakkningar með 240 þústum (2 ílátum með 120 þústum hvert) eða 360 þústum (3 ílátum með 120 þústum hvert).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Chiesi SAS

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

España

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

Polska

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Portugal

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Trydonis 88 míkrogrömm/5 míkrogrömm/9 míkrogrömm innöndunarduft
beklometason díprópíónat/formóteról fúmarat díhýdrat/glýkópýrróníum
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Trydonis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Trydonis
3. Hvernig nota á Trydonis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trydonis
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Trydonis og við hverju það er notað

Trydonis er lyf til að auðvelda öndun og inniheldur þrjú virk innihaldsefni:

- beklometason díprópíónat,
- formóteról fúmarat díhýdrat og
- glýkópýrróníum.

Beklometason díprópíónat tilheyrir hópi lyfja sem nefnast barksterar og draga úr þrota og ertingu í lungum.

Formóteról og glýkópýrróníum eru lyf sem nefnast langvirk berkjuvíkkandi lyf. Þau virka á mismunandi hátt til að slaka á vöðvunum í öndunarvegum og hjálpa til við að víkka öndunarvegina þannig að öndunin verður auðveldari.

Regluleg meðferð með þessum þremur virku innihaldsefnum hjálpar til við að draga úr og hindra einkenni á borð við mæði, mäs og hósta hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna lungnateppu (COPD). Trydonis getur dregið úr versnun einkennum langvinnrar lungnateppu. Langvinn lungnateppa er alvarlegur langtíma sjúkdómur sem veldur þrengingum í öndunarvegi og skemmdum á lungnablöðrum sem leiðir til öndunarerfiðleika.

2. Áður en byrjað er að nota Trydonis

Ekki má nota Trydonis

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir beklometason díprópíónati, formóteról fúmarat díhýdrati og/eða glýkópýrróníum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Trydonis er notað sem viðhaldsmeðferð við langvinnri lungnateppu. Ekki nota lyfið til að meðhöndla skyndileg andnaðar- eða másköst.

Ef öndunin versnar

Ef mæði eða mäs versnar (blísturshljóð samhliða öndun) strax eftir að lyfinu er andað inn skal hætta notkun Trydonis innöndunartækisins og nota strax hraðvirkandi innöndunartæki til að slá á einkennin. Þú skalt strax hafa samband við lækinn. Læknirinn mun meta einkennin og ef á þarf að halda er mögulegt að hann skipti um meðferð.

Sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Ef lungnasjúkdómurinn versnar

Ef einkennin versna eða erfitt er að ná stjórn á þeim (t.d. ef þú notar oftár annað innöndunartæki til að slá á einkennin) eða ef innöndunartæki til að slá á einkennin bætir ekki einkennin, skaltu leita tafarlaust til læknisins. Hugsanlegt er að lungnasjúkdómurinn sé að versna og læknirinn þarf mögulega að ávísa annarri meðferð.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Trydonis er notað:

- ef þú ert með hjartakvilla, svo sem hjartaöng (verki í hjarta, verki í brjóstakassa), hefur nýlega fengið hjartaáfall (hjartadrep), hjartabilun, þrengingu í slagæðum kringum hjartað (kransæðasjúkdóm), sjúkdóm í hjartalokum eða önnur frávík í hjarta eða ef þú ert með sjúkdóm sem kallast ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu (kallast einnig HOCM og er sjúkdómur sem einkennist af óeðlilegum hjartavöðva).
- ef þú ert með raskanir á takti hjartans svo sem aukinn eða óreglulegan hjartslátt, hraðan púls eða hjartsláttarónot, eða ef þér hefur verið sagt að þú sért með óeðlilegt hjartalínurit (ECG).
- ef þú ert með þrengingu í slagæðum (kallast einnig slagæðakölkun), ef þú ert með háan blóðþrýsting eða ef þú ert með slagæðargúlp (óeðlilega bungu í æðavegg).
- ef þú ert með ofvirkan skjaldkirtil.
- ef þú ert með lágt kalíummagn í blóðinu. Notkun Trydonis samhliða ákveðnum öðrum lyfjum við lungnasjúkdómi eða lyfjum eins og þvagræsilyfjum (lyfjum sem losa vatn úr líkamanum til þess að meðhöndla hjartasjúkdóm eða háan blóðþrýsting), getur valdið því að kalíumgildi í blóðinu lækka skyndilega. Því er hugsanlegt að læknirinn vilji mæla kalíumgildi í blóðinu öðru hvoru.
- ef þú ert með sjúkdóm í lifur eða nýrum.
- ef þú ert með sykursýki. Stórir skammtar af formóteróli geta hækkað blóðsykurinn og því getur verið að þú þurfir að gangast undir frekari blóðrannsóknir til þess að athuga blóðsykurinn þegar þú byrjar að nota lyfið og öðru hverju meðan á meðferð stendur.
- ef þú ert með æxli í nýrnahettu (einnig kallað krómfiklaæxli).
- ef þú átt að gangast undir svæfingu. Byggt á því um hvaða svæfingarlyf er að ræða getur þurft að hætta notkun Trydonis a.m.k. 12 klst. fyrir svæfinguna.
- ef þú færð eða hefur fengið meðferð við berklum eða ef þú ert með sýkingu í brjóstakassa.
- ef þú ert með augnkvilla sem nefnist þrönghornsgláka.
- ef þú átt erfitt með þvaglát.
- ef þú ert með sýkingu í munni og hálsi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu upplýsa lækinn um það áður en Trydonis er notað. Ef þú ert með eða hefur fengið læknisfræðilegan kvilla eða ofnæmi eða ef þú ert ekki viss um hvort þú getir notað Trydonis, skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en innöndunartækið er notað.

Ef þú notar Trydonis nú þegar

Ef þú notar Trydonis eða stóra skammta af öðrum barksterum til innöndunar í langan tíma og ert undir álagi (t.d. við sjúkráðsinnlögn eftir slys, við alvarlegan áverka eða fyrir aðgerð) er hugsanlegt að þú þurfir á meira magni af lyfinu að halda. Í slíkum tilvikum er hugsanlegt að lækinn þurfi að auka skammtinn af barksterum til að takast á við streituna og gæti ávísað þeim sem töflum eða stungulyfi. Hafðu samband við lækni ef þú færð þokusýn eða aðrar sjóntruflanir.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki taka lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða Trydonis

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem eru svipuð Trydonis og eru notuð við lungnasjúkdómnum.

Sum lyf geta aukið áhrif Trydonis og lækinn gæti viljað fylgjast vel með þér ef þú tekur þessi lyf (þ.m.t. sum lyf við HIV: rítónavír, kóbísistat).

Ekki nota lyfið með betablokka (notaður til að meðhöndla ákveðna hjartasjúkdóma eins og hjartaöng eða til að lækka blóðþrýsting) nema lækinn hafi valið betablokka sem hefur ekki áhrif á öndunina. Betablokkar (þ.m.t. augndropar með betablokka) geta dregið úr áhrifum formóteróls eða valdið því að það verkar ekki. Hins vegar getur notkun annarra beta2-örvandi lyfja (sem virka á sama hátt og formóteról) aukið áhrif formóteróls.

Notkun Trydonis samhliða:

- lyfjum til að meðhöndla:
 - óeðlilegan takt hjartans (kíníðíní, dísópyramíði, prókaínamiði),
 - ofnæmisviðbrögð (andhistamíní),
 - einkenni þunglyndis eða geðraskanir svo sem MAO-hemlum (til dæmis fenelsíní og ísókarboxasíði), þríhringlaga þunglyndislyfjum (til dæmis amitryptilíní og imipramíní) og fenótíasínígetur valdið breytingum á hjartalínuriti (ECG). Þau geta einnig aukið hættu á röskunum á takti hjartans (sleglasláttarglöpum).
- lyfjum til að meðhöndla Parkinsons sjúkdóm (levódópa), til að meðhöndla vanvirkan skjaldkirtil (levóþýroxín), lyfjum sem innihalda oxýtósín (sem veldur samdrætti í legi) og áfengi getur aukið líkurnar á aukaverkunum formóteróls á hjartað.
- MAO-hemlum, þ.m.t. lyfjum með svipaða eiginleika og fúrasólídon og prókarbasín sem notuð eru til að meðhöndla geðraskanir, getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi.
- lyfjum til að meðhöndla hjartasjúkdóma (dígoxín) getur valdið skyndilegri lækun á kalíumgildum í blóði. Þetta getur aukið líkur á óeðlilegum takti hjartans.
- öðrum lyfjum til að meðhöndla langvinna lungnateppu (teófyllíní, amínófyllíní eða barksterum) og þvagræsilyfjum getur einnig valdið skyndilegri lækun á kalíumgildum í blóði.
- sum svæfingarlyf geta aukið hættuna á óeðlilegum takti í hjartanu.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Aðeins má nota Trydonis á meðgöngu ef læknirinn hefur ráðlagt þér að gera það. Æskilegt er að forðast notkun Trydonis í fæðingu vegna hamlandi áhrifa formóteróls á samdrætti í legi. Ekki má nota Trydonis meðan þú ert með barn á brjósti. Þú og læknirinn verðið að taka ákvörðun hvort hætta skuli brjóstagjöf eða hætta/forðast notkun Trydonis meðferðar með hliðsjón af ávinningi brjóstagjafar fyrir barnið og ávinningi meðferðar fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Trydonis hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Trydonis inniheldur mjólkursykur

Mjólkursykur inniheldur lítið magn af mjólkurpróteinum, sem geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig nota á Trydonis

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur eru tveir innöndunarskammtar að morgni og tveir innöndunarskammtar að kvöldi.

Ef þér finnst lyfið ekki veita mikinn árangur skaltu ræða það við lækinn.

Ef þú hefur áður notað annað innöndunartæki sem inniheldur beklómetason díprópíónat skaltu leita ráða hjá læknum, þar sem hugsanlegt er að árangursríkur skammtur af beklómetason díprópíónati með Trydonis til þess að meðhöndla langvinna lungnateppu sé minni en með sumum öðrum innöndunartækjum.

Íkomuleið

Trydonis er til innöndunar.

Þú skalt anda lyfinu inn um munninn og þannig berst lyfið beint í lungun.

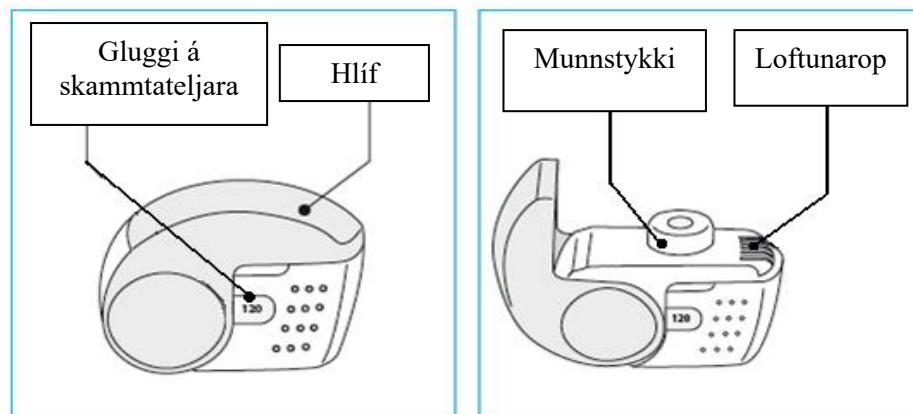
Notkunarleiðbeiningar

Sjá upplýsingar í kafla 6 um innihald pakkningarinnar.

Ef pakkningin inniheldur ekki það sem lýst er í kafla 6, skaltu skila innöndunartækinu til aðilans sem afhenti þér það og fá nýtt.

- **Ekki** fjarlægja innöndunartækið úr pokaum ef þú ætlar ekki að nota það strax.
- Aðeins má nota innöndunartækið eins og tilgreint er.
- Haltu hlífinni lokaðri þangað til þú þarft að fá skammt úr innöndunartækinu.
- Þegar þú ert ekki að nota innöndunartækið skaltu geyma það á hreinum og þurrum stað.
- **Ekki** reyna að taka innöndunartækið í sundur.

A. Helstu eiginleikar innöndunartækisins



Til þess að fá skammt úr innöndunartækinu þarf að framkvæma þrjú skref: Opna, anda inn, loka.

B. Áður en nýtt innöndunartæki er notað

1. Opnaðu pokann og taktu út innöndunartækið.

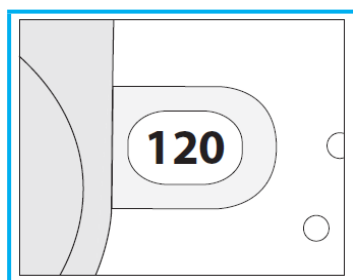
- **Ekki** nota innöndunartækið ef pokinn er ekki innsiglaður eða ef hann er skemmdur – skilaðu því til lyfjafræðingsins sem afhenti þér það og fáðu nýtt.
- Notaðu merkimiðann á kassanum til að skrifa niður dagsetninguna þegar þú opnaðir pokann.

2. Skoðaðu innöndunartækið.

- Ef innöndunartækið virðist vera bilað eða skemmt, skaltu skila því til lyfjafræðingsins sem afhenti þér það og fá nýtt.

3. Athugaðu gluggann á skammtateljaranum. Ef innöndunartækið er nýtt, þá sérðu „120“ í glugganum á skammtateljaranum.

- **Ekki** nota nýtt innöndunartæki ef talan sem sést er lægri en „120“ – skilaðu því til lyfjafræðingsins sem afhenti þér það og fáðu nýtt.



C. Hvernig nota á innöndunartækið

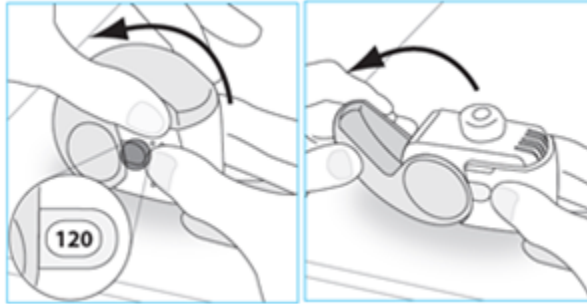
C.1. Opnun

1. Haltu innöndunartækinu uppréttu.

2. Athugaðu fjölda skammta sem eftir eru: einhver tala á milli „1“ og „120“ sýnir að skammtar eru eftir.

- Ef glugginn á skammtateljaranum sýnir „0“ eru engir skammtar eftir - fargaðu innöndunartækinu og fáðu nýtt.

3. Opnaðu hlífina til fulls.



4. Andaðu út eins mikið og hægt er án óþæginda er áður en þú andar að þér.
- Ekki anda út í gegnum innöndunartækið.

C.2. Innöndun

Ef mögulegt er skaltu standa eða sitja upprétt/ur við innöndunina.

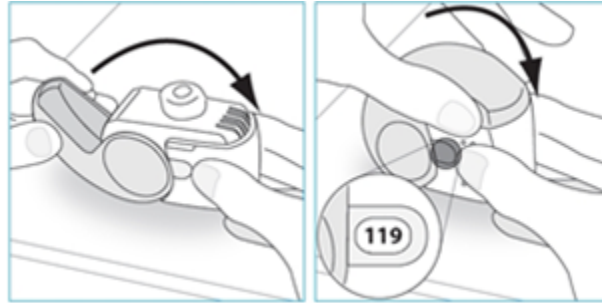
1. Lyftu innöndunartækinu upp, færðu það að munninum og leggðu varirnar utan um munnstykkið.
 - Ekki hylja loftunaropið þegar þú heldur á innöndunartækinu.
 - Ekki anda inn í gegnum loftunaropið.
2. Andaðu kröftuglega og djúpt inn í gegnum munninn.
 - Þú gætir fundið bragð þegar þú tekur skammtinn.
 - Þú gætir heyrt eða fundið smell þegar þú tekur skammtinn.
 - Ekki anda inn í gegnum nefið.
 - Ekki fjarlægja innöndunartækið frá vörnum við innöndunina.



3. Taktu innöndunartækið úr munninum.
 4. Haltu niðri í þér andanum í 5 til 10 sekúndur eða eins lengi og þér hægt er án óþæginda.
 5. Andaðu hægt út.
 - Ekki anda út í gegnum innöndunartækið.
- Hafðu samband við lyfjafræðinginn eða lækni ef þú ert ekki viss um að þú fáiir skammtinn á réttan hátt.

C.3. Lokun

1. **Haltu innöndunartækinu aftur uppréttu og lokaðu hlífinni til fulls.**
2. **Athugaðu hvort skammtateljarinn hafi lækkað um einn.**



- Ef þú ert ekki viss um að skammtateljarinn hafi lækkað um einn eftir innöndun, skaltu bíða fram að næsta áætlaða skammti og taka hann eins og venjulega. Ekki taka aukaskammt.
3. **Ef þú þarft að taka annan skammt skaltu endurtaka skref C.1 til C.3.**

D. Hreinsun

- Venjulega er ekki nauðsynlegt að hreinsa innöndunartækið.
- Ef nauðsyn krefur getur þú hreinsað innöndunartækið eftir notkun með þurrum klút eða bréþurrku.
 - **Ekki** hreinsa innöndunartækið með vatni eða öðrum vökvum. Haltu því þurru.

Ef notaður er stærri skammtur af Trydonis en mælt er fyrir um

Mikilvægt er að þú takir skammtinn eins og lækningin hefur ráðlagt. Ekki taka meira en ávísaðan skammt án þess að ræða við lækningu.

Ef notaður er stærri skammtur af Trydonis en mælt er fyrir um, geta aukaverkanir komið fram eins og lýst er í kafla 4.

Láttu lækningu vita ef þú hefur notað meira af Trydonis en mælt er fyrir um og ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum. Hugsanlegt er að lækningin vilji gera einhverjar blóðrannsóknir.

Ef gleymist að nota Trydonis

Notaðu það um leið og þú manst eftir því. Ef næstum er komið að næsta skammti skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur taka næsta skammt á réttum tíma. Ekki má tvöfalda skammtinn.

Ef hætt er að nota Trydonis

Mikilvægt er að nota Trydonis á hverjum degi. Ekki hætta að nota Trydonis eða minnka skammtinn, jafnvel þótt þér líði betur eða þú hafir engin einkenni. Ef þú vilt gera það skaltu leita ráða hjá lækningu.

Leitið til lækningu eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta er á því að mæði og mäs versni tafarlaust eftir notkun Trydonis og það kallast berkjukrampi vegna öfugra áhrifa (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Ef slíkt gerist

skaltu hætta að nota Trydonis og nota strax hraðvirka innöndunartækið til að slá á einkennin og meðhöndla mæði og mäs. Þú skalt strax hafa samband við lækinn.

Látið lækinn vita tafarlaust

- ef vart verður við ofnæmisviðbrögð á borð við húðofnæmi, ofsakláða, húðkláða, húðútbrot (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), roða í húð, þrota í húð eða slímhúð, einkum á augum, andliti, vörum og hálsi (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- ef vart verður við verki eða óþægindi í augum, tímabundna þokusýn, áru umhverfis ljós eða litmengun sjónar í tengslum við augnroða. Þetta geta verið merki um bráða þrönghornsgláku (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum).

Láttu lækinn vita ef þú færð eitthvert af eftirtöldum einkennum meðan þú notar Trydonis þar sem þetta geta verið einkenni lungnasýkingar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti eða kuldaþrollur
- aukin slímmyndun, breyting á lit slíms
- aukinn hósti eða auknir öndunarerfiðleikar.

Hugsanlegar aukaverkanir eru skráðar hér að neðan eftir tíðni.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hálsbólga
- nefrennsli eða stíflað nef, hnerrar
- sveppasýkingar (í munni). Með því að skola munninn eða gúlgra með vatni og bursta tennurnar tafarlaust eftir innöndun má hjálpa til við að koma í veg fyrir þessar aukaverkanir.
- hæsi
- höfuðverkur
- þvagrásarsýking.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- | | |
|--|---|
| • flensa | • erting í hálsi |
| • bólga í skútum | • blóðnasir |
| • kláði, rennsli eða stífla í nefi | • roði í koki |
| • sveppasýkingar í hálsi eða í vélinda | • þurrkur í munni |
| • sveppasýkingar í leggöngum | • niðurgangur |
| • órói | • kyngingarerfiðleikar |
| • skjálfti | • flökurleiki |
| • sundl | • magapína |
| • óeðlilegt eða minnkað bragðskyn | • óþægindi í maga eftir máltíðir |
| • dofi | • sviði í vörum |
| • bólga í eyra | • tannskemmdir |
| • óreglulegur hjartsláttur | • húðútbrot, ofsakláði, húðkláði |
| • breytingar á hjartalínuriti | • bólga í slímhimnu í munni, með eða án sára |
| • óvenjulega hraður hjartsláttur og truflanir á takti hjartans | • aukin svitamyndun |
| • hjartsláttarónot (tilfinning um óeðlilegan hjartslátt) | • vöðvakrampar og vöðvaverkir |
| • roði í andliti | • verkir í handleggjum eða fótleggjum |
| • aukið blóðflæði til tiltekinna vefja líkamans | • verkir í vöðvum, beinum eða liðum í brjóstakassa |
| • astmakast | • þreyta |
| • hósti og hósti með uppgangi | • hækkaður blóðþrýstingur |
| | • skyndileg lækun á gildum tiltekinna efna í blóðinu: tiltekinna hvítra blóðfrumna sem nefnast kyrningar, kalíums eða kortisóls |
| | • hækun á gildum tiltekinna efna í blóðinu: CRP, blóðflagnafjölda, insúlíns, frírra fitusýra eða ketóna |

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sveppasýking í lungum
- minnkuð matarlyst
- svefnraskanir (of lítill eða of langur svefn)
- verkur fyrir brjósti ásamt þrýstingi
- tilfinning um að hjartað hafi sleppt slagi eða hafi tekið aukaslag, óvenjulega hægur hjartsláttur
- versnun astma
- blóðleki úr æð yfir í vefinn í kring
- lækkaður blóðþrýstingur
- slappleiki
- verkir aftast í munni og í hálsi
- bólga í koki
- þurrkur í hálsi
- sársaukafull og tíð þvaglát
- erfið og sársaukafull þvaglát
- bólga í nýrum.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- lítill fjöldi tiltekinnar blóðfrumna sem nefnast blóðflögur
- andnaðar- eða mæðitilfinning
- þroti í höndum og fótum
- vaxtarseinkun hjá börnum og unglingum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- þokusýn.

Notkun stórra skammta af barksterum til innöndunar í langan tíma getur örsjaldan haft áhrif á líkamann:

- vandamál tengd starfsemi nýrnahetta (bæling nýrnahetta)
- minnkuð beinþéttni (beinþynning)
- ský á augasteini (drer).

Trydonis inniheldur ekki stóra skammta af barksterum til innöndunar en hugsanlegt er að lækinn vilji mæla kortisólgildin í blóðinu öðru hverju.

Eftirfarandi aukaverkanir geta einnig komið fyrir þegar stórir skammtar af barksterum til innöndunar eru notaðir í langan tíma en eins og stendur er tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- þunglyndi
- áhyggjur, kvíði, mikill æsingur eða pirringur.

Líklegra er að þessar aukaverkanir komi fram hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Trydonis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið innöndunartækið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Aðeins má taka það úr pokaum rétt fyrir fyrstu notkun.

Þegar pokinn hefur verið rofinn skal nota lyfið innan 6 vikna og geyma á þurrum stað. Notið límmiðann á ytri öskjunni til að skrifa niður dagsetninguna þegar pokinn er fyrst opnaður og límið hann á botn innöndunartækisins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Trydonis inniheldur

Virku innihaldsefnin eru: beklómetason díprópíónat, formóteról fúmarat díhýdrat og glýkópýrróníum.

Hver gefinn skammtur (skammtur sem kemur úr munnstykkinu) inniheldur 88 míkrógrömm af beklómetason díprópíónati, 5 míkrógrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 9 míkrógrömm af glýkópýrróníum (sem 11 míkrógrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Hver mældur skammtur inniheldur 100 míkrógrömm af beklómetason díprópíónati, 6 míkrógrömm af formóteról fúmarat díhýdrati og 10 míkrógrömm af glýkópýrróníum (sem 12,5 míkrógrömm af glýkópýrróníum brómíði).

Önnur innihaldsefni eru: laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2) og magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Trydonis og pakkningastærðir

Trydonis er hvítt eða nánast hvítt innöndunarduft.

Það er afgreitt í hvítu innöndunartæki úr plasti sem kallast NEXThaler, með grárri hlíf yfir munnstykkinu og teljara fyrir innöndunarskammtana.

Hverju innöndunartæki er pakkað í lokaðan hlífðarpoka.

Trydonis er fáanlegt í pakkningum sem innihalda eitt innöndunartæki og í fjölpakkningum sem innihalda tvö eða þrjú innöndunartæki sem hvert gefur 120 innöndunarskammta (120, 240 eða 360 innöndunarskammtar).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Ítalía

Framleiðandi

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Ítalía

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.