

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect

Trydonis bevat 8,856 mg ethanol per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, oplossing (aerosol).

Kleurloze tot geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is twee inhalaties tweemaal daags.

De maximum dosering is twee inhalaties tweemaal daags.

Bijzondere populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Trydonis kan worden gebruikt bij de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichte (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 50 tot < 80 ml/min/1,73 m²) tot matige (GFR ≥ 30 tot < 50 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis. Gebruik van Trydonis bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) of nierfalen (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) dat dialyse vereist, met name indien dit

gepaard gaat met een significante daling van het lichaamsgewicht, mag alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

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

Pediatische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

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

Dit geneesmiddel wordt geleverd met een dosisteller of een dosisindicator op de achterkant van de inhalator die aangeeft hoeveel doses er nog over zijn. Voor de spuitbussen met 60 en 120 doses zal telkens na activeren van de spuitbus een dosis van de oplossing worden vrijgegeven en zal de teller 1 aftellen.

Voor de spuitbus met 180 doses zal telkens na activeren van de spuitbus een dosis van de oplossing worden vrijgegeven en zal de indicator iets draaien en het aantal resterende doses worden aangegeven in stappen van 20 doses.

De patiënten dienen te worden aangeraden de inhalator niet te laten vallen, omdat hierdoor de teller kan aftellen.

Gebruiksaanwijzing

Testen van de inhalator

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

Gebruik van de inhalator

De patiënt dient rechtop te staan of rechtop te zitten bij het inademen vanuit de inhalator. De stappen hieronder moeten worden gevolgd.

BELANGRIJK: de stappen 2 tot 5 mogen niet te snel worden uitgevoerd:

1. De patiënt dient de beschermdop van het mondstuk te verwijderen en te controleren of het mondstuk schoon is en vrij van stof en vuil en andere vreemde voorwerpen.
2. De patiënt dient zo langzaam en diep mogelijk als comfortabel voor hem/haar is uit te ademen om de longen leeg te maken.
3. De patiënt dient de inhalator rechtop te houden met het mondstuk onderaan en dient het mondstuk tussen de tanden te plaatsen zonder erop te bijten. Vervolgens dient hij/zij de lippen rond het mondstuk te plaatsen, met de tong er plat onder.
4. De patiënt dient tegelijkertijd langzaam en diep door de mond in te ademen totdat de longen gevuld zijn met lucht (dit duurt ongeveer 4-5 seconden). Onmiddellijk nadat de patiënt is begonnen met inademen, dient deze stevig op de bovenkant van de inhalator te drukken om één dosis af te geven.
5. De patiënt dient vervolgens de adem zo lang mogelijk in te houden, daarna de inhalator uit de mond te nemen en langzaam uit te ademen. De patiënt dient niet in de inhalator uit te ademen.

6. De patiënt dient vervolgens de dosisteller of de dosisindicator te controleren om zeker te zijn dat die heeft afgeteld.

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

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

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

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

Wanneer een nieuwe inhalator halen?

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

Aanvullende instructies voor specifieke groepen van patiënten

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

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

Reiniging

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet voor acuut gebruik

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

Overgevoeligheid

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

Paradoxe bronchospasmen

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

Verergering van de ziekte

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

Cardiovasculaire effecten

Vanwege de aanwezigheid van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist dient Trydonis met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartritmestoornissen, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag, waaronder atriumfibrillatie), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (met name acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (met name arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma.

Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten die verlenging van het QTc-interval hebben of dit vermoedelijk hebben, (QTc > 450 milliseconden voor mannen of > 470 milliseconden voor vrouwen), hetzij congenitaal hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen. Patiënten die de diagnose van de beschreven cardiovasculaire aandoeningen hadden, werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Trydonis.

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

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

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

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

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

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

Systemische effecten van corticosteroiden

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

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

Hypokaliëmie

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een bèta-2-agonist. Dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is met name geboden bij ernstig zieke patiënten, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5).

Bovendien is voorzichtigheid geboden wanneer meerdere snelwerkende bronchusverwijders worden gebruikt. Aanbevolen wordt dat in zulke situaties de kaliumgehalten in serum worden gecontroleerd.

Hyperglykemie

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

Anticholinerg effect

Glycopyrronium moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van acute nauwehoekglaucoom, dat het gebruik van Trydonis moet worden gestaakt en dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zich een van deze klachten of symptomen ontwikkelt.

Bovendien wordt, vanwege het anticholinerge effect van glycopyrronium, de langdurige gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

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

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

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

Preventie van orofaryngeale infecties

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

Visusstoornis

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

Ethanolgehalte

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

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

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

Farmacodynamische interacties

Gerelateerd aan formoterol

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

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

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

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

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

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

Gerelateerd aan glycopyrronium

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Trydonis bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van glucocorticoïden is bekend dat ze effecten veroorzaken in de vroege fase van de zwangerschap, terwijl bèta-2-sympathicomimetica, zoals formoterol tocolytische effecten hebben. Uit voorzorg heeft het daarom de voorkeur het gebruik van Trydonis te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de baring.

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij patiënten met COPD of astma zijn respectievelijk dysfonie (0,3% en 1,5%) en orale candidiasis (0,8% en 0,3%), die doorgaans in verband worden gebracht met inhalatiecorticosteroiden; spierspasmen (0,4% en 0,2%), die kunnen worden toegeschreven aan de langwerkende bèta-2-agonist; een droge mond (0,4% en 0,5%), dat een typisch anticholinerg effect is.

Bij astmatische patiënten bestaat de neiging tot clustervorming van de bijwerkingen tijdens de eerste 3 maanden na het instellen van de behandeling en komen de bijwerkingen minder vaak voor bij langduriger gebruik (na een behandeling van 6 maanden).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met beclometasondipropionaat/formoterol/glycopyrronium die optraden tijdens klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen, alsmede bijwerkingen die worden vermeld voor de in de handel verkrijgbare afzonderlijke componenten, worden hieronder vermeld, onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie (bij COPD-patiënten), faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie ¹ , nasofaryngitis ¹	Vaak
	Griep ¹ , orale schimmelinfectie, orofaryngeale candidiasis, slokdarmcandidiasis ¹ , (oro)faryngitis door schimmels, sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastro-enteritis ¹ , vulvovaginale candidiasis ¹	Soms
	Infectie van onderste luchtwegen (door schimmels)	Zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Granulocytopenie ¹	Soms
	Trombocytopenie ¹	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Dermatitis allergisch ¹	Soms
	Overgevoeligheidsreacties, waaronder erytheem, oedeem van lippen, gezicht, ogen, en farynx	Zelden
Endocriene aandoeningen	Bijniersuppressie ¹	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie, hyperglykemie	Soms
	Verminderde eetlust	Zelden

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Psychische stoornissen	Rusteloosheid ¹	Soms
	Psychomotorische hyperactiviteit ¹ , slaapstoornissen ¹ , angst, depressie ¹ , agressie ¹ , gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen) ¹	Frequentie niet bekend
	Insomnia	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Tremor, duizeligheid, dysgeusie ¹ , hypo-esthesie ¹	Soms
	Hypersomnie	Zelden
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig ¹ (zie ook rubriek 4.4)	Frequentie niet bekend
	Glaucoom ¹ , cataract ¹	Zeer zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Otosalpingitis ¹	Soms
Hartaandoeningen	Atriumfibrillatie, electrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyritmie ¹ , hartkloppingen	Soms
	Angina pectoris (stabiel ¹ en onstabiel), extrasystolen (ventriculair ¹ en supraventriculair), nodaal ritme, sinusbradycardie	Zelden
Bloedvataandoeningen	Hyperemie ¹ , overmatig blozen ¹ , hypertensie	Soms
	Extravasatie	Zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie	Vaak
	Astmatische crisis ¹ , hoesten, productieve hoest ¹ , keelirritatie, bloedneus ¹ , faryngeaal erytheem	Soms
	Paradoxaal bronchospasme ¹ , exacerbatie van astma, orofaryngeale pijn, farynxontsteking, droge keel	Zelden
	Dyspneu ¹	Zeer zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree ¹ , droge mond, dysfagie ¹ , nausea, dyspepsie ¹ , branderig gevoel van de lippen ¹ , tandcariës ¹ , (afteuze) stomatitis	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ¹ , urticaria, pruritus, hyperhidrose ¹	Soms
	Angio-oedeem ¹	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit ¹ , skeletspierstelselborstpijn ¹	Soms
	Groeivertraging ¹	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, urineretentie, nefritis ¹	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹	Soms
	Asthenie	Zelden
	Oedeem perifeer ¹	Zeer zelden
Onderzoeken	C-reactief proteïne verhoogd ¹ , bloedplaatjestelling verhoogd ¹ , vrije vetzuren verhoogd ¹ , bloedinsuline verhoogd ¹ , bloedketonlichaam verhoogd ¹ , cortisol verlaagd ¹	Soms
	Bloeddruk verhoogd ¹ , bloeddruk verlaagd ¹	Zelden
	Botdichtheid verlaagd ¹	Zeer zelden

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

Van de waargenomen bijwerkingen treden de volgende doorgaans op bij:

Beclometasondipropionaat

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

Formoterol

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

Glycopyrronium

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

Beclometasondipropionaat

Beclometasondipropionaat gegeven als inhalatie bij de aanbevolen doses heeft een ontstekingsremmende glucocorticoïde werking in de longen. Glucocorticoïden worden veelvuldig gebruikt voor de onderdrukking van een ontsteking bij chronische ontstekingsziekten van de luchtwegen. Hun werking wordt gemedieerd door de binding aan glucocorticoïde receptoren in het

cytoplasma, resulterend in de verhoogde transcriptie van genen die coderen voor anti-inflammatoire proteïnen.

Formoterol

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

Glycopyrronium

Glycopyrronium is een langwerkende muscarinereceptorantagonist (anticholinergicum) met hoge affiniteit die wordt gebruikt voor inhalatie als luchtwegverwijdende behandeling. Glycopyrronium oefent een werking uit door de bronchoconstrictieve werking van acetylcholine op de gladde spiercellen van de luchtwegen te blokkeren, waardoor de luchtwegen verwijden.

Glycopyrroniumbromide is een muscarinereceptorantagonist met hoge affiniteit met een selectiviteit die meer dan het 4-voud is van de humane M3-receptoren ten opzichte van de humane M2-receptor, zoals is bewezen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma voor COPD werd uitgevoerd met BDP/FF/G 87/5/9 en bestond uit twee 52 weken durende onderzoeken met werkzame controle. Het TRILOGY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol twee inhalaties tweemaal daags (1.368 gerandomiseerde patiënten). Het TRINITY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags; bovendien werden effecten vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol (overeenkomend met een afgegeven dosis van 84,6/5,0 microgram) twee inhalaties tweemaal daags plus 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (2.691 gerandomiseerde patiënten). Beide onderzoeken werden uitgevoerd bij patiënten met een klinische diagnose van COPD met ernstige tot zeer ernstige luchtstroombeperking (FEV_1 minder dan 50% voorspeld), waarbij de symptomen werden geëvalueerd als een score van 10 of meer op de *COPD Assessment Test* (CAT-score) en met ten minste één exacerbatie van COPD in het voorafgaande jaar. In beide onderzoeken gebruikte ongeveer 20% van de patiënten de AeroChamber Plus-voorzetskamer.

Daarnaast werden twee fase IIIb-onderzoeken uitgevoerd ter ondersteuning van de klinische werkzaamheid en veiligheid van BDP/FF/G. TRISTAR was een 26 weken durend *open-label* onderzoek met werkzame controle, waarin BDP/FF/G werd vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van fluticason/vilanterol 92/22 microgram inhalatiepoeder, één inhalatie eenmaal daags plus tiotropium 18 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.157 gerandomiseerde patiënten). TRIBUTE was een 52 weken durend onderzoek met werkzame controle, waarin BDP/FF/G werd vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol/glycopyrronium 85/43 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.532 gerandomiseerde patiënten). Beide onderzoeken werden uitgevoerd met een vergelijkbare populatie van COPD-patiënten als bij de onderzoeken TRILOGY en TRINITY.

Daling van exacerbaties van COPD

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verlaagde BDP/FF/G de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 23% (frequentie: 0,41 *versus* 0,53 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,005$). Vergeleken met tiotropium verlaagde BDP/FF/G de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 20% (frequentie: 0,46 *versus* 0,57 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,003$). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verlaagde BDP/FF/G de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 15% (frequentie: 0,50 *versus* 0,59 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,043$). Vergeleken met tiotropium verlaagde BDP/FF/G ook de frequentie van ernstige exacerbaties (d.w.z. exclusief matige exacerbaties) met 32% (frequentie: 0,067 *versus* 0,098 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,017$). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie

beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (frequentie van matige/ernstige exacerbaties: 0,46 *versus* 0,45 voorvallen per patiënt/jaar).

Vergeleken met zowel een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol als met tiotropium leidde BDP/FF/G bovendien tot een significant langere tijd tot de eerste exacerbatie (hazard ratio respectievelijk 0,80 en 0,84; respectievelijk $p = 0,020$ en $0,015$), zonder enig verschil tussen BDP/FF/G en de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (hazard ratio 1,06).

Effecten op de longfunctie

FEV₁ vóór de dosis

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde BDP/FF/G de FEV₁ vóór de dosis met 81 ml na een behandeling van 26 weken en met 63 ml na een behandeling van 52 weken. Vergeleken met tiotropium verbeterde BDP/FF/G de FEV₁ vóór de dosis met 51 ml na een behandeling van 26 weken en met 61 ml na een behandeling van 52 weken. Deze verbeteringen waren statistisch significant ($p < 0,001$). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verbeterde BDP/FF/G de gemiddelde FEV₁ vóór de dosis over de behandelingsperiode van 52 weken met 22 ml ($p = 0,018$). Vergelijkbare verbeteringen werden waargenomen op week 26 en 52, hoewel deze niet statistisch significant waren.

Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (verschil van 3 ml in FEV₁ vóór de dosis na een behandeling van 52 weken).

FEV₁ 2 uur na de dosis

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde BDP/FF/G de FEV₁ significant 2 uur na de dosis met 117 ml na een behandeling van 26 weken en met 103 ml na een behandeling van 52 weken ($p < 0,001$). Dit eindpunt werd alleen gemeten in het TRILOGY-onderzoek.

Inspiratoire longcapaciteit (IC)

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

Symptomatische uitkomsten

BDP/FF/G verbeterde dyspneu significant (gemeten als de *Transition Dyspnoea Index*, TDI - focale score) na een behandeling van 26 weken ten opzichte van de uitgangsscore (met 1,71 eenheden; $p < 0,001$), maar het aangepaste gemiddelde verschil *versus* een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol was niet statistisch significant (0,21 eenheden; $p = 0,160$).

Uit een responderanalyse bleek dat een significant groter percentage patiënten een klinisch significante verbetering vertoonde (focale score groter dan of gelijk aan 1) na 26 weken met BDP/FF/G ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol (57,4% *versus* 51,8%; $p = 0,027$). TDI werd alleen gemeten in het TRILOGY-onderzoek.

BDP/FF/G was bovendien statistisch significant superieur ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, ten opzichte van tiotropium, en ten opzichte van een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium met betrekking tot een verbetering in de kwaliteit van leven (gemeten aan de hand van de *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ - totale score). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie fluticason en vilanterol plus tiotropium.

Uit een responderanalyse bleek dat een significant groter percentage patiënten een klinisch significante verbetering vertoonde (daling ten opzichte van de uitgangsscore met meer dan of gelijk aan 4) na 26 en 52 weken met BDP/FF/G ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol en ten opzichte van tiotropium.

Pediatriische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Trydonis – vaste combinatie

De systemische blootstelling aan beclometasondipropionaat, formoterol en glycopyrronium is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen. Het onderzoek vergeleek gegevens verkregen na een behandeling met een enkele dosis Trydonis (4 inhalaties van 100/6/25 microgram, een niet in de handel verkrijgbare formulering die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatte) of een enkele dosis van de vrije combinatie van beclometasondipropionaat/formoterol (4 inhalaties van 100/6 microgram) plus glycopyrronium (4 inhalaties van 25 microgram). De maximale plasmaconcentratie en systemische blootstelling van de belangrijkste actieve metaboliet van beclometasondipropionaat (beclometason-17-monopropionaat) en formoterol waren vergelijkbaar na toediening van de vaste of vrije combinatie. Voor glycopyrronium was de maximale plasmaconcentratie vergelijkbaar na toediening van de vaste of vrije combinatie, terwijl de systemische blootstelling enigszins hoger was na toediening van Trydonis dan met de vrije combinatie. Het was ook een onderzoek naar de potentiële farmacokinetische interactie tussen de actieve componenten van Trydonis aan de hand van een vergelijking van de farmacokinetische gegevens verkregen na een enkele dosis van de vrije combinatie of na een enkele dosis van de afzonderlijke componenten beclometasondipropionaat/formoterol of glycopyrronium. Er was geen duidelijk bewijs van farmacokinetische interactie, hoewel met de vrije combinatie formoterol- en glycopyrroniumgehalten werd aangetoond dat deze tijdelijk enigszins hoger waren net na toediening in vergelijking met de afzonderlijke componenten. Vermeld dient te worden dat de enkelvoudige component glycopyrronium, in de formulering van een aerosol, die in de farmacokinetische onderzoeken werd gebruikt, niet in de handel verkrijgbaar is.

De dosisproportionaliteit van systemische en longblootstelling aan beclometasondipropionaat is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen met niet in de handel verkrijgbare BDP/FF/G-formuleringen, die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatte (toegediend als afgepaste dosis). In het onderzoek werden gegevens vergeleken die waren verkregen na behandeling met een enkele dosis (4 inhalaties) BDP/FF/G 200/6/25 microgram of een enkele dosis (4 inhalaties) BDP/FF/G 100/6/25 microgram (beide zijn niet in de handel verkrijgbare formuleringen die tweemaal de goedgekeurde sterkte van glycopyrronium bevatten). De behandeling met BDP/FF/G 200/6/25 microgram leidde tot een twee keer hogere systemische en longblootstelling aan beclometasondipropionaat en aan zijn belangrijkste actieve metaboliet (beclometason-17-monopropionaat) vergeleken met BDP/FF/G 100/6/25 microgram, wat consistent is met de verschillende sterkten van de twee formuleringen. De systemische en longblootstelling aan glycopyrronium en formoterol was vergelijkbaar na de twee behandelingen, hoewel een hoge variabiliteit voor de C_{max} van glycopyrroniumbromide werd waargenomen.

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

Effect van een voorzetkamer

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

Effect van een nierfunctiestoornis

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

Beclometasondipropionaat

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

Absorptie, distributie en biotransformatie

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

Eliminatie

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Formoterol

Absorptie en distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Glycopyrronium

Absorptie en distributie

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

Het klaarblijkelijke distributievolume (V_z) van geïnhaleerd glycopyrronium was toegenomen in vergelijking met intraveneuze infusie (6.420 l *versus* 323 l), hetgeen de langzamere eliminatie na inhalatie weergeeft.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

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

Toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

Genotoxiciteit

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

Carcinogeniciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrije ethanol
Zoutzuur
Norfluraan (drijfgas)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Spuitbus met 60 doses

21 maanden.

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

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

22 maanden.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Vóór uitlevering

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Voor de bewaarcondities bij gebruik, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

Verpakking met 1 bus met 60, 120 of 180 doses.

Meervoudige verpakking die 240 doses bevat (2 bussen met elk 120 doses).

Meervoudige verpakking die 360 doses bevat (3 bussen met elk 120 doses).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Voor apothekers:

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

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

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

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2018

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 88 microgram/5 microgram/9 microgram inhalatiepoeder

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 88 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium (als 11 microgram glycopyrroniumbromide).

Elke afgestane dosis bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium (als 12,5 microgram glycopyrroniumbromide).

Hulpstof met bekend effect

Elke inhalatie bevat 9,9 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder

Wit of bijna wit poeder in een witte inhalator (NEXThaler).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is twee inhalaties tweemaal daags.

De maximumdosering is twee inhalaties tweemaal daags.

Bijzondere populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Trydonis kan worden gebruikt bij de aanbevolen dosering bij patiënten met een lichte (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] ≥ 50 tot < 80 ml/min/1,73 m²) tot matige (GFR ≥ 30 tot < 50 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis. Gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) of nierfalen (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) dat dialyse vereist, met name indien dit

gepaard gaat met een significante daling van het lichaamsgewicht, mag alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

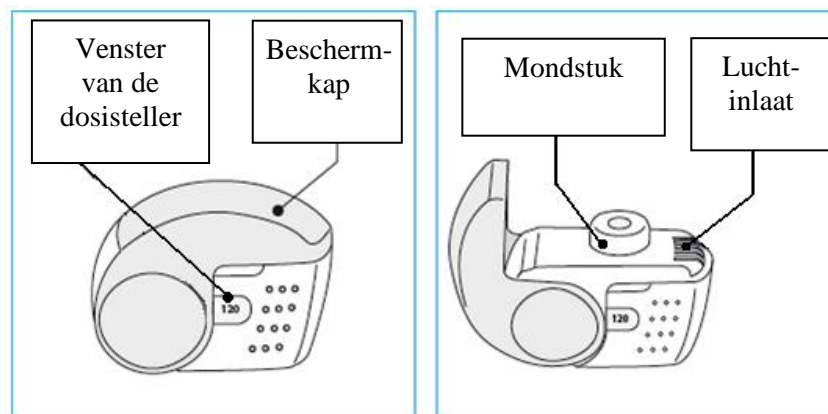
Voor inhalatie.

De inhalator is een ademgestuurde inhalator. Om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op de juiste wijze wordt toegediend, dient een arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de patiënt het correcte gebruik van de inhalator te tonen en regelmatig te controleren dat de inhalatietechniek van de patiënt adequaat is (zie “*Gebruiksaanwijzing*” hieronder).

De patiënt dient te worden geadviseerd om de patiëntenbijsluiters zorgvuldig te lezen en zich te houden aan de gebruiksaanwijzingen zoals die in de bijsluiters staan.

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

Gebruiksaanwijzing



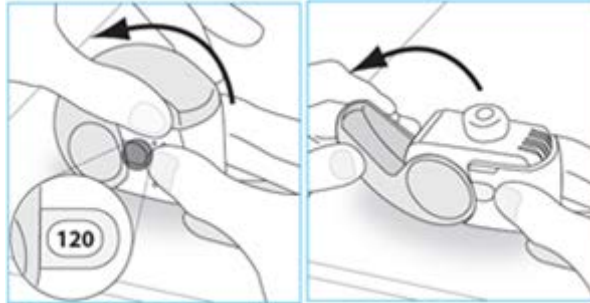
De patiënt informeren bij gebruik van een nieuwe inhalator

- Als de zak niet is verzegeld of als deze beschadigd is, of als de inhalator zichtbaar kapot is of beschadigingen heeft, moet de patiënt hem terugbrengen naar de apotheker van wie de patiënt hem heeft gekregen en een nieuwe vragen.
- De patiënt moet op het etiket op de verpakking de datum noteren waarop de zak geopend is.
- Het venster van de dosisteller moet op “120” staan. Als het weergegeven cijfer lager is dan “120”, moet de patiënt de inhalator terugbrengen naar de apotheker die hem heeft gegeven en een nieuwe vragen.

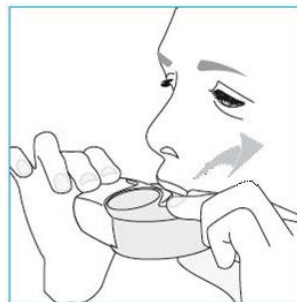
Gebruik van de inhalator

De patiënt dient te staan of rechtop te zitten bij het inademen vanuit de inhalator. De stappen hieronder moeten worden gevolgd.

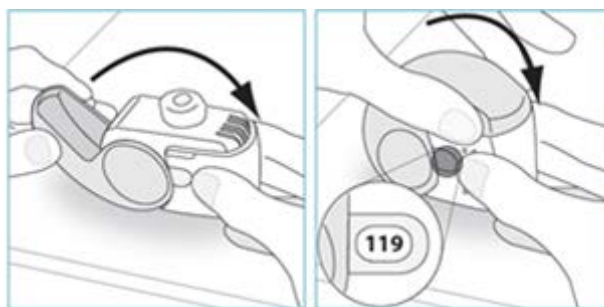
1. De patiënt dient de inhalator rechtop vast te houden, het aantal doses te controleren (elk getal tussen de "1" en "120" geeft aan dat er nog doses over zijn in de inhalator) en het beschermkapje volledig te openen.



2. De patiënt dient zo langzaam en diep mogelijk als comfortabel voor hen is uit te ademen om de longen leeg te maken.
3. De patiënt dient de lippen rondom het mondstuk te sluiten, zonder de luchtinlaat te bedekken of via de luchtinlaat in te ademen.
4. De patiënt dient krachtig en diep via de mond in te ademen. Het kan zijn dat hij/zij iets proeft of een klikje hoort of voelt wanneer hij/zij de dosis inneemt.



5. De patiënt dient vervolgens de inhalator uit de mond te nemen, de adem zo lang als comfortabel voor hem/haar is (5-10 seconden lang) in te houden en daarna langzaam uit te ademen. De patiënt mag niet via de inhalator uitademen.
6. Na gebruik dient de patiënt de inhalator weer rechtop te kantelen, het beschermkapje volledig te sluiten en te controleren of de dosisteller met 1 dosis heeft afgeteld.



7. Als nog een dosis moet worden ingenomen, moet de patiënt de stappen 1 tot en met 6 herhalen.

NB: Het aantal inhalaties dat in het venster op het omhulsel wordt weergegeven, telt niet af wanneer het beschermkapje wordt gesloten als de patiënt niet heeft ingeademd via de inhalator. De patiënt dient geïnstrueerd te worden dat hij/zij het beschermkapje van de inhalator alleen mag openen wanneer dat nodig is. In het geval dat de patiënt de inhalator heeft geopend, maar niet heeft ingeademd en het beschermkapje wordt gesloten, gaat de dosis terug naar het poederreservoir in de inhalator; de volgende dosis kan op veilige wijze worden ingeademd.

Reinigen

Het is normaal gesproken niet nodig de inhalator schoon te maken. De patiënt mag de inhalator na gebruik schoonmaken met een droge doek of tissue, maar niet met water of andere vloeistoffen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet voor acuut gebruik

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

Overgevoeligheid

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

Paradoxe bronchospasmen

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

Verergering van de ziekte

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

Cardiovasculaire effecten

Vanwege de aanwezigheid van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist dient Trydonis met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met hartritmestoornissen, met name een derdegraads atrioventriculair blok en tachyaritmieën (versnelde en/of onregelmatige hartslag, waaronder atriumfibrillatie), idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (met name acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), oclusieve vaatziekten (met name arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma.

Ook dient voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten die verlenging van het QTc-interval hebben of dit vermoedelijk hebben, (QTc > 450 milliseconden voor mannen of > 470 milliseconden voor vrouwen), hetzij congenitaal hetzij geïnduceerd door geneesmiddelen. Patiënten die de diagnose van de beschreven cardiovasculaire aandoeningen hadden, werden uitgesloten van klinische onderzoeken met Trydonis.

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

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

Pneumonie bij patiënten met COPD

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

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

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

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

Systemische effecten van corticosteroiden

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

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

Hypokaliëmie

Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan voortvloeien uit therapie met een bèta-2-agonist. Dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is met name geboden bij ernstig zieke patiënten, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinderivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5).

Bovendien is voorzichtigheid geboden wanneer meerdere snelwerkende bronchusverwijders worden gebruikt. Aanbevolen wordt dat in zulke situaties de kaliumgehalten in serum worden gecontroleerd.

Hyperglykemie

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

Anticholinerg effect

Glycopyrronium moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van acute nauwehoekglaucoom, dat de behandeling moet worden gestaakt en dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts als zich een van deze klachten of symptomen ontwikkelt.

Bovendien wordt, vanwege het anticholinerge effect van glycopyrronium, de langdurige gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die anticholinergica bevatten, niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis

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

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

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

Preventie van orofaryngeale infecties

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

Visusstoornis

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

Lactosegehalte

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

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

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

Farmacodynamische interacties

Gerelateerd aan formoterol

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

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

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

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

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

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

Gerelateerd aan glycopyrronium

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Trydonis bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Van glucocorticoiden is bekend dat ze effecten veroorzaken in de vroege fase van de zwangerschap, terwijl bèta-2-sympathicomimetica, zoals formoterol tocolytische effecten hebben. Uit voorzorg heeft het daarom de voorkeur het gebruik van Trydonis te vermijden tijdens de zwangerschap en tijdens de baring.

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

Borstvoeding

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

Glucocorticoiden worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is redelijk te veronderstellen dat beclometasondipropionaat en zijn metabolieten ook worden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of formoterol of glycopyrronium (met inbegrip van hun metabolieten) in de moedermelk worden uitgescheiden, maar ze zijn gedetecteerd in de melk van zogende dieren. Anticholinergica, zoals glycopyrronium, kunnen borstvoeding onderdrukken.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Trydonis moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een 4 weken durend onderzoek was het veiligheidsprofiel van Trydonis inhalatiepoeder vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen voor Trydonis aerosol.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in verband worden gebracht met beclometasondipropionaat/formoterol/glycopyrronium die optraden tijdens klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen, alsmede bijwerkingen die worden vermeld voor de in de handel verkrijgbare afzonderlijke componenten, worden hieronder vermeld, onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ¹ , urticaria, pruritus, hyperhidrose ¹	Soms
	Angio-oedeem ¹	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit ¹ , skeletspierstelsel borstpijn ¹	Soms
	Groeivertraging ¹	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Dysurie, urineretentie, nefritis ¹	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid ¹	Soms
	Asthenie	Zelden
	Oedeem perifeer ¹	Zeer zelden
Onderzoeken	C-reactief proteïne verhoogd ¹ , bloedplaatjestelling verhoogd ¹ , vrije vetzuren verhoogd ¹ , bloedinsuline verhoogd ¹ , bloedketonlichaam verhoogd ¹ , cortisol verlaagd ¹	Soms
	Bloeddruk verhoogd ¹ , bloeddruk verlaagd ¹	Zelden
	Botdichtheid verlaagd ¹	Zeer zelden

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

Van de waargenomen bijwerkingen treden de volgende doorgaans op bij:

Beclometasondipropionaat

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

Formoterol

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

Glycopyrronium

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Trydonis bevat beclometasondipropionaat, formoterol en glycopyrronium (BDP/FF/G) in een formulering van een droog poeder dat een extrafijne aerosol met extrafijne deeltjes oplevert en gelijktijdige afgifte van de drie componenten. De aerosoldeeltjes van Trydonis zijn gemiddeld veel kleiner dan de deeltjes die worden afgegeven bij niet-extrafijne formuleringen. Voor beclometasondipropionaat leidt dit tot een sterker effect dan bij formuleringen met een niet-extrafijne deeltjesgrootteverdeling (100 microgram extrafijn beclometasondipropionaat in Trydonis komt overeen met 250 microgram beclometasondipropionaat in een niet-extrafijne formulering).

Beclometasondipropionaat

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

Formoterol

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

Glycopyrronium

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Trydonis inhalatiepoeder

Het ontwikkelingsprogramma van Trydonis inhalatiepoeder werd uitgevoerd met BDP/FF/G 88/5/9 en bestond uit één 4 weken durend onderzoek naar non-inferioriteit. Onderzoek TRI-D was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, 3-wegs cross-overonderzoek met werkzame controle ter vergelijking van 3 behandelingsperiodes van elk 4 weken met BDP/FF/G inhalatiepoeder, BDP/FF/G aerosol of een combinatie met vaste doses beclometasondipropionaat en formoterol 100/6 microgram aerosol, die elk werden afgegeven als 2 inhalaties tweemaal daags, gescheiden door een 2 weken durende wash-outperiode bij patiënten met stabiele, matige-tot-ernstige COPD. De coprimaire werkzaamheidseindpunten waren de veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie in FEV₁ AUC_{0-12uur} genormaliseerd volgens tijd en in dalwaarde van FEV₁ na 24 uur op dag 28.

Effecten op de longfunctie

366 patiënten werden gerandomiseerd. Non-inferioriteit van BDP/FF/G inhalatiepoeder ten opzichte van BDP/FF/G aerosol werd aangetoond voor beide coprimaire eindpunten, waarbij de ondergrenzen van het betrouwbaarheidsinterval van de aangepaste gemiddelde verschillen boven de drempel

van -50 ml voor non-inferioriteit vielen: de aangepaste gemiddelde verschillen (95%-BI) waren -20 ml (-35; -6) voor FEV₁ AUC_{0-12uur} en 3 ml (-15; 20) voor de dalwaarde van FEV₁ na 24 uur op dag 28.

Zowel BDP/FF/G inhalatiepoeder als BDP/FF/G aerosol verbeterde de FEV₁ AUC_{0-12uur} significant ten opzichte van de combinatie met vaste doses van beclometasondipropionaat en formoterol aerosol met respectievelijk 85 ml (95%-BI: 70; 99) en 105 ml (95%-BI: 90, 120) ($p < 0,001$ voor beide).

Inspiratoire flow

Een *open-label* onderzoek met placebo is uitgevoerd om na te gaan of de inspiratoire flow die door de inhalator kon worden gegenereerd, niet werd beïnvloed door de leeftijd van de patiënt, de ziekte en de ernst van de ziekte, en dat daardoor de activering en afgifte van de werkzame stoffen vanuit het hulpmiddel bij alle patiënten kon worden bereikt. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in elke leeftijdsgroep en ziektegroep die de inhalator konden activeren. Negenentachtig patiënten, in het leeftijdsbereik van 5-84 jaar, waaronder patiënten met matig en ernstig astma (FEV₁ respectievelijk $> 60\%$ en $\leq 60\%$ voorspeld) en patiënten met matige en ernstige COPD (FEV₁ respectievelijk $\geq 50\%$ en $< 50\%$ voorspeld) namen aan het onderzoek deel. Alle patiënten, ongeacht de leeftijd, de ziekte en de ernst van de ziekte, waren in staat voldoende inspiratoire flow te genereren om de inhalator te activeren. In een aanvullend *open-label* onderzoek met placebo waren patiënten met lichte tot ernstige COPD, ongeacht hun functionele beperking, in staat de inhalator effectief te activeren en te gebruiken.

Trydonis aerosol

Het ontwikkelingsprogramma van Trydonis aerosol voor COPD werd uitgevoerd met BDP/FF/G 87/5/9 en bestond uit twee 52 weken durende onderzoeken met werkzame controle. Het TRILOGY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol twee inhalaties tweemaal daags (1.368 gerandomiseerde patiënten). Het TRINITY-onderzoek vergeleek BDP/FF/G met 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags; bovendien werden effecten vergeleken met een vrije tripeltherapie die bestond uit een vaste combinatie van 100/6 microgram beclometasondipropionaat en formoterol (overeenkomend met een afgegeven dosis van 84,6/5,0 microgram) twee inhalaties tweemaal daags plus 18 microgram tiotropium inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (2.691 gerandomiseerde patiënten). In het TRIBUTE-onderzoek werd BDP/FF/G vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol/glycopyrronium 85/43 microgram inhalatiepoeder, harde capsule, één inhalatie eenmaal daags (1.532 gerandomiseerde patiënten).

Daling van exacerbaties van COPD

BDP/FF/G verlaagde de frequentie van matige/ernstige exacerbaties over een periode van 52 weken met 23% vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol (frequentie: 0,41 *versus* 0,53 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,005$), met 20% vergeleken met tiotropium (frequentie: 0,46 *versus* 0,57 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,003$) en met 15% vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium (frequentie: 0,50 *versus* 0,59 voorvallen per patiënt/jaar; $p = 0,043$). Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (frequentie van matige/ernstige exacerbaties: 0,46 *versus* 0,45 voorvallen per patiënt/jaar).

Effecten op de longfunctie

Vergeleken met een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol verbeterde BDP/FF/G de FEV₁ vóór de dosis met 71 ml na 28 dagen, met 81 ml na een behandeling van 26 weken en met 63 ml na een behandeling van 52 weken. Vergeleken met tiotropium verbeterde BDP/FF/G de FEV₁ vóór de dosis met 51 ml na een behandeling van 26 weken en met 61 ml na een behandeling van 52 weken. Deze verbeteringen waren statistisch significant ($p < 0,001$). Vergeleken met een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium verbeterde BDP/FF/G de gemiddelde FEV₁ vóór de dosis over de behandelingsperiode van 52 weken met 22 ml ($p = 0,018$). Vergelijkbare verbeteringen werden waargenomen op week 26 en 52, hoewel deze niet statistisch significant waren.

Er werden geen verschillen waargenomen wanneer BDP/FF/G werd vergeleken met de vrije tripeltherapie bestaande uit een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol plus tiotropium (verschil van 3 ml in FEV₁ vóór de dosis na een behandeling van 52 weken).

Symptomatische uitkomsten

BDP/FF/G was statistisch significant superieur ten opzichte van een vaste combinatie van beclometasondipropionaat en formoterol, ten opzichte van tiotropium, en ten opzichte van een vaste combinatie van indacaterol en glycopyrronium met betrekking tot een verbetering in de kwaliteit van leven (gemeten aan de hand van de *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ - totale score).

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Trydonis – vaste combinatie

De farmacokinetiek van beclometasondipropionaat (en zijn actieve metabooliet beclometason-17-monopropionaat), formoterol en glycopyrroniumbromide is onderzocht in een farmacokinetisch onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, waarbij Trydonis inhalatiepoeder werd vergeleken met de formulering van een aerosol, die beide beclometasondipropionaat, formoterolfumaraat en glycopyrroniumbromide afgaven met een sterkte van 100/6/12,5 µg/inhalatie (8 inhalaties komen overeen met een totale dosis van 800/48/100 µg). De relatieve totale systemische blootstelling werd beoordeeld zonder het gebruik van inname van actieve kool om de werkzame stof geabsorbeerd uit zowel de longen als uit het maagdarmkanaal te beoordelen, terwijl de relatieve biologische beschikbaarheid in de longen werd onderzocht door gebruik te maken van inname van actieve kool om absorptie van de werkzame stof uit het maagdarmkanaal uit te sluiten.

Beclometasondipropionaat werd snel geabsorbeerd en toonde 10 minuten na de dosis een piek in plasmaconcentratie voor zowel Trydonis inhalatiepoeder als Trydonis aerosol. Toediening van het inhalatiepoeder leidde tot een stijging van de totale systemische blootstelling (1,2-voudig voor C_{max} en 2,4-voudig voor AUC_{0-t}) en de biologische beschikbaarheid in de longen (1,3-voudig voor C_{max} en 2,5-voudig voor AUC_{0-t}) in vergelijking met de aerosol. Beclometason-17-monopropionaat werd snel gevormd en vertoonde ongeveer 15-30 minuten na toediening van het geneesmiddel een piek in plasmaconcentratie. Toediening van het inhalatiepoeder leidde tot een enigszins lagere totale systemische blootstelling in vergelijking met de aerosol (-17% voor C_{max} en -16% voor AUC_{0-t}), terwijl de biologische beschikbaarheid in de longen overeenkwam voor AUC_{0-t}, maar enigszins lager was voor C_{max} (-13%).

Formoterol werd snel geabsorbeerd en vertoonde 10 minuten na de dosis een piek in plasmaconcentratie voor zowel het inhalatiepoeder als de aerosol. Toediening van het inhalatiepoeder leidde tot een stijging van de totale systemische blootstelling (1,6-voudig voor C_{max} en 1,2-voudig voor AUC_{0-t}) en de biologische beschikbaarheid in de longen (1,8-voudig voor C_{max} en 1,9-voudig voor AUC_{0-t}) in vergelijking met de aerosol.

Het farmacokinetische profiel van glycopyrroniumbromide werd gekenmerkt door een snelle absorptie met 10 minuten na de dosis een piek in plasmaconcentratie voor zowel het inhalatiepoeder als de aerosol. De totale systemische blootstelling was vergelijkbaar voor het inhalatiepoeder en de aerosol, maar was 2,2-voudig hoger bij een beoordeling als maximumconcentratie. De biologische beschikbaarheid in de longen was hoger voor het inhalatiepoeder, met een 2,9-voudige stijging voor C_{max} en een 1,2-voudige stijging voor AUC_{0-t}.

Effect van een nierfunctiestoornis

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

Beclometasondipropionaat

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

Absorptie, distributie en biotransformatie

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

Eliminatie

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Formoterol

Absorptie en distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Glycopyrronium

Absorptie en distributie

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

Het klaarblijkelijke distributievolume (V_z) van geïnhaleerd glycopyrronium was toegenomen in vergelijking met intraveneuze infusie (6.420 l versus 323 l), hetgeen de langzamere eliminatie na inhalatie weergeeft.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie

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

Toxiciteit bij herhaalde dosering

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

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

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

Genotoxiciteit

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

Carcinogeniciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (kan melkeiwitten bevatten)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

21 maanden.

Na het openen van de zak moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit de zak nemen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De inhalator is een witte inhalator met een grijs beschermkapje voor het mondstuk en een teller voor de inhalaties. De inhalator bestaat uit een omhulsel met venster waarin het aantal resterende inhalaties wordt weergegeven en een geïntegreerd beschermkapje. Na opening legt het beschermkapje, dat ook het mechanisme voor het tellen van de doses aanstuurt, een mondstuk bloot waardoor het geneesmiddel wordt ingeademd.

Het omhulsel en het mondstuk zijn vervaardigd van acrylonitril-butadieen-styreen en het beschermkapje is vervaardigd van polypropyleen.

De inhalator is verpakt in een thermisch gelaste zak van polyamide/aluminium/polyethyleen (PA/Al/PE) of polyethyleen-tereftalaat/aluminium/polyethyleen (PET/Al/PE).

Verpakkingsgrootten:

Verpakking van 1 inhalator die 120 inhalaties bevat.

Meervoudige verpakking die 240 inhalaties (2 inhalatoren met elk 120 inhalaties) bevat.

Meervoudige verpakking die 360 inhalaties (3 inhalatoren met elk 120 inhalaties) bevat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2018
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wenen
Oostenrijk

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomangementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR ENKELE VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 87/5/9 microgram aerosol, oplossing
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 87 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium.

Elke afgestemde dosis (de dosis vanaf het doseerventiel) bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrije ethanol, zoutzuur, drijfgas: norfluraan.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aerosol, oplossing.

1 spuitbus met **60 doses**.
1 spuitbus met **120 doses**.
1 spuitbus met **180 doses**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Spuitbus met 60 doses:

Na uitlevering:

Bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 2 maanden.

Spuitbus met 120 en 180 doses:

Na uitlevering:

Bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 4 maanden.

Datum van uitlevering

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C.

De spuitbus niet doorboren.

Vóór uitlevering:

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

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

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trydonis 87/5/9 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR MEERVOUDIGE VERPAKKING (met Blue Box)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 87/5/9 microgram aerosol, oplossing
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 87 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium.

Elke afgestemde dosis (de dosis vanaf het doseerventiel) bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrije ethanol, zoutzuur, drijfgas: norfluraan.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aerosol, oplossing.

Meervoudige verpakking: **240 doses** (2 spuitbussen met elk 120 doses).

Meervoudige verpakking: **360 doses** (3 spuitbussen met elk 120 doses).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na uitlevering:

Bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 4 maanden.

Datum van uitlevering

Vermeld ook de datum van uitlevering op elke afzonderlijke verpakking.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C.

De spuitbus niet doorboren.

Vóór uitlevering:

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

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

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trydonis 87/5/9 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MEERVOUDIGE VERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 87/5/9 microgram aerosol, oplossing
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 87 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium.

Elke afgestemde dosis (de dosis vanaf het doseerventiel) bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: watervrije ethanol, zoutzuur, drijfgas: norfluraan.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Aerosol, oplossing.

1 spuitbus met **120 doses**.

Onderdeel van een meervoudige verpakking; kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na uitlevering:

Bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 4 maanden.

Datum van uitlevering**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet in de vriezer bewaren.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C.

De spuitbus niet doorboren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM BUS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trydonis 87/5/9 microgram aerosol
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 doses
120 doses
180 doses

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PLASTIC AANDRIJFDEEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trydonis 87/5/9 mcg

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR ENKELE VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 88/5/9 microgram inhalatiepoeder
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 88 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium.

Elke afgestemde dosis bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder

1 NEXThaler-inhalator die **120 inhalaties** bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na het openen van het zakje moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard.

Voor de patiënt: noteer de datum waarop u het zakje voor het eerst opent en plak dit etiket op de onderkant van de inhalator.

[Ruimte voor het zelfklevend etiket, waarop de volgende tekst staat:]

Trydonis 88/5/9 Datum openen zakje: ../../..

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit het zakje halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

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

EU/1/18/1274/006 (1 inhalator met 120 inhalaties)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 mcg inhalatiepoeder

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR MEERVOUDIGE VERPAKKING (met Blue Box)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 88/5/9 microgram inhalatiepoeder
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 88 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium.

Elke afgestemde dosis bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder

Meervoudige verpakking: **240 inhalaties** (2 NEXThaler-inhalatoren met elk 120 inhalaties).
Meervoudige verpakking: **360 inhalaties** (3 NEXThaler-inhalatoren met elk 120 inhalaties).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na het openen van het zakje moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit het zakje halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatoren met elk 120 inhalaties)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatoren met elk 120 inhalaties)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 mcg inhalatiepoeder

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
INTERMEDIAIRE DOOS VAN MEERVOUDIGE VERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 88/5/9 microgram inhalatiepoeder
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke afgegeven dosis bevat 88 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium.

Elke afgestemde dosis bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.
Zie de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder

1 NEXThaler-inhalator die **120 inhalaties** bevat.

Onderdeel van een meervoudige verpakking; kan niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na het openen van het zakje moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard.

Voor de patiënt: noteer de datum waarop u het zakje voor het eerst opent en plak dit etiket op de onderkant van de inhalator.

[Ruimte voor het zelfklevend etiket, waarop de volgende tekst staat:]

Trydonis 88/5/9 Datum openen zakje: ../../..

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit het zakje halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

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

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatoren met elk 120 inhalaties)

EU/1/18/1274/008 (3 inhalatoren met elk 120 inhalaties)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Trydonis 88/5/9 mcg inhalatiepoeder

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trydonis 88/5/9 microgram inhalatiepoeder
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder

1 NEXThaler-inhalator die **120 inhalaties** bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na het openen van het zakje moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit het zakje halen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INHALATOR

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Trydonis 88/5/9 mcg inhalatiepoeder
beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

Inhalatie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 inhalaties

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Trydonis 87 microgram/5 microgram/9 microgram aerosol, oplossing beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trydonis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Trydonis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Trydonis is een geneesmiddel dat helpt bij het ademen en dat de volgende drie werkzame stoffen bevat:

- beclometasondipropionaat,
- formoterolfumaraatdihydraat en
- glycopyrronium.

Beclometasondipropionaat behoort tot een groep van geneesmiddelen die corticosteroiden worden genoemd en een werking hebben waardoor de zwelling en irritatie in uw longen verminderen.

Formoterol en glycopyrronium zijn geneesmiddelen die langwerkende luchtwegverwijders (bronchusverwijders) worden genoemd. Ze werken op verschillende manieren waardoor de spieren in uw luchtwegen ontspannen. Ze helpen de luchtwegen wijder open te maken, waardoor u gemakkelijker kunt ademen.

Regelmatige behandeling met deze drie werkzame stoffen helpt symptomen (zoals kortademigheid, een piepende ademhaling en hoest) te verlichten en te voorkomen bij volwassen patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD). Trydonis kan exacerbaties (verergering) van symptomen van COPD verminderen. COPD is een ernstige, langdurige ziekte waarbij de luchtwegen geblokkeerd raken en luchtzakken in de longen beschadigd raken, wat leidt tot een moeilijke ademhaling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Trydonis wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling voor uw obstructieve longziekte. Gebruik dit geneesmiddel niet voor de behandeling van een plotselinge aanval van ademnood of een piepende ademhaling.

Als uw ademhaling verslechtert

Als uw kortademigheid of piepende ademhaling (ademen met een piepend geluid) verergert, net na inhalatie van uw geneesmiddel, moet u het gebruik van de inhalator met Trydonis stopzetten en uw snelwerkende inhalator met noodmedicatie gebruiken. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts zal uw symptomen evalueren en kan u zo nodig laten starten met een andere behandeling. Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

Als uw longziekte verergert

Als uw symptomen verergeren of moeilijk onder controle zijn te krijgen (bijv. als u een afzonderlijke inhalator met noodmedicatie vaker gebruikt) of als uw noodmedicatie uw symptomen niet verbetert, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het is mogelijk dat uw longziekte verergert en dat uw arts een andere behandeling moet voorschrijven.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u hartproblemen heeft, zoals angina pectoris (hartkramp, pijn op de borst), een recente hartaanval (myocardinfarct), hartfalen, een vernauwing van de slagaders rond uw hart (coronaire hartziekte), ziekte van uw hartkleppen of een andere afwijking van uw hart, of als u een aandoening heeft die hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (ook wel afgekort tot HOCM, een aandoening waarbij de hartspier een afwijking vertoont) wordt genoemd.
- als u hartritme stoornissen heeft, zoals een onregelmatige hartslag, een snelle pols of hartkloppingen of als u is verteld dat uw hartfilmpje (ECG) afwijkend is.
- als u een vernauwing van de slagaders heeft (ook arteriosclerose genoemd), als u een hoge bloeddruk heeft of als u een aneurysma (abnormale uitpuiling van de bloedvatwand) heeft.
- als u een overactieve schildklier heeft.
- als u een laag kaliumgehalte in het bloed heeft (hypokaliëmie). De combinatie van Trydonis met sommige andere geneesmiddelen voor COPD of geneesmiddelen, zoals diuretica (geneesmiddelen waardoor het lichaam water verliest, voor de behandeling van een hartaandoening of hoge bloeddruk) kan een plotselinge daling in het kaliumgehalte in uw bloed veroorzaken. Daarom is het mogelijk dat uw arts van tijd tot tijd de kaliumgehalten in uw bloed zal willen meten.
- als u een aandoening van uw lever of nieren heeft.
- als u diabetes heeft. Hoge doses formoterol kunnen uw bloedglucose doen stijgen en daarom is het mogelijk dat u extra bloedtests moet ondergaan om uw bloedsuiker te controleren wanneer u dit geneesmiddel gaat gebruiken en van tijd tot tijd tijdens de behandeling.
- als u een tumor van de bijnieren heeft (ook feochromocytoom genoemd).
- als u een verdovend middel (anestheticum) moet krijgen. Afhankelijk van het type anestheticum kan het nodig zijn om ten minste 12 uur vóór de anesthesie met het gebruik van Trydonis te stoppen.

- als u wordt behandeld of ooit bent behandeld voor tuberculose (tbc) of als u een infectie van de borst heeft.
- als u een oogandoening heeft die nauwekamerhoekglaucoom wordt genoemd.
- als u moeilijk kunt plassen.
- als u een infectie van de mond of keel heeft.

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is, vertel het dan uw arts voordat u Trydonis gebruikt.

Als u medische problemen of allergieën heeft of heeft gehad of als u twijfelt of u Trydonis kunt gebruiken, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u de inhalator gebruikt.

Als u al Trydonis gebruikt

Als u Trydonis of hoge doses inhalatiecorticosteroiden gebruikt gedurende lange periodes en u stress krijgt (bijv. opname in het ziekenhuis na een ongeval, het oplopen van ernstig letsel of voorafgaand aan een operatie), is het mogelijk dat u meer van dit geneesmiddel nodig heeft. In een dergelijke situatie is het mogelijk dat uw arts uw dosis corticosteroiden moet verhogen om de stress aan te kunnen en is het mogelijk dat uw arts ze als tabletten of injecties voorschrijft.

Neem contact op met uw arts als u last heeft van wazig zien of andere visuele stoornissen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Trydonis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Trydonis en worden gebruikt voor uw longaandoening.

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Trydonis vergroten en het kan zijn dat uw arts u nauwlettend wil controleren als u deze geneesmiddelen (waaronder enkele geneesmiddelen voor hiv: ritonavir, cobicistat) gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet met een bètablokker (wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde hartproblemen, zoals angina pectoris, of voor het verlagen van de bloeddruk), tenzij uw arts een bètablokker heeft gekozen die geen invloed heeft op uw ademhaling. Bètablokkers (waaronder bètablokker in oogdruppels) kunnen de effecten van formoterol verminderen of ertoe leiden dat het helemaal niet werkzaam is. Anderzijds kan het gebruik van andere bèta-2-agonistgeneesmiddelen (geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als formoterol) de effecten van formoterol juist versterken.

Trydonis gebruiken in combinatie met:

- geneesmiddelen voor de behandeling van
 - abnormale hartritmes (kinidine, disopyramide, procaïnamide),
 - allergische reacties (antihistaminica),
 - symptomen van depressie of psychische stoornissen, zoals monoamineoxidaseremmers (bijvoorbeeld fenelzine en isocarboxazide), tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld amitriptyline en imipramine), fenothiazines
 kan bepaalde veranderingen van het electrocardiogram (ECG, hartfilmpje) veroorzaken. Tevens kunnen ze het risico op hartritmestoornissen (ventriculaire aritmieën) vergroten.

- geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (levodopa), voor de behandeling van een te weinig actieve schildklier (levothyroxine), geneesmiddelen die oxytocine bevatten (waardoor de baarmoeder gaat samentrekken) en alcohol kan leiden tot een grotere kans op bijwerkingen van formoterol op het hart.
- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), waaronder geneesmiddelen met eigenschappen die te vergelijken zijn met die van furazolidon en procarbazine, die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken.
- geneesmiddelen voor de behandeling van een hartaandoening (digoxine) kan een daling van het kaliumgehalte in uw bloed veroorzaken. Hierdoor stijgt mogelijk de kans op abnormale hartritmes.
- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van COPD (theofylline, aminofylline of corticosteroiden) en diuretica kan ook een daling van uw kaliumgehalte veroorzaken.
- sommige anesthetica kan leiden tot een verhoogd risico op abnormale hartritmes.
- disulfiram, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van personen met alcoholisme (drankproblemen) of metronidazol, een antibioticum voor de behandeling van een infectie in uw lichaam kan bijwerkingen veroorzaken (bijv. misselijkheid, braken, maagpijn) vanwege de kleine hoeveelheid alcohol in Trydonis.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Trydonis alleen tijdens de zwangerschap gebruiken als uw arts u dat heeft geadviseerd. Het heeft de voorkeur het gebruik van Trydonis tijdens de bevalling te vermijden vanwege de remmende effecten van formoterol op de samentrekkingen van de baarmoeder.

U mag Trydonis tijdens de borstvoeding niet gebruiken. U en uw arts moeten besluiten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Trydonis moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Trydonis invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Trydonis bevat ethanol

Trydonis bevat 8,856 mg alcohol (ethanol) per dosis, overeenkomend met 17,712 mg bij een dosering van twee doses. De hoeveelheid in twee inhalaties van dit middel komt overeen met minder dan 1 ml wijn of bier. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is twee inhalaties in de ochtend en twee inhalaties in de avond.

Als u denkt dat het geneesmiddel niet erg werkzaam is, moet u contact opnemen met uw arts.

Als u eerder een andere inhalator heeft gebruikt die beclometasondipropionaat bevat, vraag dan advies aan uw arts, want de effectieve dosis beclometasondipropionaat in Trydonis voor de behandeling van COPD kan lager zijn dan die van sommige andere inhalatoren.

Toedieningsweg

Trydonis is bedoeld voor inhalatie (inademen).

U moet het geneesmiddel inhaleren via uw mond, waardoor het geneesmiddel rechtstreeks naar uw longen gaat.

Dit geneesmiddel zit in een spuitbus die in een plastic aandrijfdeel (inhalator) met mondstuk zit.

Trydonis is verkrijgbaar in drie busgrootten:

- een bus die 60 doses geeft
- een bus die 120 doses geeft
- een bus die 180 doses geeft

Als u een bus met 60 doses of 120 doses voorgeschreven heeft gekregen

Op de achterkant van de inhalator bevindt zich een teller die aangeeft hoeveel doses er nog in de bus zitten. Telkens als u op de spuitbus drukt, wordt een dosis met geneesmiddel vrijgegeven en telt de teller met één af. Zorg ervoor dat u de inhalator niet laat vallen, want hierdoor kan de teller aftellen.

Als u een bus met 180 doses voorgeschreven heeft gekregen

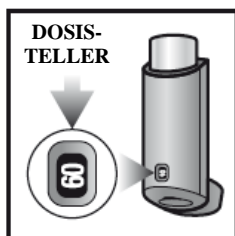
Op de achterkant van de inhalator bevindt zich een indicator die aangeeft hoeveel doses er nog in de bus zitten. Telkens als u op de spuitbus drukt, wordt een dosis met geneesmiddel vrijgegeven en draait de dosisindicator een beetje. Het aantal dosis dat overblijft, wordt per 20 weergegeven. Zorg ervoor dat u de inhalator niet laat vallen, want hierdoor kan de dosisindicator aftellen.

Uw inhalator testen

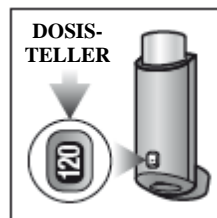
Voordat u de inhalator voor de eerste keer gebruikt, moet u uw inhalator testen om te controleren of de inhalator goed werkt. Testen doet u als volgt.

1. Afhankelijk van de voor u voorgeschreven busgrootte, moet u controleren of de dosisteller 61 of 121 weergeeft en of de dosisindicator 180 weergeeft.
2. Verwijder de beschermdop van het mondstuk.
3. Houd uw inhalator rechtop met het mondstuk onder.
4. Richt het mondstuk van u af en druk de spuitbus stevig in om één dosis af te geven.
5. Controleer de dosisteller of de dosisindicator. Als u de inhalator voor de eerste keer heeft getest, moet de teller het volgende weergeven:

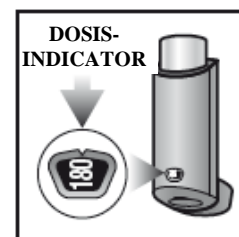
60
- bij gebruik van de bus die
60 doses geeft



120
- bij gebruik van de bus die
120 doses geeft



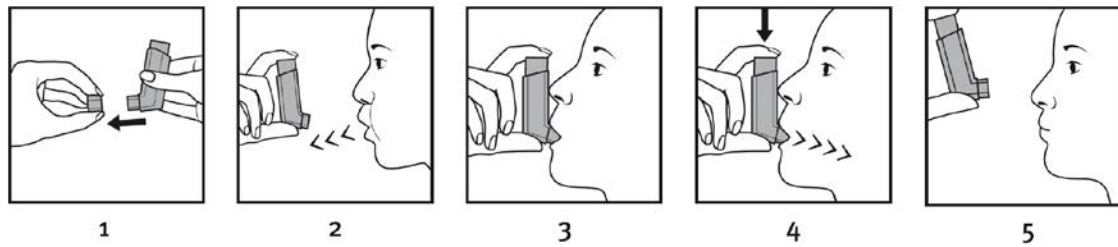
180
- bij gebruik van de bus die
180 doses geeft



Hoe gebruikt u uw inhalator?

Ga staan of rechtop zitten bij het inhaleren.

BELANGRIJK: U mag de stappen 2 tot en met 5 niet te snel uitvoeren.



1. Verwijder de beschermdop van het mondstuk en controleer of het mondstuk schoon is en vrij van stof en vuil.
2. Adem zo langzaam en diep mogelijk uit om uw longen leeg te maken.
3. Houd de inhalator rechtop met het mondstuk onderaan en plaats het mondstuk tussen de tanden zonder erop te bijten. Plaats vervolgens de lippen rond het mondstuk, met de tong er plat onder.
4. Adem langzaam en diep door uw mond in tot uw longen zich met lucht hebben gevuld (dit duurt ongeveer 4-5 seconden). Net nadat u bent begonnen met inademen, drukt u stevig op de bovenkant van de spuitbus om één dosis af te geven.
5. Houd uw adem zo lang mogelijk in en haal het mondstuk tot slot uit uw mond en adem langzaam uit. Niet in de inhalator uitademen.
6. Controleer of de dosisteller (60/120 doses) met één heeft afgeteld of dat de dosisindicator (180 doses) een beetje is gedraaid.

Voor de tweede dosis houdt u de inhalator gedurende ongeveer een halve minuut rechtop en herhaalt u vervolgens de stappen 2 tot en met 5.

Als u ziet dat er 'nevel' uit de bovenkant van de inhalator of uit uw mondhoeken komt, betekent dit dat Trydonis niet in uw longen komt zoals de bedoeling is. Neem opnieuw een inhalatie volgens de hierboven gegeven gebruiksaanwijzing, te beginnen vanaf stap 2.

Na gebruik plaatst u de beschermdop er weer op.

Om een schimmelinfectie in de mond en keel te voorkomen, moet u na ieder gebruik van de inhalator uw mond spoelen of met water gorgelen zonder het door te slikken, of moet u uw tanden poetsen.

Wanneer een nieuwe inhalator halen?

Haal een nieuwe inhalator wanneer de teller of indicator het getal '20' aangeeft. Gebruik de inhalator niet meer als de teller of indicator het getal '0' weergeeft, omdat de hoeveelheid van het geneesmiddel die in de inhalator overblijft, mogelijk niet voldoende is om u een volledige dosis te geven.

Als u weinig grijpkracht heeft, is het misschien gemakkelijker om de inhalator met beide handen vast te houden: houd het bovenste deel van de inhalator met beide wijsvingers vast en de onderkant met beide duimen.

Als u moeite heeft om gelijktijdig in te ademen en de inhalator in te drukken, kunt u de AeroChamber Plus-voorzetkamer gebruiken. Vraag uw arts of apotheker naar deze voorzetkamer. Het is belangrijk dat u de bijsluiter van de AeroChamber Plus-voorzetkamer goed doorleest en dat u de instructies over het gebruik en het schoonmaken van de AeroChamber Plus-voorzetkamer nauwkeurig opvolgt.

Reiniging van de Trydonis-inhalator

U moet uw inhalator 1 keer per week reinigen.

1. Verwijder de spuitbus niet uit de inhalator en gebruik geen water of andere vloeistoffen om uw inhalator te reinigen.
2. Verwijder de beschermdop van het mondstuk door die van uw inhalator te trekken.
3. Veeg de binnen- en buitenkant van het mondstuk en de inhalator schoon met een schone, droge doek of tissue.
4. Plaats de dop weer op het mondstuk.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is belangrijk dat u uw dosis inneemt, zoals uw arts u adviseert. U mag uw voorgeschreven dosis niet overschrijden zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.

Als u te veel Trydonis heeft gebruikt, kunnen bijwerkingen, zoals vermeld in rubriek 4, optreden.

Vertel het uw arts als u te veel Trydonis heeft gebruikt en als u een van deze symptomen heeft. Het is mogelijk dat uw arts een aantal bloedtests wil doen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik het zodra u eraan denkt. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan niet de dosis die u bent vergeten, maar alleen de volgende dosis op het juiste tijdstip. Verdubbel het aantal doses niet.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is belangrijk dat u Trydonis elke dag gebruikt. Stop niet met het gebruik van Trydonis en verlaag de dosis niet, ook niet als u zich beter voelt of als u geen symptomen heeft. Als u dit toch wilt doen, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De kans bestaat dat kortademigheid en een piepende ademhaling verergeren net nadat u Trydonis heeft gebruikt; dit wordt paradoxaal bronchospasme genoemd (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers). Als dit zich voordoet, moet u stoppen met het gebruik van Trydonis en moet u onmiddellijk uw snelwerkende noodmedicatie gebruiken om de kortademigheid en piepende ademhaling te behandelen. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Vertel het uw arts onmiddellijk

- als u allergische reacties heeft, zoals huidallergieën, netelroos, jeukende huid, huiduitslag (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers), roodheid van de huid, zwelling van de huid of slijmvliezen, met name van de ogen, het gezicht, de lippen en de keel (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).
- als u last heeft van oogpijn of ongemak aan de ogen, tijdelijk wazig zicht, halo's of gekleurde beelden in het gezichtsveld die gepaard gaan met rode ogen. Dit kunnen tekenen zijn van een acute aanval van nauwekamerhoekglaucoom (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers).

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van een van de volgende symptomen tijdens het gebruik van Trydonis - dit kunnen symptomen van een longinfectie zijn (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts of koude rillingen
- verhoogde productie van slijm, verandering van de kleur van het slijm
- vaker hoesten of meer problemen met de ademhaling.

Mogelijke bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens hun frequentie.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- keelpijn
- loopneus of verstopte neus en niezen
- schimmelinfecties van de mond. Onmiddellijk na inhalatie de mond spoelen of gorgelen met water en de tanden poetsen kan helpen om deze bijwerkingen te voorkomen
- heesheid
- hoofdpijn
- urineweginfectie.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- griep
- ontsteking van de sinussen
- jeukende of verstopte neus of loopneus
- schimmelinfecties van de keel of van de slokdarm (oesofagus)
- schimmelinfecties van de vagina
- rusteloosheid
- beven
- duizeligheid
- abnormale of verminderde smaak
- gevoelloosheid
- ontsteking van het oor
- onregelmatige hartslag
- wijzigingen in het electrocardiogram (hartfilmpje)
- ongewoon snelle hartslag en stoornissen van het hartritme
- hartkloppingen (gevoel van abnormaal slaan van het hart)
- rood worden van het gezicht
- toegenomen bloedtoevoer naar bepaalde weefsels in het lichaam
- astma-aanval
- hoesten en productieve hoest
- irritatie van de keel
- bloedneus
- roodheid van de keel
- droge mond
- diarree
- moeilijk kunnen slikken
- misselijkheid
- maagklachten
- maagklachten na de maaltijd
- branderig gevoel van de lippen
- tandcariës
- huiduitslag, netelroos, jeukende huid
- ontsteking van het slijmvlies van de mond met of zonder zweren
- meer zweten
- spierkrampen en pijn in spieren
- pijn in armen en benen
- pijn in spieren, botten of gewrichten van de borst
- vermoeidheid
- stijging van de bloeddruk
- daling van het gehalte van sommige bestanddelen van uw bloed: van bepaalde witte bloedcellen die granulocyten worden genoemd, van kalium of van cortisol
- stijging van het gehalte van sommige bestanddelen in uw bloed: glucose, C-actief proteïne, het aantal bloedplaatjes, insuline, vrije vetzuren of ketonen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- schimmelinfecties van de borstkas
- verminderde eetlust
- slaapstoornissen (te weinig of te lang slapen)
- krampende of drukkende pijn op de borst
- gevoel dat de hartslag overslaat of van extra hartslagen, ongewoon langzame hartslag
- verslechtering van de astma
- lekken van bloed uit een bloedvat in de omliggende weefsels
- daling van de bloeddruk
- zwakte
- pijn achter in de mond en keel
- ontsteking van de keel
- droge keel
- pijn bij het plassen en frequent plassen
- problemen en pijn bij het plassen
- ontsteking van de nieren.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal van bepaalde bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd
- gevoel van ademnood of kortademigheid
- zwelling van de handen en voeten
- groeivertraging bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- wazig zien.

Het gebruik van een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden gedurende een lange periode kan in zeer zeldzame gevallen effecten op het lichaam veroorzaken:

- problemen met de werking van uw nieren (bijniersuppressie)
- daling van de botmineraaldichtheid (dunner worden van de botten)
- troebel worden van de lens van uw ogen (cataract).

Trydonis bevat geen hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, maar het is mogelijk dat uw arts van tijd tot tijd de cortisolgehalten in uw bloed wil meten.

Ook de volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden wanneer ze gedurende een lange periode worden gebruikt, maar momenteel is de frequentie ervan niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- depressie
- gevoel van bezorgdheid, zenuwachtigheid, extreme opwinding of prikkelbaarheid.

De kans op deze voorvallen is groter bij kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50 °C.

De spuitbus niet doorboren.

Vóór uitlevering:

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Na uitlevering (ontvangst van dit geneesmiddel van uw apotheker):

Spuitbus met 60 doses:

Bewaar de inhalator bij een temperatuur beneden 25 °C gedurende maximaal 2 maanden.

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

Bewaar de inhalator bij een temperatuur beneden 25 °C gedurende maximaal 4 maanden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn: beclometasondipropionaat, formoterolfumaraatdihydraat en glycopyrronium.

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

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

De andere stoffen in dit middel zijn watervrij ethanol (zie rubriek 2), zoutzuur, drijfgas: norfluraan.

Hoe ziet Trydonis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trydonis is een aerosol (vernevelaar), oplossing.

Trydonis wordt geleverd in een spuitbus (met aluminium coating), met een doseerventiel. De spuitbus wordt in een plastic aandrijfdeel geplaatst. Die is voorzien van een mondstuk met een plastic beschermdop en ofwel een dosisteller (bussen met 60 en 120 doses) of een dosisindicator (bussen met 180 doses).

Elke verpakking bevat één spuitbus met 60 doses, 120 doses of 180 doses. Er zijn ook meervoudige verpakkingen met ofwel 240 doses (2 spuitbussen met elk 120 doses) of 360 doses (3 spuitbussen met elk 120 doses).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wenen
Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Trydonis 88 microgram/5 microgram/9 microgram inhalatiepoeder beclometasondipropionaat/formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Trydonis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Trydonis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Trydonis is een geneesmiddel dat helpt bij het ademen en dat de volgende drie werkzame stoffen bevat:

- beclometasondipropionaat,
- formoterolfumaraatdihydraat en
- glycopyrronium.

Beclometasondipropionaat behoort tot een groep van geneesmiddelen die corticosteroiden worden genoemd en een werking hebben waardoor de zwelling en irritatie in uw longen verminderen.

Formoterol en glycopyrronium zijn geneesmiddelen die langwerkende luchtwegverwijders (bronchusverwijders) worden genoemd. Ze werken op verschillende manieren waardoor de spieren in uw luchtwegen ontspannen. Ze helpen de luchtwegen wijder open te maken, waardoor u gemakkelijker kunt ademen.

Regelmatige behandeling met deze drie werkzame stoffen helpt symptomen (zoals kortademigheid, een piepende ademhaling en hoest) te verlichten en te voorkomen bij volwassen patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD). Trydonis kan exacerbaties (verergering) van symptomen van COPD verminderen. COPD is een ernstige, langdurige ziekte waarbij de luchtwegen geblokkeerd raken en luchtzakken in de longen beschadigd raken, wat leidt tot een moeilijke ademhaling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Trydonis wordt gebruikt als onderhoudsbehandeling voor uw obstructieve longziekte. Gebruik dit geneesmiddel niet voor de behandeling van een plotselinge aanval van ademnood of een piepende ademhaling.

Als uw ademhaling verslechtert

Als uw kortademigheid of piepende ademhaling (ademen met een piepend geluid) verergert, net na inhalatie van uw geneesmiddel, moet u het gebruik van de inhalator met Trydonis stopzetten en uw snelwerkende inhalator met noodmedicatie gebruiken. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts zal uw symptomen evalueren en kan u zo nodig laten starten met een andere behandeling. Zie ook rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'.

Als uw longziekte verergert

Als uw symptomen verergeren of moeilijk onder controle zijn te krijgen (bijv. als u een afzonderlijke inhalator met noodmedicatie vaker gebruikt) of als uw noodmedicatie uw symptomen niet verbetert, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het is mogelijk dat uw longziekte verergert en dat uw arts een andere behandeling moet voorschrijven.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- als u hartproblemen heeft, zoals angina pectoris (hartkramp, pijn op de borst), een recente hartaanval (myocardinfarct), hartfalen, een vernauwing van de slagaders rond uw hart (coronaire hartziekte), ziekte van uw hartkleppen of een andere afwijking van uw hart, of als u een aandoening heeft die hypertrofische obstructieve cardiomyopathie (ook wel afgekort tot HOCM, een aandoening waarbij de hartspier een afwijking vertoont) wordt genoemd.
- als u hartritimestoornissen heeft, zoals een onregelmatige hartslag, een snelle pols of hartkloppingen of als u is verteld dat uw hartfilmpje (ECG) afwijkend is.
- als u een vernauwing van de slagaders heeft (ook arteriosclerose genoemd), als u een hoge bloeddruk heeft of als u een aneurysma (abnormale uitpuiling van de bloedvatwand) heeft.
- als u een overactieve schildklier heeft.
- als u een laag kaliumgehalte in het bloed heeft (hypokaliëmie). De combinatie van Trydonis met sommige andere geneesmiddelen voor de longen of geneesmiddelen, zoals diuretica (geneesmiddelen waardoor het lichaam water verliest, voor de behandeling van een hartaandoening of hoge bloeddruk) kan een plotselinge daling in het kaliumgehalte in uw bloed veroorzaken. Daarom is het mogelijk dat uw arts van tijd tot tijd de kaliumgehalten in uw bloed zal willen meten.
- als u een aandoening van uw lever of nieren heeft.
- als u diabetes heeft. Hoge doses formoterol kunnen uw bloedglucose doen stijgen en daarom is het mogelijk dat u extra bloedtests moet ondergaan om uw bloedsuiker te controleren wanneer u dit geneesmiddel gaat gebruiken en van tijd tot tijd tijdens de behandeling.
- als u een tumor van de bijnieren heeft (ook feochromocytoom genoemd).
- als u een verdovend middel (anestheticum) moet krijgen. Afhankelijk van het type anestheticum kan het nodig zijn om ten minste 12 uur vóór de anesthesie met het gebruik van Trydonis te stoppen.

- als u wordt behandeld of ooit bent behandeld voor tuberculose (tbc) of als u een infectie van de borst heeft.
- als u een oogandoening heeft die nauwekamerhoekglaucoom wordt genoemd.
- als u moeilijk kunt plassen.
- als u een infectie van de mond of keel heeft.

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is, vertel het dan uw arts voordat u Trydonis gebruikt.

Als u medische problemen of allergieën heeft of heeft gehad of als u twijfelt of u Trydonis kunt gebruiken, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u de inhalator gebruikt.

Als u al Trydonis gebruikt

Als u Trydonis of hoge doses inhalatiecorticosteroiden gebruikt gedurende lange periodes en u stress krijgt (bijv. opname in het ziekenhuis na een ongeval, het oplopen van ernstig letsel of voorafgaand aan een operatie), is het mogelijk dat u meer van dit geneesmiddel nodig heeft. In een dergelijke situatie is het mogelijk dat uw arts uw dosis corticosteroiden moet verhogen om de stress aan te kunnen en is het mogelijk dat uw arts ze als tabletten of injecties voorschrijft.

Neem contact op met uw arts als u last heeft van wazig zien of andere visuele stoornissen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Trydonis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die vergelijkbaar zijn met Trydonis en worden gebruikt voor uw longaandoening.

Sommige geneesmiddelen kunnen de effecten van Trydonis vergroten en het kan zijn dat uw arts u nauwlettend wil controleren als u deze geneesmiddelen (waaronder enkele geneesmiddelen voor hiv: ritonavir, cobicistat) gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet met een bètablokker (wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde hartproblemen, zoals angina pectoris, of voor het verlagen van de bloeddruk), tenzij uw arts een bètablokker heeft gekozen die geen invloed heeft op uw ademhaling. Bètablokkers (waaronder bètablokker in oogdruppels) kunnen de effecten van formoterol verminderen of ertoe leiden dat het helemaal niet werkzaam is. Anderzijds kan het gebruik van andere bèta-2-agonistgeneesmiddelen (geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als formoterol) de effecten van formoterol juist versterken.

Trydonis gebruiken in combinatie met:

- geneesmiddelen voor de behandeling van
 - abnormale hartritmes (kinidine, disopyramide, procaïnamide),
 - allergische reacties (antihistaminica),
 - symptomen van depressie of psychische stoornissen, zoals monoamineoxidaseremmers (bijvoorbeeld fenelzine en isocarboxazide), tricyclische antidepressiva (bijvoorbeeld amitriptyline en imipramine), fenothiazines
 kan bepaalde veranderingen van het electrocardiogram (ECG, hartfilmpje) veroorzaken. Tevens kunnen ze het risico op hartritmestoornissen (ventriculaire aritmieën) vergroten.

- geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (levodopa), voor de behandeling van een te weinig actieve schildklier (levothyroxine), geneesmiddelen die oxytocine bevatten (waardoor de baarmoeder gaat samentrekken) en alcohol kan leiden tot een grotere kans op bijwerkingen van formoterol op het hart.
- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), waaronder geneesmiddelen met eigenschappen die te vergelijken zijn met die van furazolidon en procarbazine, die worden gebruikt voor de behandeling van psychische stoornissen kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken.
- geneesmiddelen voor de behandeling van een hartaandoening (digoxine) kan een daling van het kaliumgehalte in uw bloed veroorzaken. Hierdoor stijgt mogelijk de kans op abnormale hartritmes.
- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van obstructieve longziekte (theofylline, aminofylline of corticosteroïden) en diuretica kan ook een daling van uw kaliumgehalte veroorzaken.
- sommige anesthetica kan leiden tot een verhoogd risico op abnormale hartritmes.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Trydonis alleen tijdens de zwangerschap gebruiken als uw arts u dat heeft geadviseerd. Het heeft de voorkeur het gebruik van Trydonis tijdens de bevalling te vermijden vanwege de remmende effecten van formoterol op de samentrekkingen van de baarmoeder.

U mag Trydonis tijdens de borstvoeding niet gebruiken. U en uw arts moeten besluiten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Trydonis moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor u in overweging moeten worden genomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Trydonis invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Trydonis bevat lactose

Lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten, wat allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is twee inhalaties in de ochtend en twee inhalaties in de avond.

Als u denkt dat het geneesmiddel niet erg werkzaam is, moet u contact opnemen met uw arts.

Als u eerder een andere inhalator heeft gebruikt die beclometasondipropionaat bevat, vraag dan advies aan uw arts, want de effectieve dosis beclometasondipropionaat in Trydonis voor de behandeling van uw obstructieve longziekte kan lager zijn dan die van sommige andere inhalatoren.

Toedieningsweg

Trydonis is bedoeld voor inhalatie (inademen).

U moet het geneesmiddel inhaleren via uw mond, waardoor het geneesmiddel rechtstreeks naar uw longen gaat.

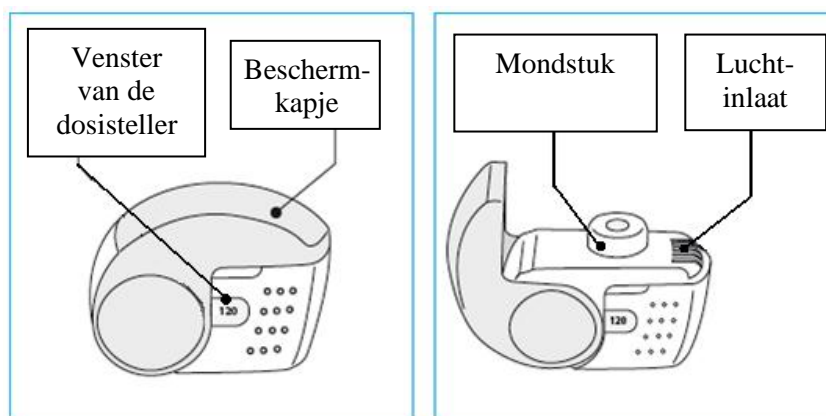
Gebruiksaanwijzing

Voor informatie over de inhoud van de verpakking, zie rubriek 6.

Als de inhoud van de verpakking afwijkt van de beschrijving in rubriek 6, breng dan uw inhalator terug naar degene van wie u hem heeft gekregen en vraag een nieuwe.

- Haal de inhalator **niet** uit het zakje als u niet van plan bent de inhalator direct te gebruiken.
- Gebruik de inhalator alleen zoals is aangegeven.
- Houd het beschermkapje gesloten totdat u een dosis moet innemen met de inhalator.
- Als u uw inhalator niet gebruikt, bewaar hem dan op een schone en droge plek.
- Probeer uw inhalator **niet** uit elkaar te halen om wat voor reden dan ook.

A. Belangrijkste onderdelen van uw inhalator

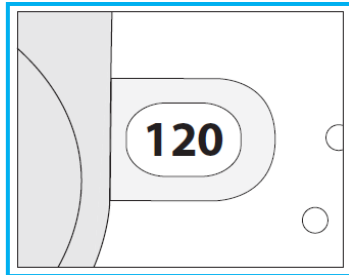


Om een dosis uit uw inhalator te halen, moet u drie stappen volgen: openen, inhaleren (inademen), sluiten.

B. Voordat u een nieuwe inhalator gebruikt

- 1. Open het zakje en haal uw inhalator eruit.**
 - o Gebruik uw inhalator **niet** als het zakje niet is verzegeld of als het beschadigd is; breng hem terug naar de apotheker van wie u hem heeft gekregen en vraag om een nieuwe.
 - o Gebruik het etiket op de verpakking om de datum te noteren waarop u het zakje opent.
- 2. Bekijk uw inhalator goed.**
 - o Als uw inhalator zichtbaar kapot is of beschadigen heeft, breng hem dan terug naar de apotheker van wie u hem heeft gekregen en vraag om een nieuwe.

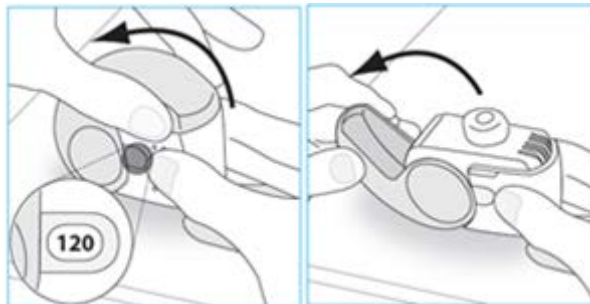
3. **Controleer het venster van de dosisteller. Als uw inhalator nieuw is, dan staat er “120” in het venster van de dosisteller.**
 - o Gebruik uw inhalator **niet** als het cijfer lager is dan “120”; breng uw inhalator dan terug naar de apotheker van wie u hem heeft gekregen en vraag om een nieuwe.



C. Hoe u uw inhalator moet gebruiken

C.1. Openen

1. **Houd uw inhalator stevig rechtop vast.**
2. **Controleer het aantal resterende doses: elk getal tussen de “1” en “120” geeft aan dat er nog doses over zijn.**
 - o Als er een “0” in het venster van de dosisteller verschijnt, zijn er geen doses meer over; gooi uw inhalator weg en haal een nieuwe.
3. **Open het beschermkapje volledig.**



4. **Adem zo diep mogelijk uit als comfortabel is voordat u inhaleert.**
 - o Adem **niet** uit via uw inhalator.

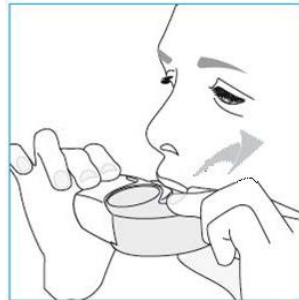
C.2. Inhaleren (inademen)

Als het mogelijk is, ga staan of zit rechtop als u inhaleert.

1. **Breng uw inhalator op mondhoogte en sluit uw lippen rondom het mondstuk.**
 - o Bedek de luchtinlaat **niet** terwijl u uw inhalator vasthoudt.
 - o Adem **niet** via de luchtinlaat.

2. Haal via uw mond krachtig en diep adem.

- o Het kan zijn dat u iets proeft wanneer u uw dosis inneemt.
- o Het kan zijn dat u een klikje hoort of voelt wanneer u uw dosis inneemt.
- o Adem **niet** in via uw neus.
- o Haal uw inhalator **niet** van uw lippen tijdens het inademen.



3. Haal uw inhalator uit uw mond.

4. Houd 5 tot 10 seconden lang, of zolang als comfortabel is, uw adem in.

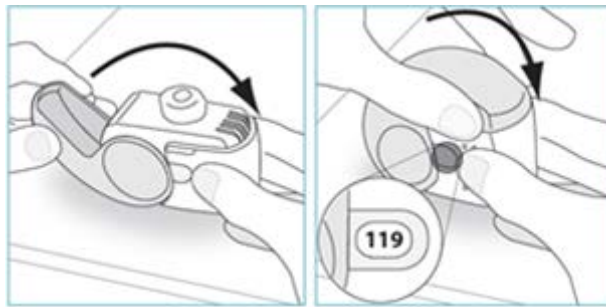
5. Adem langzaam uit.

- o Adem **niet** uit via uw inhalator.
- Als u niet zeker bent of u op de juiste manier een dosis binnen krijgt, neem dan contact op met uw apotheker of arts.

C.3. Sluiten

1. Kantel uw inhalator weer rechtop en sluit het beschermkapje volledig.

2. Controleer of de dosisteller heeft afgeteld met 1 dosis.



- Als u niet zeker weet of de dosisteller heeft afgeteld na een inhalatie van 1 dosis, wacht dan tot uw volgende geplande dosis en neem deze zoals gebruikelijk in. Neem geen extra dosis.

3. Als u nog een dosis moet innemen, herhaal dan de stappen C.1 tot en met C.3.

D. Reinigen

- Het is normaal gesproken niet nodig uw inhalator schoon te maken.
- Zo nodig kunt u uw inhalator na gebruik schoonmaken met een droge doek of een tissue.
 - o Maak uw inhalator **niet** schoon met water of andere vloeistoffen. Zorg dat uw inhalator droog blijft.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Het is belangrijk dat u uw dosis inneemt, zoals uw arts u adviseert. U mag uw voorgeschreven dosis niet overschrijden zonder dit eerst met uw arts te hebben besproken.

Als u te veel Trydonis heeft gebruikt, kunnen bijwerkingen, zoals vermeld in rubriek 4, optreden.

Vertel het uw arts als u te veel Trydonis heeft gebruikt en als u een van deze symptomen heeft. Het is mogelijk dat uw arts een aantal bloedtests wil doen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Gebruik het zodra u eraan denkt. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan niet de dosis die u bent vergeten, maar alleen de volgende dosis op het juiste tijdstip. Verdubbel het aantal doses niet.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het is belangrijk dat u Trydonis elke dag gebruikt. Stop niet met het gebruik van Trydonis en verlaag de dosis niet, ook niet als u zich beter voelt of als u geen symptomen heeft. Als u dit toch wilt doen, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De kans bestaat dat kortademigheid en een piepende ademhaling verergeren net nadat u Trydonis heeft gebruikt; dit wordt paradoxaal bronchospasme genoemd (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers). Als dit zich voordoet, moet u stoppen met het gebruik van Trydonis en moet u onmiddellijk uw snelwerkende noodmedicatie gebruiken om de kortademigheid en piepende ademhaling te behandelen. U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Vertel het uw arts onmiddellijk

- als u allergische reacties heeft, zoals huidallergieën, netelroos, jeukende huid, huiduitslag (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers), roodheid van de huid, zwelling van de huid of slijmvliezen, met name van de ogen, het gezicht, de lippen en de keel (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).
- als u last heeft van oogpijn of ongemak aan de ogen, tijdelijk wazig zicht, halo's of gekleurde beelden in het gezichtsveld die gepaard gaan met rode ogen. Dit kunnen tekenen zijn van een acute aanval van nauwekamerhoekglaucoom (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers).

Vertel het aan uw arts als u last krijgt van een van de volgende symptomen tijdens het gebruik van Trydonis - dit kunnen symptomen van een longinfectie zijn (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts of koude rillingen
- verhoogde productie van slijm, verandering van de kleur van het slijm
- vaker hoesten of meer problemen met de ademhaling.

Mogelijke bijwerkingen worden hieronder vermeld volgens hun frequentie.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- keelpijn
- loopneus of verstopte neus en niezen
- schimmelinfecties van de mond. Onmiddellijk na inhalatie de mond spoelen of gorgelen met water en de tanden poetsen kan helpen om deze bijwerkingen te voorkomen
- heesheid

- hoofdpijn
- urineweginfectie.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- | | |
|---|---|
| • griep | • irritatie van de keel |
| • ontsteking van de sinussen | • bloedneus |
| • jeukende of verstopte neus of loopneus | • roodheid van de keel |
| • schimmelinfecties van de keel of van de slokdarm (oesofagus) | • droge mond |
| • schimmelinfecties van de vagina | • diarree |
| • rusteloosheid | • moeilijk kunnen slikken |
| • beven | • misselijkheid |
| • duizeligheid | • maagklachten |
| • abnormale of verminderde smaak | • maagklachten na de maaltijd |
| • gevoelloosheid | • branderig gevoel van de lippen |
| • ontsteking van het oor | • tandcariës |
| • onregelmatige hartslag | • huiduitslag, netelroos, jeukende huid |
| • wijzigingen in het electrocardiogram (hartfilmpje) | • ontsteking van het slijmvlies van de mond met of zonder zweren |
| • ongewoon snelle hartslag en stoornissen van het hartritme | • meer zweten |
| • hartkloppingen (gevoel van abnormaal slaan van het hart) | • spierkrampen en pijn in spieren |
| • rood worden van het gezicht | • pijn in armen en benen |
| • toegenomen bloedtoevoer naar bepaalde weefsels in het lichaam | • pijn in spieren, botten of gewrichten van de borst |
| • astma-aanval | • vermoeidheid |
| • hoesten en productieve hoest | • stijging van de bloeddruk |
| | • daling van het gehalte van sommige bestanddelen van uw bloed: van bepaalde witte bloedcellen die granulocyten worden genoemd, van kalium of van cortisol |
| | • stijging van het gehalte van sommige bestanddelen in uw bloed: glucose, C-reactief proteïne, het aantal bloedplaatjes, insuline, vrije vetzuren of ketonen. |

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- | | |
|--|---|
| • schimmelinfecties van de borstkas | • lekken van bloed uit een bloedvat in de omliggende weefsels |
| • verminderde eetlust | • daling van de bloeddruk |
| • slaapstoornissen (te weinig of te lang slapen) | • zwakte |
| • krampende of drukkende pijn op de borst | • pijn achter in de mond en keel |
| • gevoel dat de hartslag overslaat of van extra hartslagen, ongewoon langzame hartslag | • ontsteking van de keel |
| • verslechtering van de astma | • droge keel |
| | • pijn bij het plassen en frequent plassen |
| | • problemen en pijn bij het plassen |
| | • ontsteking van de nieren. |

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- laag aantal van bepaalde bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd
- gevoel van ademnood of kortademigheid
- zwelling van de handen en voeten
- groeivertraging bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- wazig zien.

Het gebruik van een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden gedurende een lange periode kan in zeer zeldzame gevallen effecten op het lichaam veroorzaken:

- problemen met de werking van uw bijnieren (bijniersuppressie)
- daling van de botmineraaldichtheid (dunner worden van de botten)
- troebel worden van de lens van uw ogen (cataract).

Trydonis bevat geen hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, maar het is mogelijk dat uw arts van tijd tot tijd de cortisolgehalten in uw bloed wil meten.

Ook de volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen met een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden wanneer ze gedurende een lange periode worden gebruikt, maar momenteel is de frequentie ervan niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- depressie
- gevoel van bezorgdheid, zenuwachtigheid, extreme opwinding of prikkelbaarheid.

De kans op deze voorvallen is groter bij kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

De inhalator in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht en pas vlak vóór het eerste gebruik uit het zakje nemen.

Na het openen van het zakje moet het geneesmiddel binnen 6 weken worden gebruikt en op een droge plaats worden bewaard. Gebruik het zelfklevende etiket op de omdoos om de datum waarop u het zakje opent te noteren en plak dit etiket op de onderkant van de inhalator.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn: beclometasondipropionaat, formoterolfumaraatdihydraat en glycopyrronium.

Elke afgegeven dosis (de dosis die uit het mondstuk komt) bevat 88 microgram beclometasondipropionaat, 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 9 microgram glycopyrronium (als 11 microgram glycopyrroniumbromide).

Elke afgestemde dosis bevat 100 microgram beclometasondipropionaat, 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat en 10 microgram glycopyrronium (als 12,5 microgram glycopyrroniumbromide).

De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2) en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Trydonis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Trydonis is een wit tot bijna wit inhalatiepoeder.

Het wordt geleverd in een witte plastic inhalator, NEXThaler genoemd, met een grijs beschermkapje voor het mondstuk en een teller voor de inhalaties.

Elke inhalator is verpakt in een verzegelde, beschermende zak.

Trydonis is verkrijgbaar in verpakkingen die één inhalator bevatten en in meervoudige verpakkingen die twee of drie inhalatoren bevatten die elk 120 inhalaties afgeven (120, 240 of 360 inhalaties).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italië

Fabrikant

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

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