

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 87 microgramas/5 microgramas/9 microgramas solução pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose libertada (a dose que sai pelo aplicador bucal) contém 87 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio (na forma de 11 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Cada dose calibrada (a dose que sai pela válvula) contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio (na forma de 12,5 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Excipiente com efeito conhecido

Trydonis contém 8,856 mg de etanol por atuação.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução pressurizada para inalação (Líquido pressurizado para inalação)

Solução líquida incolor a amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não são adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de ação prolongada ou com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico de ação prolongada (para efeitos a nível de controlo de sintomas e prevenção de exacerbações, ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de duas inalações duas vezes por dia.

A dose máxima é de duas inalações duas vezes por dia.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico em doentes idosos (com 65 anos de idade ou mais).

Compromisso renal

Trydonis pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular [TFG] ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m²) a moderado (TFG ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²). A utilização em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) ou com doença renal em fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) com necessidade de diálise, especialmente se associada a uma diminuição significativa do peso corporal,

deve ser considerada apenas se o benefício antecipado justificar o risco potencial (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados relevantes sobre a utilização de Trydonis em doentes com compromisso hepático grave (classificado como classe C de Child-Pugh) e o medicamento deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Trydonis na população pediátrica (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

Para utilização por via inalatória.

Para assegurar a administração correta do medicamento, um médico ou outro profissional de saúde deverá mostrar ao doente como utilizar o inalador corretamente, e deverá também verificar regularmente a adequação da técnica de inalação do doente (ver “*Instruções de utilização*” abaixo). O doente deve ser aconselhado a ler atentamente o Folheto Informativo e a seguir as instruções de utilização que são dadas no folheto.

Este medicamento é equipado com um contador de doses ou um indicador de doses na parte de trás do inalador, que indica quantas atuações ainda restam. Com o recipiente pressurizado de 120 atuações, sempre que o doente pressionar o recipiente, é libertada uma inalação de medicamento e o contador diminui uma unidade.

Com o recipiente pressurizado de 180 atuações, sempre que o doente pressionar o recipiente pressurizado, é libertada uma inalação de medicamento e o indicador roda uma pequena quantidade; o número de inalações restantes é apresentado em intervalos de 20.

O doente deve ser aconselhado a não deixar cair o inalador porque isto poderá causar uma contagem decrescente no contador.

Instruções de utilização

Preparação do inalador

Antes de utilizar o inalador pela primeira vez, o doente deve libertar uma atuação para o ar a fim de assegurar que o inalador está a funcionar de forma adequada (preparação). Antes da preparação dos recipientes pressurizados de 120 ou 180 atuações, o contador/indicador deve apresentar, respetivamente, 121 ou 180. Após a preparação, o contador/indicador deve apresentar 120 ou 180.

Utilização do inalador

O doente deve estar de pé ou sentado direito quando proceder a uma inalação do seu inalador. Devem seguir-se os passos abaixo.

IMPORTANTE: os passos 2 a 5 não devem ser efetuados com demasiada rapidez:

1. O doente deve retirar a cápsula de fecho de proteção do aplicador bucal e verificar se o aplicador bucal está limpo e não está sujo ou com pó ou com qualquer outro objeto estranho.
2. O doente deve expirar lentamente e o mais profundamente possível sem causar desconforto, a fim de esvaziar os pulmões.
3. O doente deve segurar o inalador na vertical com o corpo do recipiente virado para cima e colocar o aplicador bucal entre os dentes sem o morder. Depois os lábios devem ser colocados à volta do aplicador bucal, mantendo a língua na horizontal por baixo deste.
4. Ao mesmo tempo, o doente deve inspirar lenta e profundamente através da boca até os pulmões estarem cheios de ar (isto deve demorar aproximadamente 4–5 segundos). Imediatamente após o início da inspiração, o doente deve premir firmemente o topo do recipiente pressurizado para libertar uma inalação.

5. O doente deve então sustentar a respiração durante o máximo de tempo possível sem causar desconforto e, em seguida, deve retirar o inalador da boca e expirar lentamente. O doente não deve expirar para dentro do inalador.
6. O doente deve depois verificar o contador de doses ou o indicador de doses para se assegurar que este se deslocou corretamente.

Para fazer uma segunda inalação, o doente deve manter o inalador numa posição vertical durante, aproximadamente, 30 segundos e repetir os passos 2 a 6.

Se aparecer uma névoa após a inalação, proveniente do inalador ou dos lados da boca, o procedimento deve ser repetido a partir do passo 2.

Após a utilização, o doente deve fechar o inalador com a cápsula de fecho de proteção do aplicador bucal e verificar o contador de doses.

Após a inalação, o doente deve lavar a boca ou gargarejar com água sem engolir ou escovar os dentes (ver também secção 4.4).

Quando obter um inalador novo

O doente deve ser aconselhado a obter um inalador novo quando o contador de doses ou o indicador de doses apresentar o número 20. Deve parar de utilizar o inalador quando o contador ou o indicador apresentar 0, dado que as inalações disponíveis no inalador podem não ser suficientes para libertar uma atuação completa.

Instruções adicionais para grupos específicos de doentes

No caso de doentes com pouca força nas mãos, poderá ser mais fácil segurar no inalador com as duas mãos. Portanto, os dedos indicadores devem ser colocados na parte superior do recipiente pressurizado e os dois polegares na base do inalador.

Os doentes, que tenham dificuldade em sincronizar a atuação do aerossol com a inspiração respiratória, podem utilizar o dispositivo de espaçamento AeroChamber Plus bem limpo como descrito no folheto relevante. Devem ser informados pelo seu médico ou farmacêutico sobre a utilização e cuidados corretos que deverão ter com o seu inalador e dispositivo de espaçamento e a técnica que utilizam deve ser controlada para assegurar a libertação ótima da substância ativa inalada para os pulmões. Isto pode ser obtido pelos doentes utilizando o AeroChamber Plus com uma inspiração contínua, lenta e profunda através do dispositivo de espaçamento, sem qualquer atraso entre a atuação e a inalação. Alternativamente, os doentes podem simplesmente inspirar e expirar (através da boca) após a atuação, de acordo com as instruções no folheto do dispositivo de espaçamento, para obterem o medicamento (ver secções 4.4 e 5.2).

Limpeza

Para a limpeza regular do inalador, os doentes devem remover semanalmente a cápsula de fecho do aplicador bucal e limpar o exterior e interior do aplicador bucal com um pano seco. Não devem remover o recipiente pressurizado do atuador e não devem usar água ou outros líquidos para limpar o aplicador bucal.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não indicado para utilização em situações agudas

Este medicamento não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo ou para tratar uma exacerbação aguda da doença (isto é, como terapêutica de resgate).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade imediata após a administração. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, especialmente, angioedema (incluindo dificuldade em respirar ou em engolir, edema da língua, lábios e face), urticária ou erupção cutânea, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e instituída uma terapêutica alternativa.

Broncospasmo paradoxal

Pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato da respiração sibilante e falta de ar após a administração. Esta situação deverá ser tratada imediatamente com um broncodilatador inalado de ação rápida (de alívio). O tratamento deve ser imediatamente descontinuado, o doente deve ser avaliado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Deterioração da doença

Recomenda-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente. Se os doentes considerarem que o tratamento é ineficaz, deverão continuar o tratamento, mas têm de consultar um médico. A utilização crescente de broncodilatadores de alívio indica um agravamento da doença subjacente e justifica uma reavaliação da terapêutica. A deterioração súbita ou progressiva dos sintomas tem um potencial risco de vida e o doente deve ser submetido a uma avaliação médica urgente.

Efeitos cardiovasculares

Devido à presença de um agonista beta2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico de ação prolongada, Trydonis deve ser utilizado com precaução em doentes com arritmias cardíacas, especialmente um bloqueio auriculoventricular de terceiro grau e taquiarritmias (batimentos cardíacos irregulares e/ou acelerados, incluindo fibrilhação auricular), estenose aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, cardiopatia grave (em especial, enfarte agudo do miocárdio, cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca congestiva), vasculopatias oclusivas (especialmente arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma.

Também devem tomar-se precauções quando se tratam doentes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos nos homens e > 470 milissegundos nas mulheres), congénito ou induzido por medicamentos. Os doentes diagnosticados com as doenças cardiovasculares descritas foram excluídos dos estudos clínicos com Trydonis.

Se estiver planeada uma anestesia com anestésicos halogenados, dever-se-á assegurar que Trydonis não é administrado durante, pelo menos, 12 horas antes do início da anestesia visto existir um risco de arritmias cardíacas.

Também é necessária precaução no tratamento de doentes com tireotoxicose, diabetes *mellitus*, feocromocitoma e hipocaliemia não tratada.

Pneumonia em doentes com DPOC

Observou-se um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que exige hospitalização, em doentes com DPOC medicados com corticosteroides inalados. Existem alguns indícios de um maior risco de pneumonia com doses crescentes de esteroides, embora não tenha sido demonstrado conclusivamente em todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva de diferenças intra-classe entre corticosteroides inalados, na magnitude do risco de pneumonia.

Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, dado que as características clínicas deste tipo de infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para a pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo corrente, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Efeitos dos corticosteroides sistémicos

Podem ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, especialmente em doses elevadas prescritas durante períodos prolongados. A dose diária de Trydonis corresponde a uma dose média de corticosteroides inalados; além disso, é muito menos provável que estes efeitos ocorram do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem: síndrome de *Cushing*, características cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento, diminuição da densidade mineral óssea e, mais raramente, uma diversidade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (especialmente em crianças). Por conseguinte, é importante que o doente seja reavaliado regularmente.

Trydonis deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e em doentes com infeções fúngicas e virais das vias respiratórias.

Hipocaliemia

A terapêutica com agonistas beta2 pode causar hipocaliemia potencialmente grave. Esta tem o potencial para produzir efeitos cardiovasculares adversos. Aconselha-se precaução especial na doença grave, porque este efeito pode ser potenciado por hipoxia. A hipocaliemia também pode ser potenciada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocaliemia, como os derivados xantínicos, esteroides e diuréticos (ver secção 4.5).

Também se recomenda precaução quando são utilizados vários broncodilatadores de alívio. Nestas situações, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de potássio.

Hiperglicemia

A inalação de formoterol pode causar uma elevação dos níveis da glicemia. Por conseguinte, a glicemia deve ser monitorizada durante o tratamento, seguindo as normas de orientação estabelecidas para doentes diabéticos.

Efeito anticolinérgico

O glicopirrónio deve ser utilizado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou com retenção urinária. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e que têm de parar de utilizar Trydonis e contactar imediatamente o seu médico caso se desenvolva qualquer um destes sinais ou sintomas.

Além disso, devido ao efeito anticolinérgico do glicopirrónio, a coadministração prolongada com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não é recomendada (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal grave

Em doentes com compromisso renal grave, incluindo aqueles com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, especialmente se associada a uma diminuição significativa do peso corporal, Trydonis deverá ser utilizado apenas se o benefício antecipado justificar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas potenciais.

Doentes com compromisso hepático grave

Em doentes com compromisso hepático grave, Trydonis deverá ser utilizado apenas se o benefício antecipado justificar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas potenciais.

Prevenção de infecções orofaríngeas

A fim de reduzir o risco de infecção orofaríngea por *Candida*, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca ou a gargarejar com água sem a engolir ou a escovar os dentes após inalação da dose prescrita.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Teor de etanol

Este medicamento contém 8,856 mg de etanol por atuação, que é o equivalente a 17,712 mg por dose de duas atuações. Existe um potencial teórico para interação, especialmente em doentes sensíveis que estejam a tomar dissulfiram ou metronidazol.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Como o glicopirrónio é eliminado principalmente pela via renal, podem ocorrer potencialmente interações com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal (ver secção 5.2). O efeito da inibição dos transportadores de catiões orgânicos (utilizando a cimetidina como um inibidor sonda dos transportadores OCT2 e MATE1) a nível dos rins, após distribuição do glicopirrónio inalado, revelou um aumento limitado da sua exposição sistémica total (AUC_{0-t}) de 16% e uma diminuição ligeira da depuração renal de 20%, resultantes da coadministração de cimetidina.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo da CYP3A do que alguns outros corticosteroides e as interações gerais são improváveis; contudo, não se pode excluir a possibilidade de efeitos sistémicos com a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A (p. ex., ritonavir, cobicistato) e, por conseguinte, aconselham-se precaução e uma monitorização adequada com a utilização destes medicamentos.

Interações farmacodinâmicas

Relacionadas com o formoterol

Os bloqueadores beta não cardiosseletivos (incluindo colírios) devem ser evitados em doentes medicados com formoterol inalado. Se estes forem administrados por razões imperiosas, o efeito do formoterol será reduzido ou abolido.

A utilização concomitante de outros medicamentos beta-adrenérgicos pode ter potencialmente efeitos aditivos; por conseguinte, é necessária precaução quando se prescrevem outros medicamentos beta-adrenérgicos concomitantemente com o formoterol.

O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, a L-dopa, L-tiroxina, oxitocina e o álcool podem alterar a tolerância cardíaca para com os simpaticomiméticos beta2.

O tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase, incluindo medicamentos com propriedades semelhantes como a furazolidona e a procarbazina, pode precipitar reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de arritmias em doentes submetidos concomitantemente a anestesia com hidrocarbonetos halogenados.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potenciar um possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta2 (ver secção 4.4). A hipocaliemia pode aumentar a predisposição para arritmias em doentes que são tratados com glicósidos digitálicos.

Relacionadas com o glicopirrónio

A coadministração prolongada de Trydonis com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada e, portanto, não é aconselhada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existe evidência de problemas de segurança nem experiência com a utilização do propulsor norflurano (HFA134a) durante a gravidez humana ou a amamentação. Contudo, os estudos sobre o efeito de HFA134a na função reprodutiva e no desenvolvimento embriofetal em animais não revelaram efeitos adversos com relevância clínica.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Trydonis em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sabe-se que os glucocorticoides causam efeitos na fase inicial da gestação, enquanto que os simpaticomiméticos beta2 como o formoterol têm efeitos tocolíticos. Por conseguinte, como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Trydonis durante a gravidez e durante o trabalho de parto.

Trydonis só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício previsto para a doente justificar o potencial risco para o feto. Os lactentes e recém-nascidos de mães medicadas com doses consideráveis devem ser observados para deteção de supressão suprarrenal.

Amamentação

Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de Trydonis durante a amamentação no ser humano.

Os glucocorticoides são excretados no leite humano. É razoável presumir que o dipropionato de beclometasona e os seus metabolitos também são excretados no leite humano. Desconhece-se se o formoterol ou o glicopirrónio (incluindo os seus metabolitos) são excretados no leite humano, embora tenham sido detetados no leite de animais lactantes. Os anticolinérgicos como o glicopirrónio podem suprimir a lactação.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Trydonis tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com Trydonis no que respeita a segurança na fertilidade humana. Estudos em animais revelaram alteração da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Trydonis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes com DPOC ou asma são, respetivamente: disfonia (0,3% e 1,5%) e candidíase oral (0,8% e 0,3%), que está normalmente associada aos corticosteroides inalados; espasmos musculares (0,4% e 0,2%), que podem ser atribuídos ao componente agonista beta2 de ação prolongada; e xerostomia (0,4% e 0,5%), que é um efeito anticolinérgico típico.

Em doentes asmáticos, as reações adversas tendem a agrupar-se durante os primeiros 3 meses após o início da terapêutica e tornam-se menos frequentes com uma utilização mais prolongada (após 6 meses de tratamento).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas associadas ao dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirrónio que ocorreram durante os estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, bem como as reações adversas listadas para os componentes individuais comercializados, são fornecidas abaixo, apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	Pneumonia (em doentes com DPOC), faringite, candidíase oral, infeção das vias urinárias ¹ , nasofaringite ¹	Frequentes
	Gripe ¹ , infeção fúngica oral, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica ¹ , (oro)faringite fúngica, sinusite ¹ , rinite ¹ , gastroenterite ¹ , candidíase vulvovaginal ¹	Pouco frequentes
	Infeção das vias respiratórias inferiores (fúngica)	Raros
Doenças do sangue e do sistema linfático	Granulocitopenia ¹	Pouco frequentes
	Trombocitopenia ¹	Muito raros
Doenças do sistema imunitário	Dermatite alérgica ¹	Pouco frequentes
	Reações de hipersensibilidade, incluindo eritema, edema dos lábios, face, olhos e faringe	Raros
Doenças endócrinas	Supressão suprarrenal ¹	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia, hipoglicemia	Pouco frequentes
	Diminuição do apetite	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação ¹	Pouco frequentes
	Hiperatividade psicomotora ¹ , perturbações do sono ¹ , ansiedade, depressão ¹ , agressividade ¹ , alterações do comportamento (predominantemente em crianças) ¹	Desconhecido
	Insónia	Raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes
	Tremores, tonturas, disgeusia ¹ , hipoestesia ¹	Pouco frequentes
	Hipersónia	Raros

Classes de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Reação adversa	Frequência
Afeções oculares	Visão turva (ver também a secção 4.4)	Desconhecido
	Glaucoma ¹ , catarata ¹	Muito raros
Afeções do ouvido e do labirinto	Otosalpingite ¹	Pouco frequentes
Cardiopatias	Fibrilhação auricular, prolongamento de QT no eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações	Pouco frequentes
	Angina de peito (estável ¹ e instável), extrassístoles (ventriculares ¹ e supraventriculares), ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raros
Vasculopatias	Hiperemia ¹ , rubor ¹ , hipertensão	Pouco frequentes
	Extravasamento de sangue	Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Disfonia	Frequentes
	Crise de asma ¹ , tosse, tosse produtiva ¹ , irritação da garganta, epistaxe ¹ , eritema faríngeo	Pouco frequentes
	Broncospasmo paradoxal ¹ , exacerbação da asma, dor orofaríngea, inflamação faríngea, garganta seca	Raros
	Dispneia ¹	Muito raros
Doenças gastrointestinais	Diarreia ¹ , xerostomia, disfagia ¹ , náuseas, dispepsia ¹ , sensação de ardor nos lábios ¹ , cáries dentárias ¹ , estomatite (aftosa)	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ¹ , urticária, prurido, hiperhidrose ¹	Pouco frequentes
	Angioedema ¹	Raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades ¹ , dor torácica musculoesquelética ¹	Pouco frequentes
	Atraso do crescimento ¹	Muito raros
Doenças renais e urinárias	Disúria, retenção urinária, nefrite ¹	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ¹	Pouco frequentes
	Astenia	Raros
	Edema periférico ¹	Muito raros
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da proteína C reativa ¹ , aumento da contagem de plaquetas ¹ , aumento dos ácidos gordos livres ¹ , aumento da insulina no sangue ¹ , aumento de corpos cetónicos no sangue ¹ , diminuição do cortisol ¹	Pouco frequentes
	Aumento da tensão arterial ¹ , diminuição da tensão arterial ¹	Raros
	Diminuição da densidade óssea ¹	Muito raros

¹ Reações adversas notificadas no RCM de, pelo menos, um dos componentes individuais, mas não observadas como reações adversas no desenvolvimento clínico de Trydonis.

Entre as reações adversas observadas, as seguintes são habitualmente associadas ao:

Dipropionato de beclometasona

Pneumonia, infeções orais fúngicas, infeção fúngica das vias respiratórias inferiores, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, perturbações do foro psiquiátrico, diminuição do cortisol, visão turva.

Formoterol

Hipocaliemia, hiperglicemia, tremores, palpitações, espasmos musculares, prolongamento de QT no eletrocardiograma, aumento da tensão arterial, diminuição da tensão arterial, fibrilhação auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de peito (estável e instável), extrassístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirrónio

Glaucoma, fibrilhação auricular, taquicardia, palpitações, xerostomia, cáries dentárias, disúria, retenção urinária, infeção das vias urinárias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem de Trydonis pode produzir sinais e sintomas resultantes das ações farmacológicas dos componentes individuais, incluindo os que foram observados com a sobredosagem de outros agonistas beta2 ou de anticolinérgicos e consistentes com os efeitos de classe conhecidos dos corticosteroides inalados (ver secção 4.4). Se ocorrer uma sobredosagem, os sintomas do doente devem ser tratados com cuidados de suporte com a monitorização adequada, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos incl. associações triplas com corticosteroides. Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Trydonis contém dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrónio (BDP/FF/G) numa formulação de uma solução que produz um aerossol com partículas ultrafinas com um diâmetro mediano aerodinâmico de massa médio (MMAD - *average mass median aerodynamic diameter*) de cerca de 1,1 micrómetros e com deposição concomitante dos três componentes. As partículas de aerossol de Trydonis são em média muito mais pequenas do que as partículas libertadas em formulações de partículas que não são ultrafinas. No caso do dipropionato de beclometasona, isto resulta num efeito mais potente do que o das formulações com uma distribuição de partículas de dimensão não ultrafina (100 microgramas de dipropionato de beclometasona de partículas ultrafinas em Trydonis são equivalentes a 250 microgramas de dipropionato de beclometasona numa formulação não ultrafina).

Dipropionato de beclometasona

O dipropionato de beclometasona, administrado por inalação na dose recomendada, tem uma ação anti-inflamatória glucocorticoide a nível dos pulmões. Os glucocorticoides são largamente utilizados para a supressão da inflamação em doenças inflamatórias crónicas das vias respiratórias. A sua ação é mediada pela ligação aos recetores glucocorticoides no citoplasma, resultando no aumento da transcrição de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias.

Formoterol

O formoterol é um agonista seletivo beta2-adrenérgico que produz o relaxamento do músculo liso brônquico em doentes com obstrução reversível das vias respiratórias. O efeito broncodilatador inicia-se rapidamente, 1-3 minutos após a inalação, e tem uma duração de 12 horas após uma dose única.

Glicopirrónio

O glicopirrónio é um antagonista dos recetores muscarínicos (anticolinérgico) de ação prolongada e com alta afinidade, utilizado para inalação como tratamento broncodilatador. O glicopirrónio atua bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias respiratórias, dilatando assim as referidas vias. O brometo de glicopirrónio é um antagonista dos recetores muscarínicos de elevada afinidade, tendo sido demonstrada uma seletividade 4 vezes maior para os recetores M3 humanos do que para o recetor M2 humano.

Eficácia e segurança clínicas

O programa de desenvolvimento clínico de fase III na DPOC foi conduzido com BDP/FF/G 87/5/9 e incluiu dois estudos controlados com comparador ativo com a duração de 52 semanas. O estudo TRILOGY comparou BDP/FF/G com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol de 100/6 microgramas em duas inalações duas vezes por dia (1.368 doentes aleatorizados). O estudo TRINITY comparou BDP/FF/G com tiotrópio 18 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia; além disso, os efeitos foram comparados com uma associação tripla extemporânea constituída por uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol de 100/6 microgramas (correspondente a uma dose libertada de 84,6/5,0 microgramas) em duas inalações duas vezes por dia mais tiotrópio 18 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia (2.691 doentes aleatorizados). Os dois estudos foram conduzidos em doentes com um diagnóstico clínico de DPOC, com uma limitação do fluxo aéreo grave a muito grave (FEV_1 inferior a 50% do valor previsto), em que os sintomas foram avaliados pela pontuação segundo o teste de avaliação da DPOC (CAT - *COPD Assessment Test*) de 10 ou mais, e com pelo menos uma exacerbação da DPOC no ano precedente. Os dois estudos incluíram aproximadamente 20% de doentes que utilizaram o dispositivo de espaçamento AeroChamber Plus.

Além disso, foram realizados dois estudos de fase IIIb para confirmar a eficácia e segurança clínicas de BDP/FF/G. TRISTAR consistiu num estudo aberto, controlado com comparadores ativos com a duração de 26 semanas, que comparou BDP/FF/G com uma associação extemporânea constituída por uma associação fixa de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramas pó para inalação, uma inalação uma vez por dia, mais tiotrópio 18 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia (1.157 doentes aleatorizados). TRIBUTE consistiu num estudo controlado com comparadores ativos com a duração de 52 semanas, que comparou BDP/FF/G com uma associação fixa de indacaterol/glicopirrónio 85/43 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia (1.532 doentes aleatorizados). Os dois estudos foram realizados numa população semelhante de doentes com DPOC, como TRILOGY e TRINITY.

Redução das exacerbações da DPOC

Em comparação com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, BDP/FF/G reduziu a taxa de exacerbações moderadas/graves durante 52 semanas em 23% (taxa: 0,41 *versus* 0,53 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,005$). Em comparação com o tiotrópio, BDP/FF/G reduziu a taxa de exacerbações moderadas/graves durante 52 semanas em 20% (taxa: 0,46 *versus* 0,57 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,003$). Em comparação com uma associação fixa de indacaterol e glicopirrónio, BDP/FF/G reduziu a taxa de exacerbações moderadas/graves durante 52 semanas em 15% (taxa: 0,50 *versus* 0,59 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,043$). Em comparação com o tiotrópio, BDP/FF/G também reduziu a taxa de exacerbações graves (isto é, excluindo as exacerbações moderadas) em 32% (taxa: 0,067 *versus* 0,098 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,017$). Não se observaram diferenças quando se comparou BDP/FF/G com a associação tripla extemporânea constituída pela associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (taxa de exacerbações moderadas/graves: 0,46 *versus* 0,45 acontecimentos por doente/ano).

Além disso, comparado com a associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol e com tiotrópio, BDP/FF/G prolongou de forma significativa o tempo até à primeira exacerbação (razão de risco de 0,80 e 0,84, respetivamente; $p = 0,020$ e $0,015$, respetivamente), não se observando diferenças entre BDP/FF/G e a associação tripla extemporânea constituída pela associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (razão de risco: 1,06).

Efeitos na função pulmonar

FEV₁ pré-dose

Em comparação com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, BDP/FF/G melhorou o FEV₁ pré-dose em 81 ml após 26 semanas de tratamento e em 63 ml após 52 semanas de tratamento. Em comparação com o tiotrópio, BDP/FF/G melhorou o FEV₁ pré-dose em 51 ml após 26 semanas de tratamento e em 61 ml após 52 semanas de tratamento. Estas melhorias foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Em comparação com uma associação fixa de indacaterol e glicopirrônio, BDP/FF/G melhorou o FEV₁ pré-dose médio em 22 ml ($p=0,018$), durante o período de tratamento de 52 semanas. Observaram-se melhorias semelhantes, embora não estatisticamente significativas, nas semanas 26 e 52.

Não se observaram diferenças quando se comparou BDP/FF/G e a associação tripla extemporânea constituída pela associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (diferença de 3 ml no FEV₁ pré-dose após 52 semanas de tratamento).

FEV₁ 2 horas pós-dose

Em comparação com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, BDP/FF/G melhorou significativamente o FEV₁ 2 horas pós-dose em 117 ml após 26 semanas de tratamento e em 103 ml após 52 semanas de tratamento ($p < 0,001$). Este critério de avaliação só foi determinado no estudo TRILOGY.

Capacidade inspiratória (CI)

Em comparação com o tiotrópio, BDP/FF/G melhorou significativamente a CI em 39 ml ($p = 0,025$) e em 60 ml ($p = 0,001$) após, respetivamente, 26 e 52 semanas de tratamento. Observaram-se efeitos semelhantes quando se comparou Trydonis com a associação tripla extemporânea. Este critério de avaliação só foi determinado no estudo TRINITY.

Resultados sintomáticos

BDP/FF/G melhorou significativamente a dispneia (medida como o Índice de Dispneia de Transição – TDI - pontuação focal) após 26 semanas de tratamento em comparação com a pontuação inicial (em 1,71 unidades; $p < 0,001$), mas a diferença média ajustada *versus* uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol não foi estatisticamente significativa (0,21 unidades; $p = 0,160$). Uma análise dos respondedores revelou que uma percentagem significativamente maior de doentes teve uma melhoria clinicamente significativa (pontuação focal superior ou igual a 1) após 26 semanas com BDP/FF/G do que com a associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol (57,4% *versus* 51,8%; $p = 0,027$). O TDI só foi determinado no estudo TRILOGY.

BDP/FF/G também foi superior, de forma estatisticamente significativa, à associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, ao tiotrópio e a uma associação fixa de indacaterol e glicopirrônio em termos de melhoria da qualidade de vida (medida pelo Questionário Respiratório de Saint George - SGRQ [*Saint George Respiratory Questionnaire*] - pontuação total). Não se observaram diferenças quando se comparou BDP/FF/G e a associação tripla extemporânea constituída pela associação fixa de fluticasona e vilanterol mais tiotrópio. Uma análise dos respondedores revelou que uma percentagem significativamente maior de doentes teve uma melhoria clinicamente significativa (redução *versus* pontuação inicial superior ou igual a 4) após 26 e 52 semanas com BDP/FF/G do que com a associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol e com tiotrópio.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Trydonis em todos os subgrupos da população pediátrica na DPOC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Trydonis – associação fixa

A exposição sistêmica ao dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio foi investigada num estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis. O estudo comparou os dados obtidos após o tratamento com uma dose única de Trydonis (4 inalações de 100/6/25 microgramas, uma formulação não comercializada contendo o dobro da dosagem aprovada de glicopirrônio) ou com uma dose única da associação extemporânea de dipropionato de beclometasona/formoterol (4 inalações de 100/6 microgramas) mais glicopirrônio (4 inalações de 25 microgramas). A concentração plasmática máxima e a exposição sistêmica do principal metabolito ativo do dipropionato de beclometasona (17-monopropionato de beclometasona) e formoterol foram semelhantes após a administração da associação fixa ou da associação extemporânea. Com o glicopirrônio, a concentração plasmática máxima foi semelhante após a administração da associação fixa ou da associação extemporânea, embora a exposição sistêmica fosse ligeiramente mais elevada após a administração de Trydonis do que após a administração da associação extemporânea. Este estudo também investigou a interação farmacocinética potencial entre os componentes ativos de Trydonis comparando os dados farmacocinéticos obtidos após uma dose única da associação extemporânea ou após uma dose única dos componentes isolados dipropionato de beclometasona/formoterol ou glicopirrônio. Não houve uma evidência clara de interação farmacocinética, contudo, a associação extemporânea apresentou níveis transitórios de formoterol e de glicopirrônio ligeiramente mais elevados imediatamente após a administração, em comparação com os componentes isolados. É de salientar que o componente isolado glicopirrônio, formulado na forma de um inalador pressurizado de dose calibrada que foi utilizado nos estudos de farmacocinética, não está disponível no mercado.

A proporcionalidade da dose da exposição sistêmica e pulmonar ao dipropionato de beclometasona foi investigada num estudo farmacocinético conduzido em indivíduos saudáveis com formulações de BDP/FF/G não comercializadas, contendo o dobro da dosagem aprovada de glicopirrônio (administrado na forma de dose calibrada). O estudo comparou os dados obtidos após o tratamento com uma dose única (4 inalações) de BDP/FF/G 200/6/25 microgramas ou uma dose única (4 inalações) de BDP/FF/G 100/6/25 microgramas (ambas são formulações não comercializadas contendo o dobro da dosagem aprovada de glicopirrônio). O tratamento com BDP/FF/G 200/6/25 microgramas resultou numa exposição sistêmica e pulmonar duas vezes mais alta ao dipropionato de beclometasona e ao seu metabolito ativo principal (17-monopropionato de beclometasona) em comparação com BDP/FF/G 100/6/25 microgramas, o que é consistente com as dosagens diferentes das duas formulações. A exposição sistêmica e pulmonar ao glicopirrônio e formoterol foi semelhante após os dois tratamentos, apesar de ter sido observada uma elevada variabilidade na C_{max} do brometo de glicopirrônio.

Uma comparação de todos os estudos revelou que a farmacocinética do 17-monopropionato de beclometasona, do formoterol e do glicopirrônio é semelhante em doentes com DPOC e em indivíduos saudáveis.

Efeito de um dispositivo de espaçamento

Em doentes com DPOC, a utilização de Trydonis com o dispositivo de espaçamento AeroChamber Plus aumentou a libertação nos pulmões de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrônio (a concentração plasmática máxima aumentou respetivamente em 15%, 58% e 60%). A exposição sistêmica total (medida pela AUC_{0-t}) sofreu uma ligeira diminuição para o 17-monopropionato de beclometasona (de 37%) e para o formoterol (de 24%), embora tenha aumentado para o glicopirrônio (em 45%). Ver também a secção 4.2.

Efeito do compromisso renal

A exposição sistêmica total (AUC_{0-t}) ao dipropionato de beclometasona, ao seu metabolito 17-monopropionato de beclometasona e ao formoterol não foi afetada pelo compromisso renal ligeiro a grave. O glicopirrônio não teve impacto em indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado. Contudo, observou-se um aumento da exposição sistêmica total até 2,5 vezes mais em indivíduos com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²), em consequência de uma redução significativa da quantidade excretada na urina (uma redução da depuração renal do

glicopirrónio de aproximadamente 90%). As simulações realizadas com um modelo farmacocinético demonstraram que, mesmo quando as covariáveis tinham valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg e taxa de filtração glomerular inferior a 27 ml/min/1,73 m²), a exposição às substâncias ativas de Trydonis permanecia no intervalo de, aproximadamente, 2,5 vezes em comparação com a exposição num doente normal com valores medianos das covariáveis.

Dipropionato de beclometasona

O dipropionato de beclometasona é um pró-fármaco com uma afinidade fraca de ligação aos recetores de glucocorticoides, que é hidrolisado através de enzimas esterases num metabolito ativo, o 17-monopropionato de beclometasona, que tem uma atividade anti-inflamatória tópica mais potente em comparação com a do pró-fármaco dipropionato de beclometasona.

Absorção, distribuição e biotransformação

O dipropionato de beclometasona inalado é absorvido rapidamente através dos pulmões; antes da absorção existe uma conversão ativa em 17-monopropionato de beclometasona pelas enzimas esterases que se encontram na maior parte dos tecidos. A disponibilidade sistémica do metabolito ativo deriva da absorção pulmonar (36%) e gastrointestinal da dose deglutida. A biodisponibilidade do dipropionato de beclometasona deglutido é insignificante; contudo, a conversão pré-sistémica em 17-monopropionato de beclometasona resulta na absorção de 41% da dose na forma do metabolito ativo. Existe um aumento aproximadamente linear da exposição sistémica com doses inaladas crescentes. A biodisponibilidade absoluta após a inalação é aproximadamente de 2% e 62% da dose nominal de dipropionato de beclometasona inalterado e de 17-monopropionato de beclometasona, respetivamente. Após a administração intravenosa, a distribuição do dipropionato de beclometasona e do seu metabolito ativo é caracterizada por uma depuração plasmática elevada (150 e 120 l/h, respetivamente), com um pequeno volume de distribuição no estado de equilíbrio para o dipropionato de beclometasona (20 l) e uma distribuição tecidular maior para o seu metabolito ativo (424 l). A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente elevada.

Eliminação

A excreção fecal é a via de eliminação mais importante do dipropionato de beclometasona, principalmente na forma de metabolitos polares. A excreção renal do dipropionato de beclometasona e dos seus metabolitos é insignificante. As semividas de eliminação terminal são de 0,5 horas e de 2,7 horas, respetivamente, para o dipropionato de beclometasona e para o 17-monopropionato de beclometasona.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do dipropionato de beclometasona em doentes com compromisso hepático não foi estudada, contudo, como o dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido pelas enzimas esterases presentes no fluido intestinal, soro, pulmões e fígado, para formar os produtos mais polares 21-monopropionato de beclometasona, 17-monopropionato de beclometasona e beclometasona, não se prevê que o compromisso hepático modifique a farmacocinética e o perfil de segurança do dipropionato de beclometasona.

Formoterol

Absorção e distribuição

Após inalação, o formoterol é absorvido a partir dos pulmões e do trato gastrointestinal. A fração de uma dose inalada que é deglutida após a administração com um inalador de dose calibrada pode variar entre 60% e 90%. Pelo menos 65% da fração que é deglutida, é absorvida a partir do trato gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas da substância ativa inalterada ocorrem num período de 0,5 a 1 hora após a administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas do formoterol é de 61-64%, com 34% ligado à albumina. Não existe saturação da ligação no intervalo de concentrações atingidas com doses terapêuticas. A semivida de eliminação determinada após a administração oral é de 2-3 horas. A absorção de formoterol é linear após a inalação de 12 a 96 microgramas de formoterol.

Biotransformação

O formoterol é amplamente metabolizado e a via predominante envolve a conjugação direta com o grupo hidroxilo fenólico. O ácido glucurónico conjugado é inativo. A segunda via mais importante envolve a O-desmetilação seguida de conjugação com o grupo 2'-hidroxilo fenólico. As isoenzimas CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 do citocromo P450 estão envolvidas na O-desmetilação do formoterol. O fígado parece ser o local principal de metabolismo. O formoterol não inibe as enzimas do CYP450 nas concentrações com relevância terapêutica.

Eliminação

A excreção urinária cumulativa de formoterol após inalação única de um inalador de pó seco aumentou linearmente no intervalo de doses de 12-96 microgramas. Em média, 8% e 25% da dose foram excretados, respetivamente, na forma de formoterol inalterado e total. Com base nas concentrações plasmáticas determinadas após inalação de uma dose única de 120 microgramas por 12 indivíduos saudáveis, determinou-se que a semivida de eliminação terminal média era de 10 horas. Os enantiómeros (R,R) e (S,S) representaram, respetivamente, cerca de 40% e 60% da substância ativa inalterada excretada na urina. A proporção relativa dos dois enantiómeros permaneceu constante em todo o intervalo de doses estudado e não houve evidência de acumulação relativa de um enantiómero em relação ao outro após administrações repetidas. Após a administração oral (40 a 80 microgramas), 6% a 10% da dose foi recuperada na urina na forma de substância ativa inalterada em indivíduos saudáveis; até 8% da dose foi recuperada na forma de glucurónico. Um total de 67% de uma dose oral de formoterol é excretada na urina (principalmente na forma de metabolitos) e o restante é excretado nas fezes. A depuração renal do formoterol é de 150 ml/min.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do formoterol não foi estudada em doentes com compromisso hepático; contudo, como o formoterol é eliminado predominantemente através do metabolismo hepático, é de prever um aumento da exposição em doentes com compromisso hepático grave.

Glicopirrónio

Absorção e distribuição

O glicopirrónio tem uma estrutura de amónio quaternário que limita a sua passagem através das membranas biológicas e produz uma absorção gastrointestinal lenta, variável e incompleta. Após a inalação do glicopirrónio, a biodisponibilidade pulmonar foi de 10,5% (com ingestão de carvão ativado) enquanto que a biodisponibilidade absoluta foi de 12,8% (sem ingestão de carvão ativado), o que confirma a absorção gastrointestinal limitada e indica que mais de 80% da exposição sistémica ao glicopirrónio resulta da absorção pulmonar. Após a inalação repetida de doses duas vezes por dia que variaram entre 12,5 e 50 microgramas utilizando um inalador pressurizado de dose calibrada em doentes com DPOC, o glicopirrónio apresentou uma farmacocinética linear com pouca acumulação sistémica no estado de equilíbrio (razão de acumulação média de 2,2-2,5).

Observou-se um aumento do volume de distribuição aparente (V_z) de glicopirrónio inalado em comparação com a perfusão intravenosa (6.420 l *versus* 323 l), refletindo a eliminação mais lenta após inalação.

Biotransformação

O padrão metabólico do glicopirrónio *in vitro* (microsomas hepáticos e hepatócitos humanos, de cães, ratos, ratinhos e coelhos) foi semelhante entre as espécies e a reação metabólica principal foi a hidroxilação nos anéis fenilo ou ciclopentilo. Verificou-se que a CYP2D6 é a única enzima responsável pelo metabolismo do glicopirrónio.

Eliminação

A semivida de eliminação média do glicopirrónio em voluntários saudáveis foi aproximadamente de 6 horas após injeção intravenosa enquanto que após a inalação em doentes com DPOC esta variou entre 5 a 12 horas no estado de equilíbrio. Após uma injeção intravenosa única de glicopirrónio, 40% da dose foi excretada na urina num período de 24 horas. Em doentes com DPOC que receberam uma administração duas vezes por dia de glicopirrónio inalado, a fração da dose excretada na urina variou

entre 13,0% e 14,5% no estado de equilíbrio. A depuração renal média foi semelhante no intervalo de doses testadas e após uma inalação única ou inalações repetidas (intervalo de 281-396 ml/min).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança

Num estudo de inalação em cães telemetrados, o sistema cardiovascular foi um importante sistema alvo dos efeitos agudos de Trydonis (aumento da frequência cardíaca, diminuição da tensão arterial, alterações no ECG com doses mais elevadas), efeitos estes provavelmente relacionados principalmente com a atividade beta2-adrenérgica do formoterol e com a atividade anti-muscarínica do glicopirrónio. Não houve qualquer evidência de efeitos supra-aditivos da associação tripla quando comparado com os componentes individuais.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de inalação de dose repetida com Trydonis em ratos e cães com um máximo de 13 semanas de duração, as principais alterações observadas foram relacionadas com efeitos no sistema imunitário (provavelmente devido a efeitos corticosteroides sistémicos do dipropionato de beclometasona e do seu metabolito ativo 17-monopropionato de beclometasona) e no sistema cardiovascular (provavelmente relacionado com a atividade beta2-adrenérgica do formoterol e com a atividade anti-muscarínica do glicopirrónio). O perfil toxicológico da associação tripla refletiu o perfil dos componentes ativos individuais sem um aumento relevante da toxicidade e sem descobertas inesperadas.

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

O dipropionato de beclometasona/17-monopropionato de beclometasona foi considerado responsável pelos efeitos de toxicidade reprodutiva em ratos, tais como, redução da taxa de conceção, índice de fertilidade, parâmetros do desenvolvimento embrionário inicial (perda de implantação), atraso na ossificação e aumento da incidência de variações viscerais, enquanto que os efeitos tocolíticos e anti-muscarínicos atribuídos à atividade beta2-adrenérgica do formoterol e à atividade anti-muscarínica do glicopirrónio afetou ratos gestantes na fase tardia da gestação e/ou na fase inicial da lactação, causando a perda de crias.

Genotoxicidade

A genotoxicidade de Trydonis não foi avaliada, no entanto, os componentes ativos individuais eram desprovidos de atividade genotóxica nos sistemas de testes convencionais.

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com Trydonis. Contudo, num estudo de carcinogenicidade de inalação de 104 semanas no rato e num estudo de carcinogenicidade oral de 26 semanas em ratinhos Tg-rasH2 transgénicos, o brometo de glicopirrónio não demonstrou qualquer potencial carcinogénico e os dados publicados no que diz respeito a estudos de longo prazo conduzidos com o dipropionato de beclometasona e com o fumarato de formoterol em ratos não indicam haver qualquer potencial carcinogénico clinicamente relevante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro
Ácido clorídrico
Norflurano (propulsor)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Recipiente pressurizado de 120 (de uma embalagem unitária ou múltipla) e 180 atuações

22 meses.

A estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 4 meses a 25°C.

Após dispensa, o medicamento pode ser conservado durante um período máximo de 4 meses, a uma temperatura até 25 C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C.

Não perfurar o recipiente pressurizado.

Antes da dispensa

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Condições de conservação em uso, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente pressurizado (revestido por alumínio), com válvula doseadora. O recipiente pressurizado é inserido num inalador de polipropileno que incorpora um aplicador bucal e um contador de doses (120 atuações por recipiente pressurizado) ou um indicador de doses (180 atuações por recipiente pressurizado) e é fornecido com uma cápsula de fecho do aplicador bucal de polipropileno.

Apresentações:

Embalagem de 1 recipiente com 120 ou 180 atuações.

Embalagem múltipla contendo 240 atuações (2 recipientes de 120 atuações cada).

Embalagem múltipla contendo 360 atuações (3 recipientes de 120 atuações cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para os farmacêuticos:

Introduzir a data da dispensa ao doente na embalagem.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de abril de 2018

Data da última renovação: 2 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 88 microgramas/5 microgramas/9 microgramas pó para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose libertada (a dose que sai pelo aplicador bucal) contém 88 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio (na forma de 11 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Cada dose calibrada contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio (na forma de 12,5 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Excipiente com efeito conhecido

Cada inalação contém 9,9 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação

Pó branco ou quase branco num inalador branco (NEXThaler).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não são adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de ação prolongada ou com uma associação de um agonista beta2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico de ação prolongada (para efeitos a nível de controlo de sintomas e prevenção de exacerbações, ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de duas inalações duas vezes por dia.

A dose máxima é de duas inalações duas vezes por dia.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário o ajuste posológico em doentes idosos (com 65 anos de idade ou mais).

Compromisso renal

Trydonis pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular [TFG] ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m²) a moderado (TFG ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²). A utilização em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) ou com doença renal em fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) com necessidade de diálise, especialmente se associada a uma diminuição significativa do peso corporal,

deve ser considerada apenas se o benefício antecipado justificar o risco potencial (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não existem dados relevantes sobre a utilização de Trydonis em doentes com compromisso hepático grave (classificado como classe C de Child-Pugh) e o medicamento deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Trydonis na população pediátrica (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

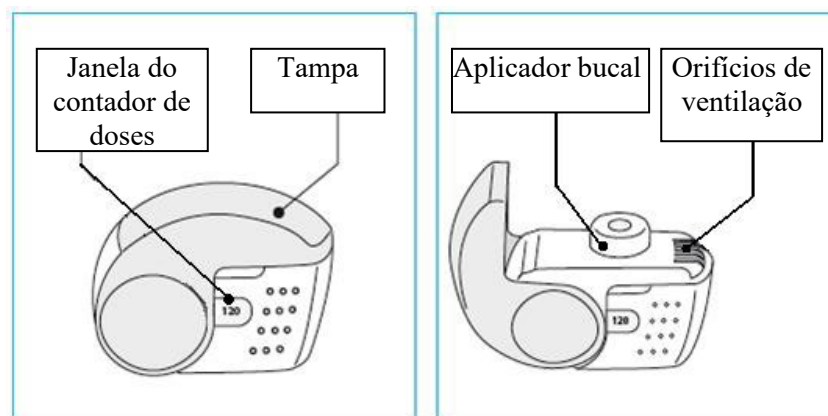
Para utilização por via inalatória.

O inalador é um inalador operado pela respiração. Para assegurar a administração correta do medicamento, um médico ou outro profissional de saúde deverá mostrar ao doente como utilizar o inalador corretamente, e deverá também verificar regularmente a adequação da técnica de inalação do doente (ver “*Instruções de utilização*” abaixo).

O doente deve ser aconselhado a ler atentamente o Folheto Informativo e a seguir as instruções de utilização que são dadas no folheto.

Após cada inalação, o doente deve lavar a boca ou gargarejar com água sem a engolir ou escovar os dentes (ver secção 4.4).

Instruções de utilização



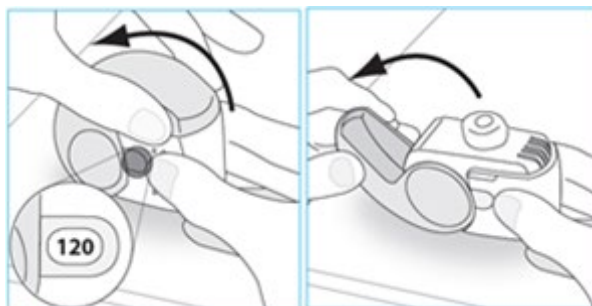
Informe o doente ao utilizar um inalador novo:

- Se a bolsa não estiver selada ou estiver danificada, ou se o inalador aparentar estar partido ou danificado, o doente deverá devolvê-lo ao farmacêutico que o forneceu e obter um novo.
- O doente deve anotar a data em que a bolsa é aberta no rótulo da caixa.
- A janela do contador de doses deve indicar “120”. Se o número indicado for inferior a “120”, o doente deve devolver o inalador ao farmacêutico que o forneceu e obter um novo.

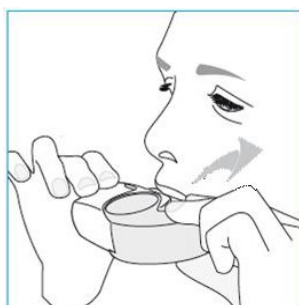
Utilização do inalador:

O doente deve estar em pé ou sentado direito quando procede a uma inalação do inalador. Deve seguir os passos abaixo.

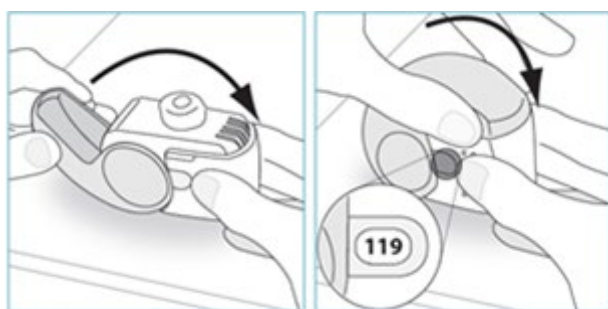
1. O doente deve segurar o inalador na vertical, verificar o número de doses (qualquer número entre “1” e “120” indica quantas doses restam) e abrir totalmente a tampa.



2. O doente deve expirar lentamente e o mais profundamente possível sem causar desconforto, a fim de esvaziar os pulmões.
3. O doente deve colocar os lábios à volta do aplicador bucal, sem cobrir os orifícios de ventilação e sem inalar através destes.
4. O doente deve inspirar forçada e profundamente através da boca. Poderá sentir um sabor ou ouvir ou sentir um estalido ao tomar a dose.



5. Depois, o doente deve retirar o inalador da boca, sustentar a respiração durante o máximo de tempo possível sem causar desconforto (5-10 segundos) e, em seguida, expirar lentamente. O doente não deve expirar para dentro do inalador.
6. Após a utilização, o doente deve voltar a colocar o inalador na posição vertical, fechar totalmente a tampa e verificar o contador de doses para se assegurar que este desceu um número.



7. Se for necessário tomar uma segunda dose, o doente deve repetir os passos 1 a 6.

NOTA: O número de inalações indicado na janela do corpo do inalador não diminui ao fechar a tampa se o doente não tiver inalado através do inalador. O doente deve ser instruído a abrir a tampa do inalador apenas quando for necessário. No caso de o doente ter aberto o inalador, mas não ter inalado, e a tampa voltar a ser fechada, a dose é movida novamente para o reservatório do pó dentro do inalador; a dose seguinte poderá ser inalada com segurança.

Limpeza

Normalmente não é necessário limpar o inalador com regularidade. O doente poderá limpar o inalador após cada utilização com um pano seco ou lenço de papel, mas não com água ou outros líquidos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não indicado para utilização em situações agudas

Este medicamento não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo ou para tratar uma exacerbação aguda da doença (isto é, como terapêutica de resgate).

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade imediata após a administração. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, especialmente, angioedema (incluindo dificuldade em respirar ou em engolir, edema da língua, lábios e face), urticária ou erupção cutânea, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e instituída uma terapêutica alternativa.

Broncospasmo paradoxal

Pode ocorrer broncospasmo paradoxal com um aumento imediato da respiração sibilante e falta de ar após a administração. Esta situação deverá ser tratada imediatamente com um broncodilatador inalado de ação rápida (de alívio). O tratamento deve ser imediatamente descontinuado, o doente deve ser avaliado e, se necessário, instituída terapêutica alternativa.

Deterioração da doença

Recomenda-se que o tratamento não seja interrompido abruptamente. Se os doentes considerarem que o tratamento é ineficaz, deverão continuar o tratamento, mas têm de consultar um médico. A utilização crescente de broncodilatadores de alívio indica um agravamento da doença subjacente e justifica uma reavaliação da terapêutica. A deterioração súbita ou progressiva dos sintomas tem um potencial risco de vida e o doente deve ser submetido a uma avaliação médica urgente.

Efeitos cardiovasculares

Devido à presença de um agonista beta2 de ação prolongada e um antagonista muscarínico de ação prolongada, Trydonis deve ser utilizado com precaução em doentes com arritmias cardíacas, especialmente um bloqueio auriculoventricular de terceiro grau e taquiarritmias (batimentos cardíacos irregulares e/ou acelerados, incluindo fibrilhação auricular), estenose aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, cardiopatia grave (em especial, enfarte agudo do miocárdio, cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca congestiva), vasculopatias oclusivas (especialmente arteriosclerose), hipertensão arterial e aneurisma.

Também devem tomar-se precauções quando se tratam doentes com prolongamento conhecido ou suspeito do intervalo QTc (QTc > 450 milissegundos nos homens e > 470 milissegundos nas mulheres), congénito ou induzido por medicamentos. Os doentes diagnosticados com as doenças cardiovasculares descritas foram excluídos dos estudos clínicos com Trydonis.

Se estiver planeada uma anestesia com anestésicos halogenados, dever-se-á assegurar que Trydonis não é administrado durante, pelo menos, 12 horas antes do início da anestesia visto existir um risco de arritmias cardíacas.

Também é necessária precaução no tratamento de doentes com tireotoxicose, diabetes *mellitus*, feocromocitoma e hipocaliemia não tratada.

Pneumonia em doentes com DPOC

Observou-se um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que exige hospitalização, em doentes com DPOC medicados com corticosteroides inalados. Existem alguns indícios de um maior risco de pneumonia com doses crescentes de esteroides, embora não tenha sido demonstrado conclusivamente em todos os estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva de diferenças intra-classe entre corticosteroides inalados, na magnitude do risco de pneumonia.

Os médicos devem permanecer vigilantes para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC, dado que as características clínicas deste tipo de infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para a pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo corrente, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Efeitos dos corticosteroides sistémicos

Podem ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, especialmente em doses elevadas prescritas durante períodos prolongados. A dose diária de Trydonis corresponde a uma dose média de corticosteroides inalados; além disso, é muito menos provável que estes efeitos ocorram do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem: síndrome de *Cushing*, características cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento, diminuição da densidade mineral óssea e, mais raramente, uma diversidade de efeitos psicológicos ou comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressividade (especialmente em crianças). Por conseguinte, é importante que o doente seja reavaliado regularmente.

Trydonis deve ser administrado com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e em doentes com infeções fúngicas e virais das vias respiratórias.

Hipocaliemia

A terapêutica com agonistas beta2 pode causar hipocaliemia potencialmente grave. Esta tem o potencial para produzir efeitos cardiovasculares adversos. Aconselha-se precaução especial em doentes com doença grave, porque este efeito pode ser potenciado por hipoxia. A hipocaliemia também pode ser potenciada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocaliemia, como os derivados xantínicos, esteroides e diuréticos (ver secção 4.5). Também se recomenda precaução quando são utilizados vários broncodilatadores de alívio. Nestas situações, recomenda-se a monitorização dos níveis séricos de potássio.

Hiperglicemia

A inalação de formoterol pode causar uma elevação dos níveis da glicemia. Por conseguinte, a glicemia deve ser monitorizada durante o tratamento, seguindo as normas de orientação estabelecidas para doentes diabéticos.

Efeito anticolinérgico

O glicopirrónio deve ser utilizado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática ou com retenção urinária. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado agudo e que têm de parar o tratamento e contactar imediatamente o seu médico caso se desenvolva qualquer um destes sinais ou sintomas. Além disso, devido ao efeito anticolinérgico do glicopirrónio, a coadministração prolongada com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não é recomendada (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal grave

Em doentes com compromisso renal grave, incluindo aqueles com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, especialmente se associada a uma diminuição significativa do peso corporal, Trydonis deverá ser utilizado apenas se o benefício antecipado justificar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados para a deteção de reações adversas potenciais.

Doentes com compromisso hepático grave

Em doentes com compromisso hepático grave, Trydonis deverá ser utilizado apenas se o benefício antecipado justificar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados para deteção de reações adversas potenciais.

Prevenção de infeções orofaríngeas

A fim de reduzir o risco de infeção orofaríngea por *Candida*, os doentes devem ser aconselhados a lavar a boca ou a gargarejar com água sem a engolir ou a escovar os dentes após inalação da dose prescrita.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tópico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Teor de lactose

Este medicamento contém lactose.

A lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, o que poderá causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Como o glicopirrónio é eliminado principalmente pela via renal, podem ocorrer potencialmente interações com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal (ver secção 5.2). O efeito da inibição dos transportadores de catiões orgânicos (utilizando a cimetidina como um inibidor sonda dos transportadores OCT2 e MATE1) a nível dos rins, após distribuição do glicopirrónio inalado, revelou um aumento limitado da sua exposição sistémica total (AUC_{0-t}) de 16% e uma diminuição ligeira da depuração renal de 20%, resultantes da coadministração de cimetidina.

A beclometasona é menos dependente do metabolismo da CYP3A do que alguns outros corticosteroides e as interações gerais são improváveis; contudo, não se pode excluir a possibilidade de efeitos sistémicos com a utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A (p. ex., ritonavir, cobicistato) e, por conseguinte, aconselham-se precaução e uma monitorização adequada com a utilização destes medicamentos.

Interações farmacodinâmicas

Relacionadas com o formoterol

Os bloqueadores beta não cardiosseletivos (incluindo colírios) devem ser evitados em doentes medicados com formoterol inalado. Se estes forem administrados por razões imperiosas, o efeito do formoterol será reduzido ou abolido.

A utilização concomitante de outros medicamentos beta-adrenérgicos pode ter potencialmente efeitos aditivos; por conseguinte, é necessária precaução quando se prescrevem outros medicamentos beta-adrenérgicos concomitantemente com o formoterol.

O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, a L-dopa, L-tiroxina, oxitocina e o álcool podem alterar a tolerância cardíaca para com os simpaticomiméticos beta2.

O tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase, incluindo medicamentos com propriedades semelhantes como a furazolidona e a procarbazina, pode precipitar reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de arritmias em doentes submetidos concomitantemente a anestesia com hidrocarbonetos halogenados.

O tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides ou diuréticos pode potenciar um possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta2 (ver secção 4.4). A hipocaliemia pode aumentar a predisposição para arritmias em doentes que são tratados com glicósidos digitálicos.

Relacionadas com o glicopirrónio

A coadministração prolongada de Trydonis com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada e, portanto, não é aconselhada (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Trydonis em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sabe-se que os glucocorticoides causam efeitos na fase inicial da gestação, enquanto que os simpaticomiméticos beta2 como o formoterol têm efeitos tocolíticos. Por conseguinte, como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Trydonis durante a gravidez e durante o trabalho de parto.

Trydonis só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício previsto para a doente justificar o potencial risco para o feto. Os lactentes e recém-nascidos de mães medicadas com doses consideráveis devem ser observados para deteção de supressão suprarrenal.

Amamentação

Não existem dados clínicos relevantes sobre a utilização de Trydonis durante a amamentação no ser humano.

Os glucocorticoides são excretados no leite humano. É razoável presumir que o dipropionato de beclometasona e os seus metabolitos também são excretados no leite humano. Desconhece-se se o formoterol ou o glicopirrónio (incluindo os seus metabolitos) são excretados no leite humano, embora tenham sido detetados no leite de animais lactantes. Os anticolinérgicos como o glicopirrónio podem suprimir a lactação.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Trydonis tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com Trydonis no que respeita a segurança na fertilidade humana. Estudos em animais revelaram alteração da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Trydonis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Num estudo de 4 semanas, o perfil de segurança de Trydonis pó para inalação foi semelhante ao que foi observado com Trydonis solução pressurizada.

As reações adversas mais frequentemente notificadas em doentes com DPOC ou asma com Trydonis solução pressurizada são, respetivamente disfonia (0,3% e 1,5%) e candidíase oral (0,8% e 0,3%), que estão normalmente associadas aos corticosteroides inalados; espasmos musculares (0,4% e 0,2%), que podem ser atribuídos ao componente agonista beta2 de ação prolongada; e xerostomia (0,4% e 0,5%), que é um efeito anticolinérgico típico. De modo semelhante, foi notificada xerostomia em 2 doentes (0,6%) com Trydonis pó para inalação. Em doentes asmáticos, as reações adversas tendem a agrupar-se durante os primeiros 3 meses após o início da terapêutica e tornam-se menos frequentes com uma utilização mais prolongada (após 6 meses de tratamento).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas associadas ao dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirrónio que ocorreram durante os estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, bem como as reações adversas listadas para os componentes individuais comercializados, são fornecidas abaixo, apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	Pneumonia (em doentes com DPOC), faringite, candidíase oral, infeção das vias urinárias ¹ , nasofaringite ¹	Frequentes
	Gripe ¹ , infeção fúngica oral, candidíase orofaríngea, candidíase esofágica, (oro)faringite fúngica, sinusite ¹ , rinite ¹ , gastroenterite ¹ , candidíase vulvovaginal ¹	Pouco frequentes
	Infeção das vias respiratórias inferiores (fúngica)	Raros
Doenças do sangue e do sistema linfático	Granulocitopenia ¹	Pouco frequentes
	Trombocitopenia ¹	Muito raros
Doenças do sistema imunitário	Dermatite alérgica ¹	Pouco frequentes
	Reações de hipersensibilidade, incluindo eritema, edema dos lábios, face, olhos e faringe	Raros
Doenças endócrinas	Supressão suprarrenal ¹	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia, hipoglicemia	Pouco frequentes
	Diminuição do apetite	Raros
Perturbações do foro psiquiátrico	Agitação ¹	Pouco frequentes
	Hiperatividade psicomotora ¹ , perturbações do sono ¹ , ansiedade, depressão ¹ , agressividade ¹ , alterações do comportamento (predominantemente em crianças) ¹	Desconhecido
	Insónia	Raros

Classes de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes
	Tremores, tonturas, disgeusia ¹ , hipoestesia ¹	Pouco frequentes
	Hipersónia	Raros
Afeções oculares	Visão turva (ver também a secção 4.4)	Desconhecido
	Glaucoma ¹ , catarata ¹	Muito raros
Afeções do ouvido e do labirinto	Otosalpingite ¹	Pouco frequentes
Cardiopatias	Fibrilhação auricular, prolongamento de QT no eletrocardiograma, taquicardia, taquiarritmia, palpitações	Pouco frequentes
	Angina de peito (estável ¹ e instável), extrassístoles (ventriculares ¹ e supraventriculares), ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raros
Vasculopatias	Hiperemia ¹ , rubor ¹ , hipertensão	Pouco frequentes
	Extravasamento de sangue	Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Disfonia	Frequentes
	Crise de asma ¹ , tosse, tosse produtiva ¹ , irritação da garganta, epistaxe ¹ , eritema faríngeo	Pouco frequentes
	Broncospasmo paradoxal ¹ , exacerbação da asma, dor orofaríngea, inflamação faríngea, garganta seca	Raros
	Dispneia ¹	Muito raros
Doenças gastrointestinais	Diarreia ¹ , xerostomia, disfagia ¹ , náuseas, dispepsia ¹ , sensação de ardor nos lábios ¹ , cáries dentárias ¹ , estomatite (aftosa)	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ¹ , urticária, prurido, hiperhidrose ¹	Pouco frequentes
	Angioedema ¹	Raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares, mialgia, dor nas extremidades ¹ , dor torácica musculoesquelética ¹	Pouco frequentes
	Atraso do crescimento ¹	Muito raros
Doenças renais e urinárias	Disúria, retenção urinária, nefrite ¹	Raros
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga ¹	Pouco frequentes
	Astenia	Raros
	Edema periférico ¹	Muito raros
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da proteína C reativa ¹ , aumento da contagem de plaquetas ¹ , aumento dos ácidos gordos livres ¹ , aumento da insulina no sangue ¹ , aumento de corpos cetónicos no sangue ¹ , diminuição do cortisol ¹	Pouco frequentes
	Aumento da tensão arterial ¹ , diminuição da tensão arterial ¹	Raros
	Diminuição da densidade óssea ¹	Muito raros

¹ Reações adversas notificadas no RCM de, pelo menos, um dos componentes individuais, mas não observadas como reações adversas no desenvolvimento clínico de Trydonis.

Entre as reações adversas observadas, as seguintes são habitualmente associadas ao:

Dipropionato de beclometasona

Pneumonia, infeções orais fúngicas, infeção fúngica das vias respiratórias inferiores, disfonia, irritação da garganta, hiperglicemia, perturbações do foro psiquiátrico, diminuição do cortisol, visão turva.

Formoterol

Hipocalcemia, hiperglicemia, tremores, palpitações, espasmos musculares, prolongamento de QT no eletrocardiograma, aumento da tensão arterial, diminuição da tensão arterial, fibrilhação auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de peito (estável e instável), extrassístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirrónio

Glaucoma, fibrilhação auricular, taquicardia, palpitações, xerostomia, cáries dentárias, disúria, retenção urinária, infeção das vias urinárias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem de Trydonis pode produzir sinais e sintomas resultantes das ações farmacológicas dos componentes individuais, incluindo os que foram observados com a sobredosagem de outros agonistas beta2 ou de anticolinérgicos e consistentes com os efeitos de classe conhecidos dos corticosteroides inalados (ver secção 4.4). Se ocorrer uma sobredosagem, os sintomas do doente devem ser tratados com cuidados de suporte com a monitorização adequada, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos incl. associações triplas com corticosteroides. Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Trydonis contém dipropionato de beclometasona, formoterol e glicopirrónio (BDP/FF/G) numa formulação de pó seco que produz um aerossol extrafino com partículas extrafinas e com deposição concomitante dos três componentes. As partículas de aerossol de Trydonis são em média muito mais pequenas do que as partículas libertadas em formulações de partículas que não são extrafinas. No caso do dipropionato de beclometasona, isto resulta num efeito mais potente do que o das formulações com uma distribuição de partículas de dimensão não extrafina (100 microgramas de dipropionato de beclometasona de partículas extrafinas em Trydonis são equivalentes a 250 microgramas de dipropionato de beclometasona numa formulação não extrafina).

Dipropionato de beclometasona,

O dipropionato de beclometasona, administrado por inalação na dose recomendada, tem uma ação anti-inflamatória glucocorticoide a nível dos pulmões. Os glucocorticoides são largamente utilizados para a supressão da inflamação em doenças inflamatórias crónicas das vias respiratórias. A sua ação é mediada pela ligação aos recetores glucocorticoides no citoplasma, resultando no aumento da transcrição de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias.

Formoterol

O formoterol é um agonista seletivo beta2-adrenérgico que produz o relaxamento do músculo liso brônquico em doentes com obstrução reversível das vias respiratórias. O efeito broncodilatador inicia-se rapidamente, 1-3 minutos após a inalação, e tem uma duração de 12 horas após uma dose única.

Glicopirrónio

O glicopirrónio é um antagonista dos recetores muscarínicos (anticolinérgico) de ação prolongada e com alta afinidade, utilizado para inalação como tratamento broncodilatador. O glicopirrónio atua bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias respiratórias, dilatando assim as referidas vias. O brometo de glicopirrónio é um antagonista dos recetores muscarínicos de elevada afinidade, tendo sido demonstrada uma seletividade 4 vezes maior para os recetores M3 humanos do que para o recetor M2 humano.

Eficácia e segurança clínicas

Trydonis pó para inalação

O programa de desenvolvimento de Trydonis pó para inalação foi conduzido com BDP/FF/G 88/5/9 e incluiu um estudo de não inferioridade de 4 semanas. O estudo TRI-D foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e dupla simulação, com controlo ativo, cruzado de 3 vias, que comparou 3 períodos de tratamento de 4 semanas cada com BDP/FF/G pó para inalação, BDP/FF/G solução pressurizada para inalação ou uma associação de dose fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol 100/6 microgramas solução pressurizada para inalação, sendo cada um fornecido na forma de 2 inalações duas vezes por dia, separados por um período de eliminação de 2 semanas em doentes com DPOC moderada a grave estável. Os parâmetros de avaliação da eficácia co-primários foram a alteração na AUC_{0-12h} do FEV_1 normalizada em função do tempo e do FEV_1 em vale às 24 horas do dia 28 em relação aos valores no início do estudo.

Efeitos sobre a função pulmonar

Foram aleatorizados 366 doentes. Foi demonstrada a não inferioridade de BDP/FF/G pó para inalação *versus* BDP/FF/G solução pressurizada para inalação para ambos os parâmetros de avaliação co-primários, com os limites inferiores do intervalo de confiança das diferenças médias ajustadas a ultrapassarem o limiar de não inferioridade de -50 ml: as diferenças médias ajustadas (IC 95%) foram de -20 ml (-35; -6) para a AUC_{0-12h} do FEV_1 e de 3 ml (-15; 20) para o FEV_1 em vale às 24 horas do dia 28.

Tanto BDP/FF/G pó para inalação como Trydonis solução pressurizada para inalação melhorou significativamente a AUC_{0-12h} do FEV_1 *versus* a associação de dose fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol solução pressurizada para inalação em 85 ml (IC 95%: 70; 99) e em 105 ml (IC 95%: 90; 120), respetivamente ($p < 0,001$ para ambos).

Fluxo inspiratório

Foi realizado um estudo aberto controlado com placebo para verificar se o fluxo inspiratório que poderia ser gerado pelo inalador não é influenciado pela idade do doente, a doença e a gravidade da doença e, sendo assim, a ativação e o fornecimento das substâncias ativas do dispositivo poderiam ser alcançados em todos os doentes. O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes em cada grupo etário e de doença com capacidade para ativar o inalador. No estudo participaram oitenta e nove doentes, no intervalo etário dos 5 aos 84 anos de idade, incluindo doentes com asma moderada a grave ($FEV_1 > 60\%$ e $\leq 60\%$ previsto, respetivamente), e doentes com DPOC moderada a grave ($FEV_1 \geq 50\%$ e $< 50\%$ previsto, respetivamente). Todos os doentes, independentemente da idade, doença e gravidade da doença, conseguiram gerar um fluxo inspiratório suficiente para ativar o inalador. Num estudo aberto e controlado com placebo, adicional, os doentes com DPOC ligeira a grave, independentemente da sua limitação funcional, conseguiram ativar e utilizar eficazmente o inalador.

Trydonis solução pressurizada

O programa de desenvolvimento de Trydonis solução pressurizada na DPOC foi conduzido com BDP/FF/G 87/5/9 e incluiu dois estudos controlados com comparador ativo com a duração de 52 semanas. O estudo TRILOGY comparou BDP/FF/G com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol de 100/6 microgramas em duas inalações duas vezes por dia (1.368 doentes aleatorizados). O estudo TRINITY comparou BDP/FF/G com tiotrópio 18 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia; além disso, os efeitos foram comparados com uma associação tripla extemporânea constituída por uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol de 100/6 microgramas (correspondente a uma dose

libertada de 84,6/5,0 microgramas) em duas inalações duas vezes por dia mais tiotrópio 18 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia (2.691 doentes aleatorizados). O estudo TRIBUTE comparou BDP/FF/G com uma associação fixa de indacaterol/glicopirrónio 85/43 microgramas pó para inalação, em cápsula, uma inalação uma vez por dia (1.532 doentes aleatorizados).

Redução das exacerbações da DPOC

BDP/FF/G reduziu a taxa de exacerbações moderadas/graves durante 52 semanas em 23% em comparação com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol (taxa: 0,41 *versus* 0,53 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,005$), em 20% em comparação com o tiotrópio (taxa: 0,46 *versus* 0,57 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,003$) e em 15% em comparação com uma associação fixa de indacaterol e glicopirrónio (taxa: 0,50 *versus* 0,59 acontecimentos por doente/ano; $p = 0,043$). Não se observaram diferenças quando se comparou BDP/FF/G com a associação tripla extemporânea constituída pela associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (taxa de exacerbações moderadas/graves: 0,46 *versus* 0,45 acontecimentos por doente/ano).

Efeitos na função pulmonar

Em comparação com uma associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, BDP/FF/G melhorou o FEV₁ pré-dose em 71 ml após 28 dias, em 81 ml após 26 semanas de tratamento e em 63 ml após 52 semanas de tratamento. Em comparação com o tiotrópio, BDP/FF/G melhorou o FEV₁ pré-dose em 51 ml após 26 semanas de tratamento e em 61 ml após 52 semanas de tratamento. Estas melhorias foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Em comparação com uma associação fixa de indacaterol e glicopirrónio, BDP/FF/G melhorou o FEV₁ pré-dose médio em 22 ml ($p=0,018$), durante o período de tratamento de 52 semanas. Observaram-se melhorias semelhantes, embora não estatisticamente significativas, nas semanas 26 e 52.

Não se observaram diferenças quando se comparou BDP/FF/G e a associação tripla extemporânea constituída pela associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol mais tiotrópio (diferença de 3 ml no FEV₁ pré-dose após 52 semanas de tratamento).

Resultados sintomáticos

BDP/FF/G foi superior, de forma estatisticamente significativa, à associação fixa de dipropionato de beclometasona e formoterol, ao tiotrópio e a uma associação fixa de indacaterol e glicopirrónio em termos de melhoria da qualidade de vida (medida pelo Questionário Respiratório de Saint George - SGRQ [*Saint George Respiratory Questionnaire*] - pontuação total).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Trydonis em todos os subgrupos da população pediátrica na DPOC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Trydonis – associação fixa

A farmacocinética do dipropionato de beclometasona (e do seu metabolito ativo 17-monopropionato de beclometasona), formoterol e brometo de glicopirrónio foi investigada num estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis que comparou Trydonis pó para inalação com a formulação de solução pressurizada, ambos fornecendo dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol e brometo de glicopirrónio numa dosagem de 100/6/12,5 µg/inalação (8 inalações correspondentes a uma dose total de 800/48/100 µg). A exposição sistémica total relativa foi avaliada sem a ingestão de carvão ativado, para justificar tanto a substância ativa absorvida pelos pulmões como pelo trato gastrointestinal, enquanto que a biodisponibilidade relativa do pulmão foi investigada utilizando a ingestão de carvão ativado para excluir a absorção da substância ativa pelo trato gastrointestinal. O dipropionato de beclometasona foi rapidamente absorvido, apresentando uma concentração plasmática máxima aos 10 minutos pós-dose, tanto para Trydonis pó para inalação como para a solução pressurizada para inalação. A administração do pó para inalação resultou num aumento da

exposição sistêmica total (1,2 vezes para a $C_{\max}$ e 2,4 vezes para a AUC_{0-t}) e da biodisponibilidade pulmonar (1,3 vezes para a $C_{\max}$ e 2,5 vezes para a AUC_{0-t}) quando comparado com a solução pressurizada. O 17-monopropionato de beclometasona foi rapidamente formado, demonstrando uma concentração plasmática máxima cerca de 15-30 min após a administração do medicamento. A administração do pó para inalação resultou numa exposição sistêmica total ligeiramente inferior em comparação com a solução pressurizada (-17% para a $C_{\max}$ e -16% para a AUC_{0-t}), enquanto que a biodisponibilidade pulmonar foi equivalente em termos de AUC_{0-t} mas ligeiramente inferior no que se refere à $C_{\max}$ (-13%).

O formoterol foi rapidamente absorvido apresentando uma concentração plasmática máxima aos 10 minutos pós-dose, tanto para o pó para inalação como para a solução pressurizada para inalação. A administração do pó para inalação resultou num aumento da exposição sistêmica total (1,6 vezes para a $C_{\max}$ e 1,2 vezes para a AUC_{0-t}) e da biodisponibilidade pulmonar (1,8 vezes para a $C_{\max}$ e 1,9 vezes para a AUC_{0-t}) quando comparado com a solução pressurizada. O perfil farmacocinético do brometo de glicopirrônio foi caracterizado por uma absorção rápida com uma concentração plasmática máxima aos 10 minutos pós-dose, tanto para o pó para inalação como para a solução pressurizada para inalação. A exposição sistêmica total foi equivalente para o pó para inalação em comparação com a solução pressurizada, mas foi 2,2 vezes superior quando avaliada como concentração máxima. A biodisponibilidade pulmonar foi mais elevada com o pó para inalação, com um aumento de 2,9 vezes da $C_{\max}$ e um aumento de 1,2 vezes da AUC_{0-t} .

Efeito do compromisso renal

A exposição sistêmica total (AUC_{0-t}) ao dipropionato de beclometasona, ao seu metabolito 17-monopropionato de beclometasona e ao formoterol não foi afetada pelo compromisso renal ligeiro a grave. O glicopirrônio não teve impacto em indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado. Contudo, observou-se um aumento da exposição sistêmica total até 2,5 vezes mais em indivíduos com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²), em consequência de uma redução significativa da quantidade excretada na urina (uma redução da depuração renal do glicopirrônio de aproximadamente 90%). As simulações realizadas com um modelo farmacocinético demonstraram que, mesmo quando as covariáveis tinham valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg e taxa de filtração glomerular inferior a 27 ml/min/1,73 m²), a exposição às substâncias ativas de Trydonis permanecia no intervalo de, aproximadamente, 2,5 vezes em comparação com a exposição num doente normal com valores medianos das covariáveis.

Dipropionato de beclometasona

O dipropionato de beclometasona é um pró-fármaco com uma afinidade fraca de ligação aos recetores de glucocorticoides, que é hidrolisado através de enzimas esterases num metabolito ativo, o 17-monopropionato de beclometasona, que tem uma atividade anti-inflamatória tópica mais potente em comparação com a do pró-fármaco dipropionato de beclometasona.

Absorção, distribuição e biotransformação

O dipropionato de beclometasona inalado é absorvido rapidamente através dos pulmões; antes da absorção existe uma conversão ativa em 17-monopropionato de beclometasona pelas enzimas esterases que se encontram na maior parte dos tecidos. A disponibilidade sistêmica do metabolito ativo deriva da absorção pulmonar (36%) e gastrointestinal da dose deglutida. A biodisponibilidade do dipropionato de beclometasona deglutido é insignificante; contudo, a conversão pré-sistêmica em 17-monopropionato de beclometasona resulta na absorção de 41% da dose na forma do metabolito ativo. Existe um aumento aproximadamente linear da exposição sistêmica com doses inaladas crescentes. A biodisponibilidade absoluta após a inalação é aproximadamente de 2% e 62% da dose nominal de dipropionato de beclometasona inalterado e de 17-monopropionato de beclometasona, respetivamente. Após a administração intravenosa, a distribuição do dipropionato de beclometasona e do seu metabolito ativo é caracterizada por uma depuração plasmática elevada (150 e 120 l/h, respetivamente), com um pequeno volume de distribuição no estado de equilíbrio para o dipropionato de beclometasona (20 l) e uma distribuição tecidular maior para o seu metabolito ativo (424 l). A ligação às proteínas plasmáticas é moderadamente elevada.

Eliminação

A excreção fecal é a via de eliminação mais importante do dipropionato de beclometasona, principalmente na forma de metabolitos polares. A excreção renal do dipropionato de beclometasona e dos seus metabolitos é insignificante. As semividas de eliminação terminal são de 0,5 horas e de 2,7 horas, respetivamente, para o dipropionato de beclometasona e para o 17-monopropionato de beclometasona.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do dipropionato de beclometasona em doentes com compromisso hepático não foi estudada, contudo, como o dipropionato de beclometasona é submetido a um metabolismo muito rápido pelas enzimas esterases presentes no fluido intestinal, soro, pulmões e fígado, para formar os produtos mais polares 21-monopropionato de beclometasona, 17-monopropionato de beclometasona e beclometasona, não se prevê que o compromisso hepático modifique a farmacocinética e o perfil de segurança do dipropionato de beclometasona.

Formoterol

Absorção e distribuição

Após inalação, o formoterol é absorvido a partir dos pulmões e do trato gastrointestinal. A fração de uma dose inalada que é deglutida após a administração com um inalador de dose calibrada pode variar entre 60% e 90%. Pelo menos 65% da fração que é deglutida, é absorvida a partir do trato gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas da substância ativa inalterada ocorrem num período de 0,5 a 1 hora após a administração oral. A ligação às proteínas plasmáticas do formoterol é de 61-64%, com 34% ligado à albumina. Não existe saturação da ligação no intervalo de concentrações atingidas com doses terapêuticas. A semivida de eliminação determinada após a administração oral é de 2-3 horas. A absorção de formoterol é linear após a inalação de 12 a 96 microgramas de formoterol.

Biotransformação

O formoterol é amplamente metabolizado e a via predominante envolve a conjugação direta com o grupo hidroxilo fenólico. O ácido glucurónico conjugado é inativo. A segunda via mais importante envolve a O-desmetilação seguida de conjugação com o grupo 2'-hidroxilo fenólico. As isoenzimas CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9 do citocromo P450 estão envolvidas na O-desmetilação do formoterol. O fígado parece ser o local principal de metabolismo. O formoterol não inibe as enzimas do CYP450 nas concentrações com relevância terapêutica.

Eliminação

A excreção urinária cumulativa de formoterol após inalação única de um inalador de pó seco aumentou linearmente no intervalo de doses de 12-96 microgramas. Em média, 8% e 25% da dose foram excretados, respetivamente, na forma de formoterol inalterado e total. Com base nas concentrações plasmáticas determinadas após inalação de uma dose única de 120 microgramas por 12 indivíduos saudáveis, determinou-se que a semivida de eliminação terminal média era de 10 horas. Os enantiómeros (R,R) e (S,S) representaram, respetivamente, cerca de 40% e 60% da substância ativa inalterada excretada na urina. A proporção relativa dos dois enantiómeros permaneceu constante em todo o intervalo de doses estudado e não houve evidência de acumulação relativa de um enantiómero em relação ao outro após administrações repetidas. Após a administração oral (40 a 80 microgramas), 6% a 10% da dose foi recuperada na urina na forma de substância ativa inalterada em indivíduos saudáveis; até 8% da dose foi recuperada na forma de glucurónico. Um total de 67% de uma dose oral de formoterol é excretada na urina (principalmente na forma de metabolitos) e o restante é excretado nas fezes. A depuração renal do formoterol é de 150 ml/min.

Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do formoterol não foi estudada em doentes com compromisso hepático; contudo, como o formoterol é eliminado predominantemente através do metabolismo hepático, é de prever um aumento da exposição em doentes com compromisso hepático grave.

Glicopirrónio

Absorção e distribuição

O glicopirrónio tem uma estrutura de amónio quaternário que limita a sua passagem através das membranas biológicas e produz uma absorção gastrointestinal lenta, variável e incompleta. Após a inalação do glicopirrónio, a biodisponibilidade pulmonar foi de 10,5% (com ingestão de carvão ativado) enquanto que a biodisponibilidade absoluta foi de 12,8% (sem ingestão de carvão ativado), o que confirma a absorção gastrointestinal limitada e indica que mais de 80% da exposição sistémica ao glicopirrónio resulta da absorção pulmonar. Após a inalação repetida de doses duas vezes por dia que variaram entre 12,5 e 50 microgramas utilizando um inalador pressurizado de dose calibrada em doentes com DPOC, o glicopirrónio apresentou uma farmacocinética linear com pouca acumulação sistémica no estado de equilíbrio (razão de acumulação média de 2,2-2,5).

Observou-se um aumento do volume de distribuição aparente (V_z) de glicopirrónio inalado em comparação com a perfusão intravenosa (6.420 l *versus* 323 l), refletindo a eliminação mais lenta após inalação.

Biotransformação

O padrão metabólico do glicopirrónio *in vitro* (microsomas hepáticos e hepatócitos humanos, de cães, ratos, ratinhos e coelhos) foi semelhante entre as espécies e a reação metabólica principal foi a hidroxilação nos anéis fenilo ou ciclopentilo. Verificou-se que a CYP2D6 é a única enzima responsável pelo metabolismo do glicopirrónio.

Eliminação

A semivida de eliminação média do glicopirrónio em voluntários saudáveis foi aproximadamente de 6 horas após injeção intravenosa enquanto que após a inalação em doentes com DPOC esta variou entre 5 a 12 horas no estado de equilíbrio. Após uma injeção intravenosa única de glicopirrónio, 40% da dose foi excretada na urina num período de 24 horas. Em doentes com DPOC que receberam uma administração duas vezes por dia de glicopirrónio inalado, a fração da dose excretada na urina variou entre 13,0% e 14,5% no estado de equilíbrio. A depuração renal média foi semelhante no intervalo de doses testadas e após uma inalação única ou inalações repetidas (intervalo de 281-396 ml/min).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança

Num estudo de inalação em cães telemetrados, o sistema cardiovascular foi um importante sistema alvo dos efeitos agudos de Trydonis (aumento da frequência cardíaca, diminuição da tensão arterial, alterações no ECG com doses mais elevadas), efeitos estes provavelmente relacionados principalmente com a atividade beta2-adrenérgica do formoterol e com a atividade anti-muscarínica do glicopirrónio. Não houve qualquer evidência de efeitos supra-aditivos da associação tripla quando comparado com os componentes individuais.

Toxicidade de dose repetida

Em estudos de inalação de dose repetida com Trydonis em ratos e cães com um máximo de 13 semanas de duração, as principais alterações observadas foram relacionadas com efeitos no sistema imunitário (provavelmente devido a efeitos corticosteroides sistémicos do dipropionato de beclometasona e do seu metabolito ativo 17-monopropionato de beclometasona) e no sistema cardiovascular (provavelmente relacionado com a atividade beta2-adrenérgica do formoterol e com a atividade anti-muscarínica do glicopirrónio). O perfil toxicológico da associação tripla refletiu o perfil dos componentes ativos individuais sem um aumento relevante da toxicidade e sem descobertas inesperadas.

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

O dipropionato de beclometasona/17-monopropionato de beclometasona foi considerado responsável pelos efeitos de toxicidade reprodutiva em ratos, tais como, redução da taxa de concepção, índice de fertilidade, parâmetros do desenvolvimento embrionário inicial (perda de implantação), atraso na ossificação e aumento da incidência de variações viscerais, enquanto que os efeitos tocolíticos e anti-muscarínicos atribuídos à atividade beta2-adrenérgica do formoterol e à atividade anti-muscarínica do glicopirrónio afetou ratos gestantes na fase tardia da gestação e/ou na fase inicial da lactação, causando a perda de crias.

Genotoxicidade

A genotoxicidade de Trydonis não foi avaliada, no entanto, os componentes ativos individuais eram desprovidos de atividade genotóxica nos sistemas de testes convencionais.

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com Trydonis. Contudo, num estudo de carcinogenicidade de inalação de 104 semanas no rato e num estudo de carcinogenicidade oral de 26 semanas em ratinhos Tg-rasH2 transgênicos, o brometo de glicopirrónio não demonstrou qualquer potencial carcinogénico e os dados publicados no que diz respeito a estudos de longo prazo conduzidos com o dipropionato de beclometasona e com o fumarato de formoterol em ratos não indicam haver qualquer potencial carcinogénico clinicamente relevante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada (pode conter proteínas do leite)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

21 meses.

Após a primeira abertura da bolsa, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 6 semanas e conservado num local seco.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Manter o inalador na embalagem de origem para proteger da humidade e remover da bolsa apenas imediatamente antes da primeira utilização.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O inalador é um inalador branco com uma tampa de aplicador bucal cinzenta e um contador de inalações. Consiste numa estrutura que incorpora um corpo inferior com janela indicadora do número de inalações restantes e uma tampa integral. Quando aberta, a tampa, que também aciona o mecanismo contador de doses, revela um aplicador bucal através do qual o medicamento é inalado.

O corpo inferior e o aplicador bucal são feitos de acrilonitrila-butadieno-estireno e a tampa é feita de polipropileno.

O inalador é embalado numa bolsa termossoldada de poliamida/alumínio/polietileno (PA/Al/PE) ou de polietileno tereftalato/alumínio/polietileno (PET/Al/PE).

Apresentações:

Embalagem de 1 inalador com 120 inalações

Embalagem múltipla com 240 inalações (2 inaladores com 120 inalações cada).

Embalagem múltipla com 360 inalações (3 inaladores com 120 inalações cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de abril de 2018

Data da última renovação: 2 de dezembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Áustria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS UNITÁRIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 87/5/9 microgramas solução pressurizada para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose libertada contém 87 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrônio.

Cada dose calibrada (a dose que sai pela válvula) contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrônio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anidro, ácido clorídrico, propulsor: norflurano.
Contém gases fluorados com efeito de estufa.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução pressurizada para inalação

1 recipiente pressurizado de **120 atuações**.
1 recipiente pressurizado de **180 atuações**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Recipiente pressurizado de 120 e 180 atuações:

Após a dispensa:

Conservar a temperatura inferior a 25°C durante um máximo de 4 meses.

Data da dispensa

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C.

Não perfurar o recipiente pressurizado.

Antes da dispensa:

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (incluindo Blue Box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 87/5/9 microgramas solução pressurizada para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose libertada contém 87 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrônio.

Cada dose calibrada (a dose que sai pela válvula) contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrônio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anidro, ácido clorídrico, propulsor: norflurano.
Contém gases fluorados com efeito de estufa.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução pressurizada para inalação

Embalagem múltipla: **240 atuações** (2 recipientes pressurizados de 120 atuações cada).
Embalagem múltipla: **360 atuações** (3 recipientes pressurizados de 120 atuações cada).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a dispensa:

Conservar a temperatura inferior a 25°C durante um máximo de 4 meses.

Data da dispensa

Introduzir também a data da dispensa em cada embalagem individual.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C.

Não perfurar o recipiente pressurizado.

Antes da dispensa:

Conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 87/5/9 microgramas solução pressurizada para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose libertada contém 87 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio.

Cada dose calibrada (a dose que sai pela válvula) contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anidro, ácido clorídrico, propulsor: norflurano.
Contém gases fluorados com efeito de estufa.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução pressurizada para inalação

1 recipiente pressurizado de **120 atuações**.

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a dispensa:

Conservar a temperatura inferior a 25°C durante um período máximo de 4 meses.

Data da dispensa**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

Não expor a temperaturas superiores a 50 °C.

Não perfurar o recipiente pressurizado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RECIPIENTE DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trydonis 87/5/9 microgramas líquido pressurizado para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio

Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 atuações

180 atuações

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ATUADOR DE PLÁSTICO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trydonis 87/5/9 µg

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS UNITÁRIAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramas pó para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose libertada contém 88 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio.

Cada dose calibrada contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose mono-hidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação

1 inalador NEXThaler contendo 120 inalações.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura da bolsa, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 6 semanas e conservado num local seco.

Para o doente: escreva a data em que abriu a bolsa pela primeira vez e cole o rótulo na parte de baixo do inalador.

[Espaço para o rótulo adesivo com o seguinte texto:]

Trydonis 88/5/9 Data de abertura da bolsa: ../../..

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

Manter o inalador na embalagem de origem para proteger da humidade e remover da bolsa apenas imediatamente antes da primeira utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/006 (1 inalador com 120 inalações)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Trydonis 88/5/9 µg pó para inalação

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (incluindo Blue Box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramas pó para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose libertada contém 88 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrônio.

Cada dose calibrada contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrônio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose mono-hidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação

Embalagem múltipla: **240 inalações** (2 inaladores NEXThaler com 120 inalações cada).
Embalagem múltipla: **360 inalações** (3 inaladores NEXThaler com 120 inalações cada).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura da bolsa, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 6 semanas e conservado num local seco.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

Manter o inalador na embalagem de origem para proteger da humidade e remover da bolsa apenas imediatamente antes da primeira utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/007 (2 inaladores com 120 inalações cada)
EU/1/18/1274/008 (3 inaladores com 120 inalações cada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 µg pó para inalação

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramas pó para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose libertada contém 88 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio.

Cada dose calibrada contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose mono-hidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação

1 inalador NEXThaler contendo **120 inalações**.

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura da bolsa, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 6 semanas e conservado num local seco.

Para o doente: escreva a data em que abriu a bolsa pela primeira vez e cole o rótulo na parte de baixo do inalador.

[Espaço para o rótulo adesivo com o seguinte texto:]

Trydonis 88/5/9 Data de abertura da bolsa: ../../..

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

Manter o inalador na embalagem de origem para proteger da humidade e remover da bolsa apenas imediatamente antes da primeira utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1274/007 (2 inaladores com 120 inalações cada)
EU/1/18/1274/008 (3 inaladores com 120 inalações cada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Trydonis 88/5/9 µg pó para inalação

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

BOLSA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramas pó para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: lactose mono-hidratada e estearato de magnésio.
Consultar o folheto informativo para obter mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação

1 inalador NEXThaler com **120 inalações**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

Via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

Após a primeira abertura da bolsa, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 6 semanas e conservado num local seco.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

Manter o inalador na embalagem de origem para proteger da humidade e remover da bolsa apenas imediatamente antes da primeira utilização.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

INALADOR

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Trydonis 88/5/9 µg pó para inalação
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrônio

Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consulte o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 inalações

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Trydonis 87 microgramas/5 microgramas/9 microgramas solução pressurizada para inalação dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Trydonis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Trydonis
3. Como utilizar Trydonis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Trydonis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trydonis e para que é utilizado

Trydonis é um medicamento para ajudar a respirar que contém as três substâncias ativas:

- dipropionato de beclometasona,
- fumarato de formoterol di-hidratado e
- glicopirrónio.

O dipropionato de beclometasona pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteroides, os quais atuam de modo a reduzir o inchaço e a irritação nos seus pulmões.

O formoterol e o glicopirrónio são medicamentos chamados broncodilatadores de ação prolongada. Atuam de modos diferentes para relaxar os músculos nas suas vias respiratórias, ajudando a abrir mais as vias respiratórias e permitindo-lhe respirar mais facilmente.

O tratamento regular com estas três substâncias ativas ajuda a aliviar e prevenir os sintomas como falta de ar, pieira e tosse em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Trydonis pode reduzir as exacerbações (surtos) dos sintomas de DPOC. A DPOC é uma doença grave, de longa duração, na qual as vias respiratórias ficam bloqueadas e os sacos de ar nos pulmões ficam danificados, levando a dificuldade ao respirar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Trydonis

Não utilize Trydonis

Se tem alergia ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e/ou glicopirrónio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Trydonis é utilizado como tratamento de manutenção da sua doença pulmonar obstrutiva. Não utilize este medicamento para tratar uma crise súbita de falta de ar ou de pieira.

Se a sua respiração piorar

Se desenvolver um agravamento da falta de ar ou da pieira (respiração com um som sibilante) logo após inalar o seu medicamento, pare de utilizar o inalador de Trydonis e utilize de imediato o seu inalador de “alívio” de ação rápida. Deve contactar imediatamente o seu médico. O seu médico avaliará os seus sintomas e, se necessário, pode iniciar um tratamento diferente. Ver também a secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis.

Se a sua doença pulmonar piorar

Se os seus sintomas piorarem ou se forem difíceis de controlar (por exemplo, se estiver a utilizar com mais frequência um inalador de “alívio” separado) ou se o seu inalador de “alívio” não melhorar os seus sintomas, consulte imediatamente o seu médico. A sua doença pulmonar pode estar a piorar e o seu médico pode ter necessidade de lhe receitar um tratamento diferente.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Trydonis:

- se tem quaisquer problemas de coração, como angina (dor no coração, dor no peito), um ataque recente de coração (enfarte do miocárdio), insuficiência cardíaca, aperto das artérias do seu coração (doença coronária cardíaca), doença das suas válvulas cardíacas ou quaisquer outras anomalias do seu coração, ou se tem uma doença conhecida por miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (também conhecida por MCHO, uma doença na qual o músculo do coração é anormal).
- se tem perturbações do ritmo do seu coração como uma frequência cardíaca irregular, uma pulsação rápida ou palpitações, ou se foi informado que o traçado do seu coração (ECG) é anormal.
- se tem um aperto das artérias (também conhecido por arteriosclerose), se tem tensão arterial alta ou se tem um aneurisma (uma dilatação anormal da parede de um vaso sanguíneo).
- se tem uma glândula tiroide muito ativa.
- se tem níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia). A associação de Trydonis com outros medicamentos para a DPOC ou medicamentos tais como diuréticos (medicamentos que fazem com que o corpo perca água para tratar uma doença do coração ou a tensão arterial alta) pode causar uma queda brusca do nível de potássio no sangue. Portanto, o seu médico pode querer medir periodicamente os níveis de potássio no seu sangue.
- se tem qualquer doença do fígado ou rins.
- se tem diabetes. Doses elevadas de formoterol podem aumentar o seu nível de glucose no sangue e, portanto, poderá ser necessário efetuar mais algumas análises ao sangue para verificar o açúcar no seu sangue quando começar a utilizar este medicamento e, periodicamente, durante o tratamento.
- se tem um tumor da glândula suprarrenal (conhecido por feocromocitoma).
- se lhe vai ser administrado um anestésico. Dependendo do tipo de anestésico, pode ser necessário parar de utilizar Trydonis pelo menos 12 horas antes da anestesia.
- se está a ser tratado, ou se já tiver sido tratado para a tuberculose (TB) ou se tem uma infeção no peito.
- se tem um problema nos olhos chamado glaucoma de ângulo fechado.

- se tem dificuldade em urinar.
- se tem uma infecção na boca ou na garganta.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si, informe sempre o seu médico antes de utilizar Trydonis.

Se tem ou já teve problemas médicos ou quaisquer alergias ou se tiver dúvidas se pode utilizar Trydonis, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar o inalador.

Se já estiver a utilizar Trydonis

Se estiver a utilizar Trydonis ou doses elevadas de outros corticosteroides inalados durante períodos prolongados e estiver numa situação de stress (por exemplo, ser levado para um hospital após um acidente, ter uma lesão grave ou antes de uma operação), pode ter necessidade de receber mais deste medicamento. Numa situação como esta, o seu médico pode ter de aumentar a sua dose de corticosteroides para lidar com o stress e pode ter de os prescrever na forma de comprimidos ou injeções.

Contacte o seu médico se apresentar visão turva ou outras perturbações visuais.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Trydonis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos semelhantes a Trydonis utilizados para tratar a sua doença pulmonar.

Alguns medicamentos podem potenciar os efeitos de Trydonis e o seu médico poderá querer monitorizá-lo cuidadosamente se estiver a tomar estes medicamentos (incluindo alguns medicamentos utilizados para tratar as infeções por VIH: ritonavir, cobicistato).

Não utilize este medicamento com um medicamento bloqueador beta (utilizado para tratar certos problemas de coração tais como a angina ou para baixar a tensão arterial) a menos que o seu médico tenha escolhido um bloqueador beta que não afeta a sua respiração. Os bloqueadores beta (incluindo os bloqueadores beta em gotas para os olhos) podem reduzir os efeitos do formoterol ou podem fazer com que não tenha qualquer ação. Por outro lado, a utilização de outros medicamentos agonistas dos recetores beta₂ (que atuam da mesma maneira que o formoterol) pode aumentar os efeitos do formoterol.

Utilização de Trydonis juntamente com:

- medicamentos para tratar
 - ritmos anormais do coração (quinidina, disopiramida, procainamida),
 - reações alérgicas (anti-histamínicos),
 - sintomas de depressão ou perturbações mentais como os inibidores da monoamina oxidase (por exemplo, fenelzina e isocarboxazid), antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina e imipramina), as fenotiazinas
 podem causar algumas alterações no eletrocardiograma (ECG, traçado do coração). Podem também aumentar o risco de perturbações do ritmo cardíaco (arritmias ventriculares).
- medicamentos para tratar a doença de Parkinson (levodopa), para tratar uma glândula tiroide hipoativa (levotiroxina), medicamentos que contenham oxitocina (que causa contrações uterinas) e álcool que podem aumentar a possibilidade de ocorrerem efeitos indesejáveis com o formoterol no coração.

- inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), incluindo medicamentos com propriedades semelhantes como a furazolidona e a procarbazina, utilizados para tratar perturbações mentais, podem causar o aumento da tensão arterial.
- medicamentos para tratar uma doença cardíaca (digoxina) podem causar uma diminuição do seu nível de potássio no sangue. Esta diminuição pode aumentar a probabilidade de ritmos anormais do coração.
- outros medicamentos utilizados para tratar a DPOC (teofilina, aminofilina ou corticosteroides) e os diuréticos podem também causar uma diminuição do seu nível de potássio.
- alguns anestésicos podem aumentar o risco de ritmos anormais do coração.
- o dissulfiram, um medicamento utilizado no tratamento de pessoas com problemas de alcoolismo ou o metronidazol, um antibiótico para tratar infeções no seu corpo podem causar efeitos indesejáveis (por exemplo, sentir-se enjoado, vomitar, ter dores de estômago) devido a uma pequena quantidade de álcool presente em Trydonis.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Só deve utilizar Trydonis durante a gravidez se for aconselhada a fazê-lo pelo seu médico. É preferível evitar a utilização de Trydonis durante o parto devido aos efeitos inibidores do formoterol nas contrações uterinas.

Não deve utilizar Trydonis durante a amamentação. Você e o seu médico têm de tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Trydonis tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Trydonis tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Trydonis contém etanol

Trydonis contém 8,856 mg de álcool (etanol) em cada atuação, que é equivalente a 17,712 mg por cada dose de duas atuações. A quantidade em duas atuações deste medicamento é equivalente a menos de 1 ml de vinho ou cerveja. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

3. Como utilizar Trydonis

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de duas inalações de manhã e duas inalações à noite.

Se sentir que o medicamento não é muito eficaz, informe o seu médico.

Se utilizou antes um inalador diferente contendo dipropionato de beclometasona, consulte o seu médico, visto que a dose eficaz de dipropionato de beclometasona em Trydonis para o tratamento da DPOC pode ser menor do que a de alguns outros inaladores.

Via de administração

Trydonis é para utilização por via inalatória.

Deve inalar o medicamento através da boca e isto levará o medicamento diretamente para os seus pulmões.

Este medicamento é acondicionado num recipiente pressurizado num inalador de plástico com um aplicador bucal.

Trydonis está disponível em duas apresentações:

- um recipiente que fornece 120 inalações
- um recipiente que fornece 180 inalações.

Se lhe foi prescrito um recipiente que fornece 120 inalações

Existe um contador na parte de trás do inalador, que lhe indica o número de doses que restam. Sempre que pressionar o recipiente pressurizado, é libertada uma inalação de medicamento e o contador diminui uma unidade. Tome cuidado para não deixar cair o inalador porque isto pode causar uma contagem a menos pelo contador.

Se lhe foi prescrito um recipiente que fornece 180 inalações

Existe um indicador na parte de trás do inalador, que lhe indica o número de doses que restam. Sempre que pressionar o recipiente pressurizado, é libertada uma inalação de medicamento e o indicador de doses rodará um pouco. O número de inalações que restam é apresentado em intervalos de 20. Tome cuidado para não deixar cair o inalador porque isto pode causar uma contagem a menos pelo indicador.

Como testar o seu inalador

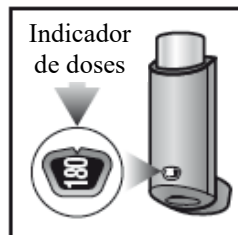
Antes de utilizar o inalador pela primeira vez, deve testá-lo para se certificar de que está a funcionar corretamente, como se segue:

1. Dependendo da apresentação que lhe foi prescrita, verifique se o contador de doses indica 121 e se o indicador da dose indica 180
2. Retire a cápsula de fecho de proteção do aplicador bucal
3. Segure no seu inalador na vertical com o aplicador bucal para baixo
4. Dirija o aplicador bucal para longe de si e pressione firmemente o recipiente pressurizado para libertar uma inalação
5. Verifique o contador de doses ou o indicador de doses. Se estiver a testar o seu inalador pela primeira vez, o contador deve indicar:

120
- quando utilizar o recipiente
que fornece 120 inalações



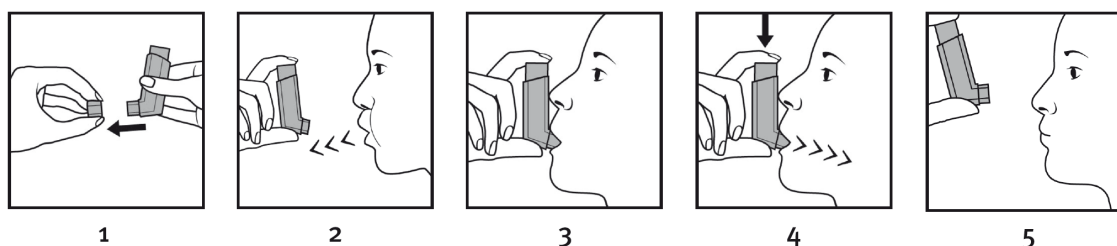
180
- quando utilizar o recipiente
que fornece 180 inalações



Como utilizar o seu inalador

Fique de pé ou sente-se direito durante a inalação.

IMPORTANTE: Não efetue os passos 2 a 5 com demasiada rapidez.



1. Retire a cápsula de fecho de proteção do aplicador bucal e verifique se este está limpo e não está sujo ou com pó.
2. Expire lentamente e o mais completamente possível, a fim de esvaziar os seus pulmões.
3. Segure o inalador na vertical com o aplicador bucal em baixo e coloque o aplicador bucal entre os seus dentes sem o morder. Depois coloque os lábios à volta do aplicador bucal, mantendo a língua na horizontal por baixo deste.
4. Inspire lenta e profundamente pela boca para encher os seus pulmões de ar (isto deve demorar cerca de 4-5 segundos). Logo após ter começado a inspirar, prima firmemente o topo do recipiente pressurizado para libertar uma inalação.
5. Sustenha a respiração durante o máximo de tempo possível e, finalmente, retire o inalador da boca e expire lentamente. Não expire para dentro do inalador.
6. Verifique se o contador de doses (120 inalações) descontou uma dose ou se o indicador de doses (180 inalações) rodou um pouco.

Para uma segunda inalação, mantenha o inalador na vertical durante cerca de meio minuto, depois repita os passos 2 a 5.

Se vir uma “névoa” a sair do topo do inalador ou dos lados da boca, isto indica que Trydonis não entrará nos seus pulmões como deveria. Faça nova inalação, seguindo as instruções e comece novamente no passo 2.

Depois de utilizar, volte a colocar a cápsula de fecho de proteção.

Para prevenir uma infeção por fungos na boca e garganta, lave a boca ou gargareje com água sem a engolir ou escove os dentes depois de cada utilização do seu inalador.

Quando deve obter novo inalador

Deve obter um inalador de substituição quando o contador ou o indicador apresentar o número 20. Pare de utilizar o inalador quando o contador ou o indicador apresentar 0, dado que qualquer medicamento que reste no inalador pode não ser suficiente para dar uma inalação completa.

Se tiver pouca força de prensão, poderá ser mais fácil segurar no inalador com as duas mãos: segure na parte superior do inalador com os dois indicadores e na parte inferior com os dois polegares.

Se achar que é difícil utilizar o inalador quando começa a inalar, pode utilizar o dispositivo de espaçamento AeroChamber Plus. Consulte o seu médico ou farmacêutico sobre este dispositivo. É importante que leia o folheto informativo que é fornecido com o seu dispositivo de espaçamento AeroChamber Plus e que siga atentamente as instruções sobre como utilizar este dispositivo de espaçamento e como limpá-lo.

Limpeza do inalador Trydonis

Deve limpar o seu inalador uma vez por semana.

1. Não remova o recipiente pressurizado do inalador e não use água ou outros líquidos para limpar o seu inalador.
2. Retire a cápsula de fecho de proteção do aplicador bucal puxando-a do inalador.
3. Limpe o interior e o exterior do aplicador bucal e o inalador com um pano ou toalhete de papel seco e limpo.
4. Torne a colocar a cápsula de fecho de proteção do aplicador bucal.

Se utilizar mais Trydonis do que deveria

É importante que tome a sua dose como aconselhado pelo seu médico. Não exceda a dose prescrita sem falar com o seu médico.

Se utilizar mais Trydonis do que deveria, poderão ocorrer efeitos indesejáveis como os que estão descritos na secção 4.

Informe o seu médico se tiver utilizado mais Trydonis do que deveria e se tiver qualquer um destes sintomas. O seu médico poderá querer efetuar algumas análises ao sangue.

Caso se tenha esquecido de utilizar Trydonis

Utilize-o assim que se lembrar. Se estiver quase na altura da sua dose seguinte, não tome a dose de que se esqueceu, e tome a dose seguinte na altura correta. Não duplique a dose.

Se parar de utilizar Trydonis

É importante que utilize Trydonis todos os dias. Não pare de tomar Trydonis nem diminua a dose, mesmo que se sinta melhor ou não tenha sintomas. Se quiser fazê-lo, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Existe um risco de agravamento da falta de ar e da pieira imediatamente depois de utilizar Trydonis, e este agravamento é conhecido por broncospasmo paradoxal (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas). Se isto ocorrer, deve parar de utilizar Trydonis e utilize de imediato o seu inalador de “alívio” de ação rápida para tratar a falta de ar e a pieira. Deve contactar imediatamente o seu médico.

Informe imediatamente o seu médico

- se tiver quaisquer reações alérgicas como alergias da pele, urticária, comichão na pele, erupção na pele (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas), vermelhidão da pele, inchaço da pele ou das membranas mucosas, especialmente dos olhos, face, lábios e garganta (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).
- se tiver dor ou desconforto nos olhos, turvação temporária da visão, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos. Estes podem ser sinais de um ataque agudo de glaucoma de ângulo fechado (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).

Informe o seu médico se tiver qualquer dos seguintes enquanto estiver a utilizar Trydonis, dado que podem ser sintomas de uma infeção pulmonar (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- febre ou arrepios
- aumento da produção de secreções, alteração da cor das secreções
- aumento da tosse ou aumento da dificuldade respiratória.

Os efeitos indesejáveis possíveis são indicados a seguir de acordo com a sua frequência.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de garganta
- corrimento ou congestão nasal e espirros
- infeções por fungos da boca. Lavar a boca ou gargarejar com água e escovar os dentes imediatamente após a inalação pode ajudar a evitar estes efeitos indesejáveis
- rouquidão
- dores de cabeça
- infeção das vias urinárias.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- | | |
|--|--------------------------|
| • gripe | • irritação da garganta |
| • inflamação dos seios nasais | • sangrar do nariz |
| • comichão ou corrimento do nariz, ou nariz tapado | • vermelhidão da faringe |
| • infeções por fungos da garganta ou do tubo que liga a boca ao estômago | • boca seca |
| • infeções por fungos da vagina | • diarreia |
| | • dificuldade em engolir |
| | • enjoo |

- agitação
- tremores
- tonturas
- sentido do paladar anormal ou reduzido
- dormência
- inflamação do ouvido
- batimento irregular do coração
- alterações no eletrocardiograma (traçado do coração)
- batimento anormalmente rápido do coração e perturbações do ritmo do coração
- palpitações (sensação de batimento anormal do coração)
- vermelhidão da face
- aumento do fluxo de sangue em alguns tecidos do corpo
- ataque de asma
- tosse e tosse produtiva
- mal-estar no estômago
- desconforto no estômago depois das refeições
- sensação de ardor nos lábios
- cárie nos dentes
- erupção na pele, urticária, comichão na pele
- inflamação da membrana mucosa da boca com ou sem úlceras
- aumento da transpiração
- câibras musculares e dor nos músculos
- dor nos braços ou pernas
- dor nos músculos, ossos ou articulações do peito
- cansaço
- aumento da tensão arterial
- diminuição do nível de alguns constituintes do seu sangue: de certos glóbulos brancos chamados granulócitos, de potássio ou de cortisol
- aumento do nível de alguns constituintes no seu sangue: glucose, proteína C reativa, número de plaquetas, insulina, ácido gordo livre ou cetonas.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- infeções por fungos no peito
- diminuição do apetite
- perturbações do sono (dormir muito pouco ou durante muito tempo)
- dor opressiva no peito
- sensação de falha de um batimento do coração ou de batimentos cardíacos extra, batimento anormalmente lento do coração
- agravamento da asma
- saída de sangue de um vaso para os tecidos que o envolvem
- diminuição da tensão arterial
- fraqueza
- dor na parte de trás da boca e na garganta
- inflamação da faringe
- garganta seca
- urinar com dor e frequentemente
- dificuldade e dor ao urinar
- inflamação dos rins.

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- nível baixo do número de certas células do sangue chamadas plaquetas
- sensação de ficar sem fôlego ou de falta de ar
- inchaço das mãos e pés
- atraso do crescimento em crianças e adolescentes.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- visão turva

A utilização prolongada de corticosteroides inalados em alta dose pode causar, em casos muito raros, efeitos no corpo:

- problemas com a função das suas glândulas suprarrenais (supressão suprarrenal)
- diminuição da densidade mineral óssea (diminuição da espessura dos ossos)
- turvação do cristalino (catarata).

Trydonis não contém um corticosteroide inalado em dose alta, no entanto, o seu médico pode querer medir periodicamente os níveis de cortisol no seu sangue.

Os seguintes efeitos indesejáveis também podem ocorrer com corticosteroides inalados de alta dose utilizados durante um período prolongado, mas presentemente a frequência não é conhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- depressão
- sensação de inquietação, nervosismo, demasiada excitação ou irritabilidade.

Existe uma maior probabilidade que estes acontecimentos ocorram em crianças.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trydonis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não congelar.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C.

Não perfurar o recipiente pressurizado.

Antes da dispensa:

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Após a dispensa (receber este medicamento do seu farmacêutico):

Recipiente pressurizado de 120 (de uma embalagem unitária ou múltipla) e 180 atuações: Conserve o inalador a uma temperatura inferior a 25°C durante um máximo de 4 meses.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trydonis

As substâncias ativas são o dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e glicopirrónio.

Cada dose libertada (a dose que sai pelo aplicador bucal) contém 87 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio (na forma de 11 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Cada dose calibrada (a dose que sai pela válvula) contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio (na forma de 12,5 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Os outros componentes são: etanol anidro (ver secção 2), ácido clorídrico; propulsor: norflurano.

Este medicamento contém gases fluorados com efeito de estufa.
Cada inalador de 120 atuações contém 10,37 g de norflurano (HFC-134a) que corresponde a 0,015 toneladas de equivalente de CO₂ (potencial de aquecimento global PAG = 1430).
Cada inalador de 180 atuações contém 14,259 g de norflurano (HFC-134a) que corresponde a 0,02 toneladas de equivalente de CO₂ (potencial de aquecimento global PAG = 1430).

Qual o aspeto de Trydonis e conteúdo da embalagem

Trydonis é uma solução pressurizada para inalação.

Trydonis é apresentado num recipiente pressurizado (revestido por alumínio), com válvula doseadora. O recipiente pressurizado é inserido num inalador de plástico. Este incorpora um aplicador bucal com uma cápsula de fecho de proteção de plástico, e com um contador de doses (recipientes com 120 inalações) ou com um indicador de doses (recipientes com 180 inalações).

Cada embalagem contém um recipiente pressurizado que fornece 120 inalações ou 180 inalações. Além disso, existem embalagens múltiplas que contêm 240 inalações (2 recipientes pressurizados com 120 inalações cada) ou 360 inalações (3 recipientes pressurizados com 120 inalações cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 50164 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Trydonis 88 microgramas/5 microgramas/9 microgramas pó para inalação dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Trydonis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Trydonis
3. Como utilizar Trydonis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Trydonis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Trydonis e para que é utilizado

Trydonis é um medicamento para ajudar a respirar que contém as três substâncias ativas:

- dipropionato de beclometasona,
- fumarato de formoterol di-hidratado e
- glicopirrónio.

O dipropionato de beclometasona pertence a um grupo de medicamentos chamados corticosteroides, os quais atuam de modo a reduzir o inchaço e a irritação nos seus pulmões.

O formoterol e o glicopirrónio são medicamentos chamados broncodilatadores de ação prolongada. Atuam de modos diferentes para relaxar os músculos nas suas vias respiratórias, ajudando a abrir mais as vias respiratórias e permitindo-lhe respirar mais facilmente.

O tratamento regular com estas três substâncias ativas ajuda a aliviar e prevenir os sintomas como falta de ar, pieira e tosse em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Trydonis pode reduzir as exacerbações (surtos) dos sintomas de DPOC. A DPOC é uma doença grave, de longa duração, na qual as vias respiratórias ficam bloqueadas e os sacos de ar nos pulmões ficam danificados, levando a dificuldade ao respirar.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Trydonis

Não utilize Trydonis

Se tem alergia ao dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e/ou glicopirrónio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Trydonis é utilizado como tratamento de manutenção da sua doença pulmonar obstrutiva. Não utilize este medicamento para tratar uma crise súbita de falta de ar ou de pieira.

Se a sua respiração piorar

Se desenvolver um agravamento da falta de ar ou da pieira (respiração com um som sibilante) logo após inalar o seu medicamento, pare de utilizar o inalador de Trydonis e utilize de imediato o seu inalador de “alívio” de ação rápida. Deve contactar imediatamente o seu médico. O seu médico avaliará os seus sintomas e, se necessário, pode iniciar um tratamento diferente. Ver também a secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Se a sua doença pulmonar piorar

Se os seus sintomas piorarem ou se forem difíceis de controlar (por exemplo, se estiver a utilizar com mais frequência um inalador de “alívio” separado) ou se o seu inalador de “alívio” não melhorar os seus sintomas, consulte imediatamente o seu médico. A sua doença pulmonar pode estar a piorar e o seu médico pode ter necessidade de lhe receitar um tratamento diferente.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Trydonis:

- se tem quaisquer problemas de coração, como angina (dor no coração, dor no peito), um ataque recente de coração (enfarte do miocárdio), insuficiência cardíaca, aperto das artérias do seu coração (doença coronária cardíaca), doença das suas válvulas cardíacas ou quaisquer outras anomalias do seu coração, ou se tem uma doença conhecida por miocardiopatia hipertrófica obstrutiva (também conhecida por MCHO, uma doença na qual o músculo do coração é anormal).
- se tem perturbações do ritmo do seu coração como uma frequência cardíaca irregular, uma pulsação rápida ou palpitações, ou se foi informado que o traçado do seu coração (ECG) é anormal.
- se tem um aperto das artérias (também conhecido por arteriosclerose), se tem tensão arterial alta ou se tem um aneurisma (uma dilatação anormal da parede de um vaso sanguíneo).
- se tem uma glândula tiroide muito ativa.
- se tem níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia). A associação de Trydonis com outros medicamentos para os pulmões ou medicamentos tais como diuréticos (medicamentos que fazem com que o corpo perca água para tratar uma doença do coração ou a tensão arterial alta) pode causar uma queda brusca do nível de potássio no sangue. Portanto, o seu médico pode querer medir periodicamente os níveis de potássio no seu sangue.
- se tem qualquer doença do fígado ou rins.
- se tem diabetes. Doses elevadas de formoterol podem aumentar o seu nível de glucose no sangue e, portanto, poderá ser necessário efetuar mais algumas análises ao sangue para verificar o açúcar no seu sangue quando começar a utilizar este medicamento e, periodicamente, durante o tratamento.
- se tem um tumor da glândula suprarrenal (conhecido por feocromocitoma).
- se lhe vai ser administrado um anestésico. Dependendo do tipo de anestésico, pode ser necessário parar de utilizar Trydonis pelo menos 12 horas antes da anestesia.
- se está a ser tratado, ou se já tiver sido tratado para a tuberculose (TB) ou se tem uma infeção no peito.
- se tem um problema nos olhos chamado glaucoma de ângulo fechado.

- se tem dificuldade em urinar.
- se tem uma infecção na boca ou na garganta.

Se qualquer uma das situações acima se aplicar a si, informe sempre o seu médico antes de utilizar Trydonis.

Se tem ou já teve problemas médicos ou quaisquer alergias ou se tiver dúvidas se pode utilizar Trydonis, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar o inalador.

Se já estiver a utilizar Trydonis

Se estiver a utilizar Trydonis ou doses elevadas de outros corticosteroides inalados durante períodos prolongados e estiver numa situação de stress (por exemplo, ser levado para um hospital após um acidente, ter uma lesão grave ou antes de uma operação), pode ter necessidade de receber mais deste medicamento. Numa situação como esta, o seu médico pode ter de aumentar a sua dose de corticosteroides para lidar com o stress e pode ter de os prescrever na forma de comprimidos ou injeções.

Contacte o seu médico se apresentar visão turva ou outras perturbações visuais.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Trydonis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos semelhantes a Trydonis utilizados para tratar a sua doença pulmonar.

Alguns medicamentos podem potenciar os efeitos de Trydonis e o seu médico poderá querer monitorizá-lo cuidadosamente se estiver a tomar estes medicamentos (incluindo alguns medicamentos utilizados para tratar as infeções por VIH: ritonavir, cobicistato).

Não utilize este medicamento com um medicamento bloqueador beta (utilizado para tratar certos problemas de coração tais como a angina ou para baixar a tensão arterial) a menos que o seu médico tenha escolhido um bloqueador beta que não afeta a sua respiração. Os bloqueadores beta (incluindo os bloqueadores beta em gotas para os olhos) podem reduzir os efeitos do formoterol ou podem fazer com que não tenha qualquer ação. Por outro lado, a utilização de outros medicamentos agonistas dos recetores beta₂ (que atuam da mesma maneira que o formoterol) pode aumentar os efeitos do formoterol.

Utilização de Trydonis juntamente com:

- medicamentos para tratar
 - ritmos anormais do coração (quinidina, disopiramida, procainamida),
 - reações alérgicas (anti-histamínicos),
 - sintomas de depressão ou perturbações mentais como os inibidores da monoamina oxidase (por exemplo, fenelzina e isocarboxazida), antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina e imipramina), as fenotiazinas
 podem causar algumas alterações no eletrocardiograma (ECG, traçado do coração). Podem também aumentar o risco de perturbações do ritmo cardíaco (arritmias ventriculares).
- medicamentos para tratar a doença de Parkinson (levodopa), para tratar uma glândula tiroide hipoativa (levotiroxina), medicamentos que contenham oxitocina (que causa contrações uterinas) e álcool que podem aumentar a possibilidade de ocorrerem efeitos indesejáveis com o formoterol no coração.

- inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), incluindo medicamentos com propriedades semelhantes como a furazolidona e a procarbazina, utilizados para tratar perturbações mentais, podem causar o aumento da tensão arterial.
- medicamentos para tratar uma doença cardíaca (digoxina) podem causar uma diminuição do seu nível de potássio no sangue. Esta diminuição pode aumentar a probabilidade de ritmos anormais do coração.
- outros medicamentos utilizados para tratar a doença pulmonar obstrutiva (teofilina, aminofilina ou corticosteroides) e os diuréticos podem também causar uma diminuição do seu nível de potássio.
- alguns anestésicos podem aumentar o risco de ritmos anormais do coração.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Só deve utilizar Trydonis durante a gravidez se for aconselhada a fazê-lo pelo seu médico. É preferível evitar a utilização de Trydonis durante o parto devido aos efeitos inibidores do formoterol nas contrações uterinas.

Não deve utilizar Trydonis durante a amamentação. Você e o seu médico têm de tomar uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Trydonis tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Trydonis tenha efeitos sobre a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Trydonis contém lactose

A lactose contém pequenas quantidades de proteínas do leite, o que poderá causar reações alérgicas.

3. Como utilizar Trydonis

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de duas inalações de manhã e duas inalações à noite.

Se sentir que o medicamento não é muito eficaz, informe o seu médico.

Se utilizou antes um inalador diferente contendo dipropionato de beclometasona, consulte o seu médico, visto que a dose eficaz de dipropionato de beclometasona em Trydonis para o tratamento da sua doença pulmonar obstrutiva pode ser menor do que a de alguns outros inaladores.

Via de administração

Trydonis é para utilização por via inalatória.

Deve inalar o medicamento através da boca e isto levará o medicamento diretamente para os seus pulmões.

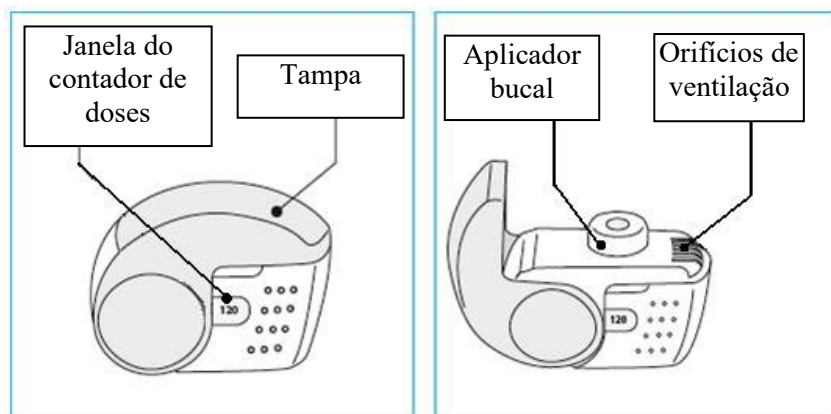
Instruções de utilização

Para informação sobre o conteúdo da embalagem, ver secção 6.

Se o conteúdo da embalagem não for igual ao descrito na secção 6, devolva o seu inalador à pessoa que o forneceu e obtenha um novo.

- **Não** remova o inalador da bolsa se não pretende utilizá-lo imediatamente.
- Utilize o inalador apenas conforme indicado.
- Mantenha a tampa fechada até ter de tomar uma dose do inalador.
- Se não estiver a utilizar o inalador, mantenha-o num local limpo e seco.
- **Não** tente desmontar o seu inalador por qualquer razão.

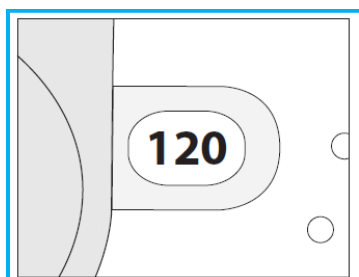
A. Características principais do seu inalador



Tomar uma dose do seu inalador requer três passos: abrir, inalar, fechar.

B. Antes de utilizar um inalador novo

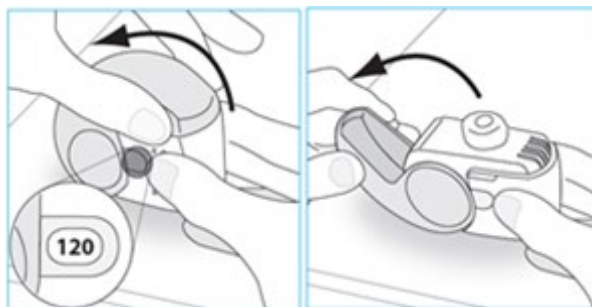
- 1. Abra a bolsa e retire o seu inalador.**
 - **Não** utilize o seu inalador se a bolsa não estiver selada ou se estiver danificada – devolva-o ao farmacêutico que o forneceu e obtenha um novo.
 - Utilize o rótulo na caixa para anotar a data em que abriu a bolsa.
- 2. Inspeccione o seu inalador.**
 - Se o seu inalador parecer estar partido ou danificado, devolva-o ao farmacêutico que o forneceu e obtenha um novo.
- 3. Verifique a janela do contador de doses. Se o seu inalador for novo verá “120” na janela do contador de doses.**
 - **Não** utilize um inalador novo se o número indicado for inferior a “120” – devolva-o ao farmacêutico que o forneceu e obtenha um novo.



C. Como utilizar o seu inalador

C.1. Abrir

1. **Segure o seu inalador com firmeza na vertical.**
2. **Verifique o número de doses restantes: qualquer número entre “1” e “120” indica que existem doses restantes.**
 - Se a janela do contador de doses indicar “0”, não existem doses restantes – elimine o inalador e obtenha um novo.
3. **Abra totalmente a tampa.**

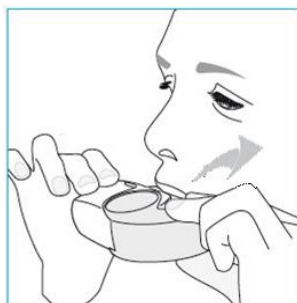


4. **Antes de inalar, expire o mais possível sem causar desconforto.**
 - Não expire através do inalador.

C.2 Inalar

Sempre que possível, fique em pé ou sente-se numa posição direita durante a inalação.

1. **Levante o inalador, leve-o à boca e coloque os lábios à volta do aplicador bucal.**
 - Não cubra os orifícios de ventilação ao segurar o inalador.
 - Não inspire através dos orifícios de ventilação.
2. **Inspire profundamente e com força através da boca.**
 - Pode sentir um sabor ao tomar a sua dose.
 - Pode ouvir ou sentir um estalido ao tomar a sua dose.
 - Não inspire através do nariz
 - Não retire o seu inalador dos lábios durante a inalação.

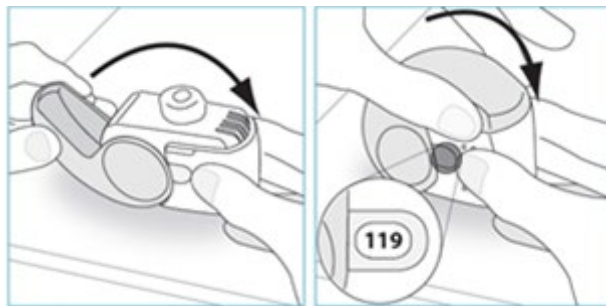


3. **Retire o inalador da boca.**
4. **Sustenha a respiração durante 5 a 10 segundos ou enquanto for confortável.**
5. **Expire lentamente.**
 - Não expire através do inalador.

- Se não tem a certeza de que está a receber a sua dose corretamente, contacte o seu farmacêutico ou médico.

C.3. Fechar

1. Volte a colocar o inalador na vertical e feche totalmente a tampa.
2. Verifique se o contador de doses desceu um número.



- Se não tem a certeza de que o contador de doses desceu um número após a inalação, aguarde até à dose seguinte programada e tome-a normalmente. Não tome uma dose a dobrar.
3. Se tiver de tomar outra dose, repita os passos C.1 a C.3.

D. Limpeza

- Normalmente, não é necessário limpar o inalador.
- Se necessário, pode limpar o inalador após a utilização com um pano seco ou um lenço de papel.
 - Não limpe o inalador com água ou outros líquidos. Mantenha-o seco.

Se utilizar mais Trydonis do que deveria

É importante que tome a sua dose como aconselhado pelo seu médico. Não exceda a dose prescrita sem falar com o seu médico.

Se utilizar mais Trydonis do que deveria, poderão ocorrer efeitos indesejáveis como os que estão descritos na secção 4.

Informe o seu médico se tiver utilizado mais Trydonis do que deveria e se tiver qualquer um destes sintomas. O seu médico poderá querer efetuar algumas análises ao sangue.

Caso se tenha esquecido de utilizar Trydonis

Utilize-o assim que se lembrar. Se estiver quase na altura da sua dose seguinte, não tome a dose de que se esqueceu, e tome a dose seguinte na altura correta. Não duplique a dose.

Se parar de utilizar Trydonis

É importante que utilize Trydonis todos os dias. Não pare de tomar Trydonis nem diminua a dose, mesmo que se sinta melhor ou não tenha sintomas. Se quiser fazê-lo, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Existe um risco de agravamento da falta de ar e da pieira imediatamente depois de utilizar Trydonis, e este agravamento é conhecido por broncospasmo paradoxal (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas). Se isto ocorrer, deve parar de utilizar Trydonis e utilize de imediato o seu inalador de “alívio” de ação rápida para tratar a falta de ar e a pieira. Deve contactar imediatamente o seu médico.

Informe imediatamente o seu médico

- se tiver quaisquer reações alérgicas como alergias da pele, urticária, comichão na pele, erupção na pele (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas), vermelhidão da pele, inchaço da pele ou das membranas mucosas, especialmente dos olhos, face, lábios e garganta (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).
- se tiver dor ou desconforto nos olhos, turvação temporária da visão, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos. Estes podem ser sinais de um ataque agudo de glaucoma de ângulo fechado (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas).

Informe o seu médico se tiver qualquer dos seguintes enquanto estiver a utilizar Trydonis, dado que podem ser sintomas de uma infeção pulmonar (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- febre ou arrepios
- aumento da produção de secreções, alteração da cor das secreções
- aumento da tosse ou aumento da dificuldade respiratória.

Os **efeitos indesejáveis possíveis** são indicados a seguir de acordo com a sua frequência.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- dores de garganta
- corrimento ou congestão nasal e espirros
- infeções por fungos da boca. Lavar a boca ou gargarejar com água e escovar os dentes imediatamente após a inalação pode ajudar a evitar estes efeitos indesejáveis
- rouquidão
- dores de cabeça
- infeção das vias urinárias.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- | | |
|---|--|
| • gripe | • irritação da garganta |
| • inflamação dos seios nasais | • sangrar do nariz |
| • comichão ou corrimento do nariz, ou nariz tapado | • vermelhidão da faringe |
| • infeções por fungos da garganta ou do tubo que liga a boca ao estômago | • boca seca |
| • infeções por fungos da vagina | • diarreia |
| • agitação | • dificuldade em engolir |
| • tremores | • enjoo |
| • tonturas | • mal-estar no estômago |
| • sentido do paladar anormal ou reduzido | • desconforto no estômago depois das refeições |
| • dormência | • sensação de ardor nos lábios |
| • inflamação do ouvido | • cárie nos dentes |
| • batimento irregular do coração | • erupção na pele, urticária, comichão na pele |
| • alterações no eletrocardiograma (traçado do coração) | • inflamação da membrana mucosa da boca com ou sem úlceras |
| • batimento anormalmente rápido do coração e perturbações do ritmo do coração | • aumento da transpiração |
| | • câibras musculares e dor nos músculos |

- palpitações (sensação de batimento anormal do coração)
- vermelhidão da face
- aumento do fluxo de sangue em alguns tecidos do corpo
- ataque de asma
- tosse e tosse produtiva
- dor nos braços ou pernas
- dor nos músculos, ossos ou articulações do peito
- cansaço
- aumento da tensão arterial
- diminuição do nível de alguns constituintes do seu sangue: de certos glóbulos brancos chamados granulócitos, de potássio ou de cortisol
- aumento do nível de alguns constituintes no seu sangue: glucose, proteína C reativa, número de plaquetas, insulina, ácido gordo livre ou cetonas.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- infeções por fungos no peito
- diminuição do apetite
- perturbações do sono (dormir muito pouco ou durante muito tempo)
- dor opressiva no peito
- sensação de falha de um batimento do coração ou de batimentos cardíacos extra, batimento anormalmente lento do coração
- agravamento da asma
- saída de sangue de um vaso para os tecidos que o envolvem
- diminuição da tensão arterial
- fraqueza
- dor na parte de trás da boca e na garganta
- inflamação da faringe
- garganta seca
- urinar com dor e frequentemente
- dificuldade e dor ao urinar
- inflamação dos rins.

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- nível baixo do número de certas células do sangue chamadas plaquetas
- sensação de ficar sem fôlego ou de falta de ar
- inchaço das mãos e pés
- atraso do crescimento em crianças e adolescentes.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- visão turva

A utilização prolongada de corticosteroides inalados em alta dose pode causar, em casos muito raros, efeitos no corpo:

- problemas com a função das suas glândulas suprarrenais (supressão suprarrenal)
- diminuição da densidade mineral óssea (diminuição da espessura dos ossos)
- turvação do cristalino (catarata).

Trydonis não contém um corticosteroide inalado em dose alta, no entanto, o seu médico pode querer medir periodicamente os níveis de cortisol no seu sangue.

Os seguintes efeitos indesejáveis também podem ocorrer com corticosteroides inalados de alta dose utilizados durante um período prolongado, mas presentemente a frequência não é conhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- depressão
- sensação de inquietação, nervosismo, demasiada excitação ou irritabilidade.

Existe uma maior probabilidade que estes acontecimentos ocorram em crianças.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Trydonis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Manter o inalador na embalagem de origem para proteger da humidade e remover da bolsa apenas imediatamente antes da primeira utilização.

Após a primeira abertura da bolsa, o medicamento deve ser utilizado no prazo de 6 semanas e conservado num local seco. Utilize o rótulo adesivo na embalagem exterior para anotar a data de abertura da bolsa e cole-o na parte de baixo do inalador.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Trydonis

As substâncias ativas são o dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol di-hidratado e glicopirrónio.

Cada dose libertada (a dose que sai pelo aplicador bucal) contém 88 microgramas de dipropionato de beclometasona, 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 9 microgramas de glicopirrónio (na forma de 11 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Cada dose calibrada contém 100 microgramas de dipropionato de beclometasona, 6 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado e 10 microgramas de glicopirrónio (na forma de 12,5 microgramas de brometo de glicopirrónio).

Os outros componentes são: lactose mono-hidratada (ver secção 2) e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Trydonis e conteúdo da embalagem

Trydonis é um pó para inalação branco a quase branco.

É fornecido num inalador de plástico branco chamado NEXThaler com uma tampa de aplicador bucal cinzenta e um contador de inalações.

Cada inalador é embalado numa bolsa protetora selada.

Trydonis está disponível em embalagens contendo um inalador, e em embalagens múltiplas que contêm dois ou três inaladores com 120 inalações cada (120, 240 ou 360 inalações).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

Fabricante

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

Chiesi SAS

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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 50164 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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.