

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trydonis 87 micrograme/5 micrograme/9 micrograme soluție de inhalat presurizată

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiróniu 9 micrograme (sub formă de bromură de glicopiróniu 11 micrograme).

Fiecare doză măsurată (doza eliberată prin valvă) conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiróniu 10 micrograme (sub formă de bromură de glicopiróniu 12,5 micrograme).

### Excipient cu efect cunoscut

Trydonis conține 8,856 mg de alcool etilic (etanol) per doză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat presurizată (inhalant presurizat)

Soluție lichidă incoloră până la gălbuie.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu ajutorul unei asocieri între un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu acțiune de lungă durată sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu acțiune de lungă durată și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (pentru efectele asupra controlului simptomelor și prevenirea exacerbării vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de două inhalări, de două ori pe zi.

Doza maximă este de două inhalări, de două ori pe zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste).

##### Insuficiență renală

Trydonis poate fi utilizat în doza recomandată la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG]  $\geq 50$  și  $< 80$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) până la moderată (RFG  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>). Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG  $< 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) sau boală renală în stadiu terminal (RFG  $< 15$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) care necesită dializă, în special dacă este

asociată cu o reducere semnificativă a greutateii corporale, trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Nu există date relevante privind utilizarea Trydonis la pacienți cu insuficiență hepatică severă (care se încadrează în clasa C Child-Pugh), iar medicamentul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Trydonis nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

#### Mod de administrare

Pentru administrare prin inhalare.

Pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentului, pacientului trebuie să i se arate cum să utilizeze corect inhalatorul, de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății, care, de asemenea, trebuie să verifice periodic cât de adecvată este tehnica de inhalare utilizată de pacient (vezi „Instrucțiuni de utilizare” de mai jos). Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție prospectul și să urmeze instrucțiunile de utilizare, așa cum sunt detaliate în prospect.

Acest medicament este prevăzut cu un contor al dozelor sau un indicator al dozelor pe partea din spate a inhalatorului, care arată câte doze au mai rămas. Pentru flacoanele presurizate cu 60 și 120 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe flacon se eliberează un puf de soluție, iar contorul scade o unitate. Pentru flaconul presurizat cu 180 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe flaconul presurizat se eliberează un puf de soluție, iar indicatorul se rotește puțin; numărul de pufuri rămas este afișat în intervale de 20.

Pacientul trebuie sfătuit să nu scape inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de contor.

#### Instrucțiuni de utilizare

##### *Amorsarea inhalatorului*

Înainte de utilizarea inhalatorului pentru prima dată, pacientul trebuie să efectueze o activare în aer, pentru a se asigura că inhalatorul acționează adecvat (amorsare). Înainte de amorsarea flacoanelor presurizate cu 60, 120 sau 180 doze, contorul/indicatorul trebuie să indice 61, 121 sau respectiv 180. După amorsare, contorul/indicatorul trebuie să indice 60, 120 sau 180.

##### *Utilizarea inhalatorului*

Pacientul trebuie să stea în picioare sau așezat, atunci când inhalează din inhalator. Trebuie urmați pașii de mai jos.

**IMPORTANT:** pașii de la 2 la 5 nu trebuie efectuați prea rapid:

1. Pacientul trebuie să îndepărteze capacul de protecție de pe piesa bucală și să verifice ca aplicatorul bucal să fie curat și să nu fie acoperit de praf și murdărie sau alte corpuri străine.
2. Pacientul trebuie să expire lent și cât de profund îi este confortabil pentru a-și goli plămâni.
3. Pacientul trebuie să țină vertical inhalatorul, cu corpul acestuia în sus, și să țină aplicatorul bucal între dinți, fără a-l mușca. Apoi trebuie să plaseze buzele în jurul aplicatorului bucal, cu limba dreaptă sub acesta.
4. În același timp, pacientul trebuie să inspire lent și profund pe gură, până la umplerea plămânilor cu aer (aceasta ar trebui să dureze aproximativ 4-5 secunde). Imediat după începerea inspirării, pacientul trebuie să apese ferm pe partea de sus a flaconului presurizat, pentru a elibera un puf.
5. Pacientul trebuie să își țină apoi respirația cât timp este confortabil posibil, iar apoi să îndepărteze inhalatorul de la gură și să expire lent. Pacientul trebuie să nu expire în inhalator.
6. Pacientul trebuie să verifice apoi contorul dozelor sau indicatorul dozelor pentru a se asigura că acesta s-a deplasat în consecință.

Pentru a inhala al doilea puf, pacientul trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală timp de aproximativ 30 secunde și să repete pașii de la 2 la 6.

Dacă după inhalare apar vapori, fie din inhalator, fie din părțile laterale ale gurii, procedura trebuie repetată de la pasul 2.

După utilizare, pacientul trebuie să închidă inhalatorul cu capacul de protecție al aplicatorului bucal și să verifice contorul dozelor sau indicatorul dozelor.

După inhalare, pacientul trebuie să își clătească gura sau să facă gargară cu apă fără a o înghiți sau să se spele pe dinți (vezi și pct. 4.4).

#### *Când trebuie obținut un nou inhalator*

Pacientul trebuie sfătuit să obțină un nou inhalator atunci când contorul sau indicatorul dozelor arată numărul 20. Acesta trebuie să înceteze utilizarea inhalatorului atunci când contorul sau indicatorul arată 0, deoarece pufurile rămase în dispozitiv pot să nu fie suficiente pentru o activare completă.

#### *Instrucțiuni suplimentare pentru grupe specifice de pacienți*

Pentru pacienții cu slăbiciune la nivelul mâinilor poate fi mai ușor să țină inhalatorul cu ambele mâini. Prin urmare, degetele arătătoare trebuie plasate în partea de sus a flaconului presurizat, iar degetele mari la baza inhalatorului.

Pacienții care consideră că este dificilă sincronizarea activării aerosolilor cu inspirul pot utiliza dispozitivul *tip spacer* AeroChamber Plus, curățat în mod adecvat, după cum se descrie în prospectul relevant. Aceștia trebuie sfătuiți de medicul lor sau de farmacist cu privire la utilizarea și îngrijirea adecvată a inhalatorului și a dispozitivului *tip spacer*, iar tehnica acestora trebuie verificată pentru a se asigura eliberarea optimă a substanței active inhalate în plămâni. Acest lucru poate fi obținut de către pacienți, în cazul utilizării AeroChamber Plus, printr-o inspirație continuă lentă și profundă prin distanțier, fără întârziere între activare și inhalare. Alternativ, pacienții pot pur și simplu să inspire și să expire (pe gură) după activare, conform instrucțiunilor din prospectul dispozitivului *tip spacer*, pentru a-și administra medicamentul (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Curățare*

Pentru curățarea regulată a inhalatorului, pacienții trebuie să îndepărteze săptămânal capacul fără filet de pe aplicatorul bucal și să ștergă exteriorul și interiorul aplicatorului bucal cu o lavetă uscată. Pacienții nu trebuie să scoată flaconul presurizat din mecanismul de activare și nu trebuie să utilizeze apă sau alte lichide pentru a curăța aplicatorul bucal.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Nu se utilizează pentru episoade acute

Acest medicament nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm sau pentru tratamentul unei exacerbări acute a bolii (și anume ca terapie de urgență).

#### Hipersensibilitate

După administrare s-au raportat reacții de hipersensibilitate imediată. Dacă apar semne care sugerează reacții alergice, în special angioedem (incluzând dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupție cutanată tranzitorie, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită o terapie alternativă.

## Bronhospasm paradoxal

După administrarea dozei poate apărea bronhospasmul paradoxal, cu o accentuare imediată a wheezing-ului și dispneei. Acestea trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu administrare inhalatorie, cu acțiune rapidă (de ameliorare). Tratamentul trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat și trebuie instituită o terapie alternativă, dacă este necesară.

## Agravare a bolii

Se recomandă ca tratamentul să nu fie oprit brusc. Dacă pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, aceștia trebuie să continue tratamentul, însă trebuie solicitată asistență medicală. Utilizarea mai frecventă a bronhodilatatoarelor cu efect de ameliorare indică o agravare a afecțiunii de fond și impune o reevaluare a terapiei. Deteriorarea bruscă sau progresivă a simptomelor prezintă potențial letal, iar pacientului trebuie să i se efectueze o evaluare medicală urgentă.

## Efecte cardiovasculare

Din cauza prezenței unui beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și a unui antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune, Trydonis trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmii (bătăi accelerate și/sau neregulate ale inimii, inclusiv fibrilație atrială), stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, boală cardiacă severă (în special infarct miocardic acut, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă congestivă), boli vasculare obliterante (în special arterioscleroză), hipertensiune arterială și anevrism. De asemenea, trebuie manifestată prudență la tratarea pacienților cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QTc (QTc > 450 milisecunde pentru bărbați sau > 470 milisecunde pentru femei), fie congenitală, fie indusă de medicamente. Pacienții diagnosticați cu afecțiunile cardiovasculare descrise au fost excluși din studiile clinice efectuate cu Trydonis.

Dacă este planificată anestezie cu anestezice halogenate, trebuie să se asigure faptul că nu se administrează Trydonis cu cel puțin 12 ore înainte de începerea anesteziei, deoarece există riscul de aritmii cardiace.

De asemenea, sunt necesare măsuri de precauție în cazul tratării pacienților cu tireotxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

## Pneumonie la pacienții cu BPOC

La pacienții cu BPOC cărora li se administrează corticosteroizi cu utilizare inhalatorie s-a observat o incidență crescută a pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare. Există unele dovezi ale prezenței unui risc crescut de pneumonie în cazul creșterii dozei de corticosteroizi, însă acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în toate studiile.

Nu există dovezi clinice concludente privind diferențele în cadrul aceleiași clase de medicamente care conțin corticosteroizi cu administrare inhalatorie cu privire la magnitudinea riscului de pneumonie.

Medicii trebuie să supravegheze posibila apariție a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții se suprapun simptomelor de exacerbări ale BPOC.

Factorii de risc de pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

## Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Pot apărea efecte sistemice la utilizarea oricărui corticosteroid cu administrare inhalatorie, în special în doze mari, prescris pentru perioade lungi. Doza zilnică de Trydonis corespunde unei doze medii de corticosteroid cu administrare inhalatorie; mai mult, aceste efecte au o probabilitate mai scăzută de apariție decât în cazul corticosteroizilor cu administrare orală. Efectele sistemice posibile includ:

sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie suprarenală, retard de creștere, scădere a densității minerale osoase și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale care includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii). Prin urmare, este important ca pacientul să fie evaluat în mod regulat.

Trydonis trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau silențioasă și la pacienții cu infecții fungice și virale ale căilor respiratorii.

#### Hipokaliemie

Ca urmare a terapiei cu beta2-agoniști poate apărea hipokaliemie potențial gravă. Aceasta are potențialul de a produce efecte adverse cardiovasculare. Se recomandă măsuri de precauție speciale la pacienții cu boală severă, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. De asemenea, hipokaliemia poate fi potențată de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, cum sunt derivații de xantină, corticosteroizii și diureticele (vezi pct. 4.5).

De asemenea, se recomandă precauție la utilizarea unui număr de bronhodilatatoare cu efect de ameliorare. În astfel de situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului.

#### Hiperглиemie

Administrarea inhalatorie a formoterolului poate provoca o creștere a valorilor glicemiei. Prin urmare, în timpul tratamentului trebuie monitorizată glicemia, cu respectarea liniilor directe consacrate la pacienții cu diabet zaharat.

#### Efect anticolinergic

Glicopironiul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust, hiperplazie de prostată sau retenție urinară. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele glaucomului acut cu unghi îngust și trebuie instruiți să oprească utilizarea Trydonis și să contacteze imediat medicul, în cazul apariției vreunui astfel de semn sau simptom.

În plus, din cauza efectului anticolinergic al glicopironiului, administrarea pe termen lung concomitent cu alte medicamente care conțin anticolinergice nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### Pacienți cu insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă, incluzându-i pe cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, în special dacă este asociată cu o reducere semnificativă a greutatei corporale, Trydonis trebuie utilizat numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse potențiale.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Trydonis trebuie utilizat numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse potențiale.

#### Prevenirea infecțiilor orofaringiene

În vederea reducerii riscului de infecții candidozice orofaringiene, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească gura sau să facă gargară cu apă fără a o înghiți sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei prescrise.

#### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include

cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

#### Conținut de alcool etilic (etanol)

Acest medicament conține alcool etilic (etanol) 8,856 mg per doză, echivalent cu 17,712 mg per administrarea a două doze. Există posibilitatea teoretică de interacțiune la pacienții cu sensibilitate deosebită tratați cu disulfiram sau metronidazol.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Interacțiuni farmacocinetice

Având în vedere că glicopironiul se elimină în principal pe cale renală, pot apărea interacțiuni cu medicamentele care influențează mecanismele excreției renale (vezi pct. 5.2). Efectul inhibării transportorilor cationilor organici (cu utilizarea de cimetidină ca inhibitor, cu rol de explorare a efectului asupra transportorilor OCT2 și MATE1) la nivelul rinichilor, cu privire la dispoziția glicopironiului administrat inhalator, a evidențiat o creștere limitată a expunerii sistemice totale la acesta ( $ASC_{0-t}$ ) cu 16% și o scădere ușoară a clearance-ului renal cu 20%, din cauza administrării concomitente cu cimetidina.

Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea prin intermediul CYP3A, în comparație cu alți corticosteroizi și, în general, este puțin probabil să apară interacțiuni medicamentoase; totuși, nu poate fi exclusă posibilitatea apariției efectelor sistemice, odată cu administrarea concomitentă a unor inhibitori puternici ai CYP3A (cum sunt ritonavir, cobicistat) și, prin urmare, se recomandă precauție și monitorizare adecvată în cazul utilizării concomitente a unor astfel de medicamente.

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### Asociate formoterolului

La pacienții tratați cu formoterol cu administrare inhalatorie trebuie evitată utilizarea concomitentă a beta-blocanților non-cardioselective (inclusiv a picăturilor oftalmice). Dacă acestea se administrează concomitent din motive de mare necesitate, efectul formoterolului va fi redus sau anulat.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice poate avea efecte potențial cumulative; prin urmare, este necesară precauție la prescrierea altor medicamente beta-adrenergice concomitent cu formoterol.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, antihistaminice, inhibitori ai monoamin-oxidazei, antidepressiv triciclic și fenotiazine poate determina prelungirea intervalului QT și creșterea riscului de aritmii ventriculare. În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul pot afecta toleranța cardiacă față de beta2-simpatomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoamin-oxidazei, incluzând medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidonul și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții cărora li se administrează concomitent anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Tratamentul concomitent cu derivați de xantină, corticosteroizi sau diuretice poate potența efectul hipokaliemic posibil al beta2-agoniștilor (vezi pct. 4.4). Hipokaliemia poate determina creșterea predispoziției la aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitalice.

##### Asociate glicopironiului

Administrarea concomitentă pe termen lung a Trydonis cu alte medicamente care conțin anticolinergice nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu există experiență sau dovezi ale vreunor probleme de siguranță în ceea ce privește utilizarea gazului comprimat norfluran (HFA134a) în timpul sarcinii sau alăptării la om. Totuși, studiile privind efectul HFA134a asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrio-fetale la animale nu au evidențiat niciun efect advers relevant din punct de vedere clinic.

##### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Trydonis la femeile gravide sau sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se cunoaște faptul că glucocorticoizii provoacă efecte în faza incipientă de gestație, iar beta2-simpaticomimeticele, cum este formoterolul, au efecte tocolitice. Prin urmare, ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Trydonis în timpul sarcinii și travaliului.

Trydonis trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul preconizat pentru pacientă depășește riscul potențial pentru făt. Sugarii și nou-născuții mamelor cărora li se administrează doze substanțiale trebuie ținute sub observație în ceea ce privește supresia suprarenaliană.

##### Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Trydonis în timpul alăptării la om.

Corticosteroizii se excretă în laptele uman. Se presupune, în mod rezonabil, că dipropionatul de beclometazonă și metaboliții acestuia se excretă, de asemenea, în laptele uman.

Nu se cunoaște dacă formoterolul sau glicopironiul (inclusiv metaboliții acestora) se excretă în laptele uman, însă aceștia au fost detectați în laptele animalelor care alăptează. Anticolinergicele, cum este glicopironiul, pot suprima lactația.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Trydonis, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu Trydonis în ceea ce privește siguranța în cazul fertilității la om. Studiile la animale au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Trydonis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții cu BPOC sau astm bronșic sunt respectiv: disfonia (0,3% și 1,5%) și candidoza bucală (0,8% și 0,3%), care sunt asociate în mod normal cu corticosteroizii cu administrare inhalatorie; spasmele musculare (0,4% și 0,2%), care pot fi atribuite componentei beta2-agoniste cu durată lungă de acțiune; și xerostomia (0,4% și 0,5%), care este un efect anticolinergic tipic.

La pacienții cu astm bronșic, reacțiile adverse au tendința de a se cumula în primele 3 luni de la inițierea tratamentului și să devină mai puțin frecvente la utilizarea pe termen lung (după 6 luni de tratament).



Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu dipropionat de beclometazonă/formoterol/glicopirioniu care au apărut în timpul studiilor clinice și în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, precum și reacțiile adverse enumerate pentru componentele individuale puse pe piață, sunt prezentate mai jos, enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența</b>
Infecții și infestări	Pneumonie (la pacienții cu BPOC), faringită, candidoză bucală, infecție la nivelul tractului urinar <sup>1</sup> , rinofaringită <sup>1</sup>	Frecvente
	Gripă <sup>1</sup> , infecție fungică bucală, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană <sup>1</sup> , (oro)faringită fungică, sinuzită <sup>1</sup> , rinită <sup>1</sup> , gastroenterită <sup>1</sup> , candidoză vulvovaginală <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Infecții (fungice) ale căilor respiratorii inferioare	Rare
Tulburări hematologice și limfatic	Granulocitopenie <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, incluzând eritem, edem labial, facial, ocular și faringian	Rare
Tulburări endocrine	Supresie suprarenaliană <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
	Scădere a apetitului alimentar	Rare
Tulburări psihice	Neliniște <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie <sup>1</sup> , tulburări de somn <sup>1</sup> , anxietate, depresie <sup>1</sup> , agresivitate <sup>1</sup> , modificări comportamentale (predominant la copii) <sup>1</sup>	Cu frecvență necunoscută
	Insomnie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeli, disgeuzie <sup>1</sup> , hipoestezie <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Hipersomnie	Rare
Tulburări oculare	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom <sup>1</sup> , cataractă <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie, tahiaritmie <sup>1</sup> , palpitații	Mai puțin frecvente
	Angină pectorală (stabilă <sup>1</sup> și instabilă), extrasistole(ventriculare <sup>1</sup> și supraventriculare), ritm nodal, bradicardie sinusală	Rare
Tulburări vasculare	Hiperemie <sup>1</sup> , hiperemie facială <sup>1</sup> , hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
	Extravazare sanguină	Rare

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Criză de astm bronșic <sup>1</sup> , tuse, tuse productivă <sup>1</sup> , iritație la nivelul gâtului, epistaxis <sup>1</sup> , eritem faringian	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal <sup>1</sup> , exacerbare a astmului bronșic, durere orofaringiană, inflamație faringiană, gât uscat	Rare
	Dispnee <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree <sup>1</sup> , xerostomie, disfagie <sup>1</sup> , greață, dispepsie <sup>1</sup> , senzație de arsură la nivelul buzelor <sup>1</sup> , carii dentare <sup>1</sup> , stomatită (aftoasă)	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie <sup>1</sup> , urticarie, prurit, hiperhidroză <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Angioedem <sup>1</sup>	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgie, durere la nivelul extremităților <sup>1</sup> , durere musculo-scheletică la nivel toracic <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Întârziere a creșterii <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie, retenție urinară, nefrită <sup>1</sup>	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Astenie	Rare
	Edem periferic <sup>1</sup>	Foarte rare
Investigații diagnostice	Creștere a valorii proteinei C-reactive <sup>1</sup> , creștere a numărului de trombocite <sup>1</sup> , creștere a concentrațiilor plasmatică ale acizilor grași liberi <sup>1</sup> , creștere a insulinemiei <sup>1</sup> , creștere a concentrației plasmatică a corpurilor cetonice <sup>1</sup> , scădere a concentrațiilor de cortizol <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale <sup>1</sup> , scădere a tensiunii arteriale <sup>1</sup>	Rare
	Scădere a densității osoase <sup>1</sup>	Foarte rare

<sup>1</sup> Reacții adverse la cel puțin una dintre componentele individuale, raportate în RCP, dar care nu au fost observate ca reacții adverse în programul de dezvoltare clinică al Trydonis

Printre reacțiile adverse observate, următoarele sunt asociate în mod uzual cu:

#### *Dipropionatul de beclometazonă*

Pneumonie, infecții fungice bucale, infecții fungice ale căilor respiratorii inferioare, disfonie, iritație la nivelul gâtului, hiperglicemie, tulburări psihice, scădere a concentrațiilor de cortizol, vedere încețoșată.

#### *Formoterolul*

Hipokaliemie, hiperglicemie, tremor, palpitații, spasme musculare, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, creștere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale, fibrilație atrială, tahicardie, tahiaritmie, angină pectorală (stabilă și instabilă), extrasistole ventriculare, ritm nodal.

#### *Glicopironiul*

Glaucom, fibrilație atrială, tahicardie, palpitații, xerostomie, carii dentare, disurie, retenție urinară, infecție la nivelul tractului urinar.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Un supradozaj cu Trydonis poate produce semne și simptome din cauza acțiunilor farmacologice ale componentelor individuale, incluzându-le pe cele observate în cazul unui supradozaj cu alți beta2-agoniști sau anticolinergice și în concordanță cu efectele de clasă cunoscute ale corticosteroizilor cu administrare inhalatorie (vezi pct. 4.4). În cazul apariției supradozajului, trebuie instituit tratament de susținere pentru simptomele pacientului, precum și monitorizare adecvată, după cum este necesar.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru boli obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în asociere cu anticolinergice, inclusiv combinații triple cu corticosteroizi, codul ATC: R03AL09.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Trydonis conține dipropionat de beclometazonă, formoterol și glicopiriniu (DPB/FF/G) în forma farmaceutică de soluție, care duce la eliberarea unor aerosoli cu particule extrafine, cu o valoare medie a diametrului masei mediane aerodinamice (DMMA) de aproximativ 1,1 micrometri și eliberarea concomitentă a celor trei componente. Particulele de aerosoli Trydonis sunt în medie mult mai mici decât particulele eliberate în cazul formelor farmaceutice non-extrafine. Pentru dipropionatul de beclometazonă, acest lucru duce la un efect mai puternic, comparativ cu utilizarea de forme farmaceutice cu eliberare de particule cu dimensiune non-extrafină (doza de 100 micrograme de dipropionat de beclometazonă extrafin din Trydonis este echivalentă cu doza de 250 micrograme de dipropionat de beclometazonă dintr-o formă farmaceutică non-extrafină).

#### Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă administrat prin inhalare la dozele recomandate are o acțiune antiinflamatoare specifică corticosteroizilor la nivelul plămânilor. Corticosteroizii sunt utilizați pe scară largă pentru supresia inflamației în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii. Acțiunea acestora este mediată prin legarea de receptorii pentru corticosteroizi de la nivelul citoplasmei, ducând la creșterea transcrierii codificării genelor pentru proteinele cu rol antiinflamator.

#### Formoterol

Formoterolul este un agonist beta2-adrenergic selectiv care produce relaxarea mușchiului neted de la nivelul bronhiilor la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute după inhalare și are o durată de 12 ore, după administrarea unei singure doze.

#### Glicopiriniu

Glicopiriniu este un antagonist cu durată lungă de acțiune al receptorilor muscarinici (anticolinergic), cu afinitate crescută, cu administrare inhalatorie ca tratament bronhodilatator. Glicopiriniu acționează prin blocarea acțiunii bronhoconstrictoare a acetilcolinei asupra celulelor musculare netede de la nivelul căilor respiratorii, dilatând astfel căile respiratorii. S-a demonstrat că bromura de glicopiriniu este un antagonist al receptorilor muscarinici cu afinitate crescută, cu o selectivitate de peste 4 ori mai mare pentru receptorii M3 umani, comparativ cu receptorii M2 umani.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Programul de dezvoltare clinică de fază III pentru BPOC a fost efectuat cu DPB/FF/G 87/5/9 și a inclus două studii controlate cu comparator activ, cu durata de 52 săptămâni. Studiul TRILOGY a comparat DPB/FF/G cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol 100/6 micrograme, administrate ca două inhalări, de două ori pe zi (1368 pacienți randomizați). Studiul TRINITY a comparat DPB/FF/G cu tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalat, capsule, o

inhalare o dată pe zi; în plus, efectele au fost comparate cu combinația triplă administrată separat, reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol 100/6 micrograme (ceea ce corespunde cu o doză administrată de 84,6/5,0 micrograme), două inhalări de două ori pe zi plus tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalat, capsule, o inhalare o dată pe zi (2691 pacienți randomizați). Ambele studii au fost efectuate la pacienți cu diagnostic clinic de BPOC cu limitare severă până la foarte severă a fluxului de aer ( $VEF_1$  mai mic de 50% din cel preconizat), cu simptome evaluate la un scor la Testul de evaluare a BPOC (CAT) de 10 sau mai mare, cu cel puțin o exacerbare a BPOC în ultimul an. Două studii au inclus aproximativ 20% dintre pacienții care au utilizat dispozitivul tip *spacer* AeroChamber Plus.

În plus, au fost efectuate două studii de Fază IIIb în scopul susținerii eficacității și siguranței clinice ale DPB/FF/G. TRISTAR a fost un studiu în regim deschis, controlat activ, cu durata de 26 săptămâni, care a comparat DPB/FF/G cu o combinație extemporanee reprezentată de o combinație fixă de fluticazonă/vilanterol 92/22 micrograme pulbere de inhalat, o inhalare o dată pe zi, plus tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalat, capsulă, o inhalare o dată pe zi (1157 pacienți randomizați). TRIBUTE a fost un studiu controlat activ, cu durata de 52 săptămâni, care a comparat DPB/FF/G cu o combinație fixă de indacaterol/glicopiriniu 85/43 micrograme pulbere de inhalat, capsulă, o inhalare o dată pe zi (1532 pacienți randomizați). Ambele studii au fost efectuate la o populație de pacienți cu BPOC similară cu cele din studiile TRILOGY și TRINITY.

### *Reducerea exacerbărilor BPOC*

Comparativ cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, DPB/FF/G a redus rata exacerbărilor moderate/severe în decurs de 52 săptămâni cu 23% (rata: 0,41 față de 0,53 evenimente per pacient/an;  $p = 0,005$ ). Comparativ cu tiotropiul, DPB/FF/G a redus rata exacerbărilor moderate/severe în decurs de 52 săptămâni cu 20% (rata: 0,46 față de 0,57 evenimente per pacient/an;  $p = 0,003$ ). Comparativ cu o combinație fixă de indacaterol și glicopiriniu, DPB/FF/G a redus rata exacerbărilor moderate/severe în decurs de 52 săptămâni cu 15% (rata: 0,50 față de 0,59 evenimente per pacient/an;  $p = 0,043$ ). Comparativ cu tiotropiul, DPB/FF/G a redus de asemenea rata exacerbărilor severe (adică s-au exclus exacerbările moderate) cu 32% (rata: 0,067 față de 0,098 evenimente per pacient/an;  $p = 0,017$ ). Nu s-au observat diferențe la compararea DPB/FF/G cu combinația triplă extemporanee reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol plus tiotropiu (rata exacerbărilor moderate/severe: 0,46 față de 0,45 evenimente per pacient/an).

În plus, comparativ atât cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, cât și cu tiotropiul, DPB/FF/G a prelungit semnificativ timpul până la prima exacerbare (indice de risc 0,80 și respectiv 0,84;  $p = 0,020$  și respectiv 0,015), fără diferențe între DPB/FF/G și combinația triplă extemporanee reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol plus tiotropiu (indice de risc 1,06).

### *Efecte asupra funcției pulmonare*

#### *VEF<sub>1</sub> pre-doză*

Comparativ cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, DPB/FF/G a îmbunătățit  $VEF_1$  pre-doză cu 81 ml după 26 săptămâni de tratament și cu 63 ml după 52 săptămâni de tratament. Comparativ cu tiotropiul, DPB/FF/G a îmbunătățit  $VEF_1$  pre-doză cu 51 ml după 26 săptămâni de tratament și cu 61 ml după 52 săptămâni de tratament. Aceste îmbunătățiri au fost semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,001$ ). Comparativ cu o combinație fixă de indacaterol și glicopiriniu, DPB/FF/G a îmbunătățit  $VEF_1$  medie pre-doză cu 22 ml în decursul perioadei de tratament cu durata de 52 săptămâni ( $p = 0,018$ ). În săptămânile 26 și 52 au fost observate îmbunătățiri similare, deși ne semnificative din punct de vedere statistic.

Nu s-au observat diferențe la compararea DPB/FF/G cu combinația triplă extemporanee reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol plus tiotropiu (diferență de 3 ml a  $VEF_1$  pre-doză după 52 săptămâni de tratament).

#### *VEF<sub>1</sub> la 2 ore post-doză*

Comparativ cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, DPB/FF/G a îmbunătățit semnificativ  $VEF_1$  la 2 ore post-doză cu 117 ml după 26 săptămâni de tratament și cu

103 ml după 52 săptămâni de tratament ( $p < 0,001$ ). Acest criteriu final de evaluare a fost măsurat numai în studiul TRILOGY.

#### Capacitatea inspiratorie (CI)

Comparativ cu tiotropiul, DPB/FF/G a îmbunătățit semnificativ CI cu 39 ml ( $p = 0,025$ ) și 60 ml ( $p = 0,001$ ) după 26 și respectiv 52 săptămâni de tratament. S-au observat efecte similare la compararea Trydonis cu combinația triplă extemporanee. Acest criteriu final de evaluare a fost măsurat numai în studiul TRINITY.

#### *Rezultate privind simptomele*

DPB/FF/G a ameliorat semnificativ dispneea (măsurată pe baza Indicelui de dispnee de tranziție - TDI - scor focal) după 26 săptămâni de tratament, comparativ cu valoarea inițială (cu 1,71 unități;  $p < 0,001$ ), însă diferența ajustată a mediilor comparativ cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (0,21 unități;  $p = 0,160$ ). O analiză a pacienților la care s-a obținut un răspuns la tratament a demonstrat că s-a obținut o ameliorare semnificativă din punct de vedere clinic (scor focal mai mare sau egal cu 1) la un procent semnificativ mai mare de pacienți după 26 săptămâni de tratament cu DPB/FF/G, decât cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol (57,4% față de 51,8%;  $p = 0,027$ ). TDI a fost determinat numai în studiul TRILOGY.

De asemenea, s-a dovedit că DPB/FF/G este superior statistic în mod semnificativ față de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, față de tiotropiu și față de o combinație fixă de indacaterol și glicopiriniu, din punct de vedere al îmbunătățirii calității vieții (măsurată pe baza Chestionarului Saint George privind simptomele respiratorii - SGRQ - scorul total). Nu s-au observat diferențe la compararea DPB/FF/G cu combinația triplă extemporanee reprezentată de o combinație fixă de fluticazonă și vilanterol plus tiotropiu. O analiză a pacienților la care s-a obținut un răspuns la tratament a demonstrat că s-a obținut o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic (o reducere mai mare sau egală cu 4 față de valoarea inițială) la un procent semnificativ mai mare de pacienți după 26 și 52 săptămâni de tratament cu DPB/FF/G față de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol și față de tiotropiu.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trydonis la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Trydonis – combinație fixă

Expunerea sistemică la dipropionat de beclometazonă, formoterol și glicopiriniu a fost investigată în cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți sănătoși. Studiul a comparat datele obținute după tratamentul cu o doză unică de Trydonis (4 inhalări a 100/6/25 micrograme, o formă necomercializată, conținând de două ori concentrația aprobată de glicopiriniu) sau o doză unică din combinația extemporanee de dipropionat de beclometazonă/formoterol (4 inhalări a 100/6 micrograme) plus glicopiriniu (4 inhalări a 25 micrograme). Concentrația plasmatică maximă a metabolitului activ principal al dipropionatului de beclometazonă (17-monopropionat de beclometazonă) și a formoterolului, precum și expunerea la acestea, au fost similare după administrarea combinației fixe sau extemporanee. Pentru glicopiriniu, concentrația plasmatică maximă a fost similară după administrarea combinației fixe sau extemporanee, în timp ce expunerea sistemică a fost puțin mai crescută după administrarea Trydonis, față de administrarea combinației extemporanee. Acest studiu a investigat, de asemenea, interacțiunea farmacocinetică potențială dintre componentele active ale Trydonis, prin compararea datelor farmacocinetice obținute după administrarea unei doze unice din combinația extemporanee sau a unei doze unice din componentele individuale dipropionat de beclometazonă/formoterol sau glicopiriniu. Nu au existat dovezi clare privind existența unei interacțiuni farmacocinetice, însă utilizarea combinației extemporanee a dus la concentrații plasmatiche de formoterol și glicopiriniu ușor mai crescute, tranzitorii, imediat după

administrarea dozelor, comparativ cu administrarea componentelor individuale. Se reține că substanța activă glicopiriniu, sub formă individuală, în forma farmaceutică de inhalator presurizat cu doze măsurate, care a fost utilizată în studiile de FC, nu este disponibilă pe piață.

Proportionalitatea cu doza a expunerii sistemice și pulmonare la dipropionat de beclometazonă a fost investigată în cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți sănătoși cu forme farmaceutice ale DPB/FF/G care nu fuseseră puse pe piață, conținând de două ori concentrația aprobată de glicopiriniu (administrat sub formă de doze măsurate). Studiul a comparat datele obținute după tratamentul cu o doză unică (4 inhalări) de DPB/FF/G 200/6/25 micrograme sau o doză unică (4 inhalări) de DPB/FF/G 100/6/25 micrograme (ambele sunt forme farmaceutice nepuse pe piață, care conțin de două ori concentrația aprobată de glicopiriniu). Administrarea de DPB/FF/G 200/6/25 micrograme a dus la o expunere sistemică și pulmonară de două ori mai mare la dipropionat de beclometazonă și la metabolitul său activ principal (17-monopropionat de beclometazonă) în comparație cu DPB/FF/G 100/6/25 micrograme, ceea ce este în concordanță cu concentrațiile diferite ale celor două forme farmaceutice. Expunerea sistemică și pulmonară la glicopiriniu și formoterol a fost similară după cele două tratamente, însă s-a observat o variabilitate crescută pentru  $C_{max}$  a bromurii de glicopiriniu.

O comparație între studii a demonstrat că farmacocinetica 17-monopropionatului de beclometazonă, formoterolului și glicopirionului la pacienții cu BPOC este similară cu cea de la subiecții sănătoși.

#### Efectul unui dispozitiv tip spacer

La pacienții cu BPOC, utilizarea Trydonis cu dispozitivul tip spacer AeroChamber Plus a determinat creșterea eliberării la nivelul plămânilor a 17-monopropionatului de beclometazonă, formoterolului și glicopirionului (concentrația plasmatică maximă a crescut cu 15%, 58% și respectiv 60%). Expunerea sistemică totală (determinată pe baza  $ASC_{0-t}$ ) a fost ușor mai redusă pentru 17-monopropionat de beclometazonă (cu 37%) și formoterol (cu 24%), fiind în același timp mai crescută pentru glicopiriniu (cu 45%). Vezi și pct. 4.2.

#### Efectul insuficienței renale

Expunerea sistemică ( $ASC_{0-t}$ ) la dipropionat de beclometazonă, la metabolitul acestuia, 17-monopropionat de beclometazonă și la formoterol nu a fost influențată de insuficiența renală ușoară până la severă. Pentru glicopiriniu nu a existat niciun impact la subiecții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Cu toate acestea, s-a observat o creștere a expunerii sistemice totale de până la 2,5 ori la subiecții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară sub 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), drept consecință a unei reduceri semnificative a cantității excretate în urină (o reducere de aproximativ 90% a clearance-ului renal al glicopirionului). Simulările efectuate cu utilizarea unui model de farmacocinetică au evidențiat faptul că, chiar și în cazul în care covariabilele au avut valori extreme (greutate corporală mai mică de 40 kg și rată de filtrare glomerulară concomitentă sub 27 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), expunerea la substanțele active ale Trydonis rămâne aproximativ în intervalul aferent unei valori de 2,5 ori mai mari, comparativ cu expunerea la un pacient obișnuit cu valori mediane ale covariabilelor.

#### Dipropionatul de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un precursor medicamentos cu afinitate redusă de legare de receptorii pentru corticosteroizi, care este hidrolizat prin intermediul enzimelor esteraze la un metabolit activ, 17-monopropionat de beclometazonă, care are o activitate antiinflamatoare locală mai puternică, comparativ cu precursorul medicamentos dipropionat de beclometazonă.

#### Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat se absoarbe rapid la nivelul plămânilor; înainte de absorbție are loc o conversie semnificativă la 17-monopropionat de beclometazonă prin intermediul enzimelor esteraze care se găsesc în majoritatea țesuturilor. Disponibilitatea sistemică a metabolitului activ derivă din absorbția la nivelul plămânilor (36%) și din absorbția gastro-intestinală a dozei înghițite. Biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă înghițit este neglijabilă; cu toate acestea, conversia presistemică la 17-monopropionat de beclometazonă determină absorbția a 41% din doză sub forma metabolitului activ. Există o creștere aproximativ liniară a expunerii sistemice odată cu

creșterea dozei inhalate. Biodisponibilitatea absolută ca urmare a administrării inhalatorii este de aproximativ 2% din doza nominală pentru dipropionatul de beclometazonă sub formă nemodificată și de 62% pentru 17-monopropionatul de beclometazonă. Ca urmare a administrării intravenoase, dispoziția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său activ este caracterizată printr-un clearance plasmatic crescut (150 și respectiv 120 l/oră), cu un volum mic de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și o distribuție tisulară mai amplă pentru metabolitul său activ (424 l). Legarea de proteinele plasmatică are un nivel moderat crescut.

#### Eliminare

Excreția pe calea materiilor fecale reprezintă calea principală de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal sub formă de metaboliți polari. Excreția pe cale renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților acestuia este neglijabilă. Timpii terminali de înjumătățire plasmatică prin eliminare sunt de 0,5 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și de 2,7 ore pentru 17-monopropionatul de beclometazonă.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, însă având în vedere faptul că dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul enzimelor esteraze prezente în lichidul intestinal, ser, plămâni și ficat, formând produși polari în mai mare măsură, 21-monopropionat de beclometazonă, 17-monopropionat de beclometazonă și beclometazonă, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să modifice farmacocinetica și profilul de siguranță al dipropionatului de beclometazonă.

#### Formoterolul

##### Absorbție și distribuție

Ca urmare a administrării inhalatorii, formoterolul este absorbit atât la nivelul plămânilor, cât și al tractului gastro-intestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată care este înghițită după administrarea prin intermediul unui inhalator cu doze măsurate poate fi cuprinsă între 60% și 90%. O proporție de cel puțin 65% din frațiunea care este înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatică maxime ale substanței active în formă nemodificată apar la 0,5 ore până la 1 oră după administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică a formoterolului este de 61-64%, un procent de 34% fiind legat de albumină. Nu a apărut saturarea legării în intervalul de concentrații plasmatică obținut prin administrarea dozelor terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare determinat după administrarea pe cale orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară în cazul inhalării a 12 până la 96 micrograme de formoterol.

##### Metabolizare

Formoterolul este metabolizat în mare măsură, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolică. Conjugatul acidului glucuronic este inactiv. Calea majoră secundară implică O-demetilarea, urmată de conjugare la gruparea 2'-hidroxil fenolică. Izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450 sunt implicate în O-demetilarea formoterolului. Ficatul pare să fie situsul primar de metabolizare. Formoterolul nu inhibă enzimele CYP450 la concentrațiile plasmatică relevante din punct de vedere terapeutic.

##### Eliminare

Excreția urinară cumulată a formoterolului după inhalarea unică dintr-un inhalator cu pulbere uscată a crescut liniar în intervalul dozelor de 12-96 micrograme. În medie, o proporție de 8% și 25% din doză a fost excretată ca formoterol în formă nemodificată și, respectiv, formoterol total. Pe baza concentrațiilor plasmatică măsurate în cazul inhalării unei doze unice de 120 micrograme de către 12 subiecți sănătoși, s-a stabilit că timpul terminal mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 10 ore. Enantiomerii (R,R) și (S,S) au reprezentat aproximativ 40% și respectiv 60% din substanța activă în formă nemodificată excretată în urină. Proporția relativă a celor doi enantiomeri a rămas constantă în intervalul de doze studiat și nu au existat dovezi de acumulare relativă a unui enantiomer față de altul, după administrarea de doze repetate. După administrarea pe cale orală (40 până la 80 micrograme), o proporție de 6% până la 10% din doză a fost recuperată în urină sub forma substanței active nemodificate la subiecți sănătoși; o proporție de până la 8% din doză a fost

recuperată sub formă de glucuronoconjugat. O proporție totală de 67% din doza de formoterol administrată pe cale orală se excretă în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar partea rămasă se excretă în materiile fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml/min.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica formoterolului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică; cu toate acestea, având în vedere că formoterolul se elimină în principal prin metabolizare hepatică, poate fi de așteptat o expunere crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Glicopironiul

##### Absorbție și distribuție

Glicopironiul are o structură de amoniu cuaternar, care limitează trecerea acestuia prin membranele biologice și produce o absorbție lentă, variabilă și incompletă la nivel gastro-intestinal. După administrarea inhalatorie a glicopironiului, biodisponibilitatea la nivel pulmonar a fost de 10,5% (cu ingestie de cărbune activat), iar biodisponibilitatea absolută a fost de 12,8% (fără ingestie de cărbune activat), confirmând absorbția gastro-intestinală limitată și indicând faptul că mai mult de 80% din expunerea sistemică la glicopironiul a fost determinată de absorbția la nivel pulmonar. La pacienții cu BPOC, după inhalarea repetată a unor doze administrate de două ori pe zi, care au fost cuprinse între 12,5 și 50 micrograme, prin intermediul inhalatorului presurizat cu doze măsurate, glicopironiul a demonstrat o farmacocinetică liniară, cu un nivel redus de acumulare sistemică la starea de echilibru (valoarea mediană a raportului de acumulare 2,2-2,5).

Volumul aparent de distribuție ( $V_z$ ) al glicopironiului inhalat a fost crescut, comparativ cu administrarea prin perfuzie intravenoasă (6420 l față de 323 l), reflectând eliminarea mai lentă după inhalare.

##### Metabolizare

Modelul metabolic al glicopironiului *in vitro* (la nivelul microzomilor și hepatocitelor din ficat la om, câine, șobolan, șoarece și iepure) a fost similar între specii și reacția metabolică principală a fost hidroxilarea la nivelul catenelor fenil sau ciclopentil. S-a constatat că CYP2D6 este singura enzimă responsabilă pentru metabolizarea glicopironiului.

##### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al glicopironiului la voluntari sănătoși a fost de aproximativ 6 ore după administrarea unei injecții intravenoase, iar după inhalare la pacienții cu BPOC, acesta a fost cuprins între 5 și 12 ore, la starea de echilibru. După administrarea unei injecții intravenoase unice cu glicopironiul, o proporție de 40% din doză a fost excretată în urină în decurs de 24 ore. La pacienții cu BPOC cărora li s-a administrat repetat glicopironiul, două ori inhalări pe zi, fracțiunea de doză excretată în urină a fost cuprinsă între 13,0% și 14,5% la starea de echilibru. Clearance-ul renal mediu a fost similar pentru toate dozele testate, precum și după administrarea inhalatorie a unei doze unice și a dozelor repetate (281-396 ml/min).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

În cadrul unui studiu cu administrare inhalatorie efectuat la câini, la care s-au efectuat măsurători la distanță, sistemul cardiovascular a reprezentat sistemul principal țintă pentru efectele acute ale Trydonis (creștere a frecvenței cardiace, scădere a tensiunii arteriale, modificări ale ECG la doze mai mari), efecte asociate probabil în principal cu activitatea beta2-adrenergică a formoterolului și cu activitatea antimuscarinică a glicopironiului. Nu au existat dovezi ale unor efecte supraaditive ale combinației triple, în cadrul comparației cu componentele individuale.

#### Toxicitate după doze repetate

În cadrul studiilor cu administrare inhalatorie, efectuate cu doze repetate de Trydonis la șobolani și câini, cu durata de până la 13 săptămâni, modificările principale observate au fost asociate cu efecte



asupra sistemului imunitar (probabil determinate de efectele sistemice ale corticosteroizilor, ale dipropionatului de beclometazonă și ale metabolitului activ al acestuia, 17-monopropionat de beclometazonă) și asupra sistemului cardiovascular (probabil asociate activității beta2-adrenergice a formoterolului și activității antimuscarinice a glicopironiului). Profilul toxicologic al combinației triple l-a reflectat pe cel al componentelor active individuale, fără o creștere relevantă a toxicității și fără descoperiri neașteptate.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Dipropionatul de beclometazonă/17-monopropionatul de beclometazonă a fost considerat responsabil pentru efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, cum sunt reducerea ratei concepției, a indicelui de fertilitate, a parametrilor de dezvoltare embrionară timpurie (pierderea implantării), întârzierea osificării și creșterea incidenței malformațiilor viscerale, în timp ce efectele tocolitice și antimuscarinice atribuite activității beta2-adrenergice a formoterolului și activității antimuscarinice a glicopironiului au afectat femelele de șobolan gestante în faza târzie a gestației și/sau faza incipientă a lactației, ducând la pierderea puilor.

#### Genotoxicitate

Genotoxicitatea Trydonis nu a fost evaluată, însă componentele active individuale nu au prezentat activitate genotoxică în cadrul sistemelor de testare convenționale.

#### Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii cu Trydonis privind carcinogenitatea. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu de carcinogenitate, cu administrare inhalatorie, cu durata de 104 săptămâni, efectuat la șobolani și al unui studiu de carcinogenitate cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici Tg-rasH2, bromura de glicopironiu nu a prezentat potențial carcinogen, iar datele publicate cu privire la studiile pe termen lung efectuate cu dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol la șobolani nu indică un potențial carcinogen relevant din punct de vedere clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Alcool etilic (etanol) anhidru  
Acid clorhidric  
Norfluran (gaz comprimat)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon presurizat cu 60 doze

21 luni.

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, pentru o perioadă de 2 luni, la 25°C. După eliberare, medicamentul poate fi păstrat timp de maxim 2 luni, la o temperatură de până la 25°C.

#### Flacon presurizat cu 120 (dintr-un ambalaj unic sau multiplu) și 180 doze:

22 luni.

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării, pentru o perioadă de 4 luni, la 25°C. După eliberare, medicamentul poate fi păstrat timp de maxim 4 luni, la o temperatură de până la 25°C.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se congela.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.

A nu se perfora flaconul presurizat.

##### Înainte de eliberare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pentru condițiile de păstrare în timpul utilizării, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon presurizat (cu înveliș din aluminiu), cu valvă dozatoare. Flaconul presurizat este introdus într-un inhalator din polipropilenă, care include un aplicator bucal și un contor al dozelor (60 doze sau 120 doze per flacon presurizat) sau un indicator al dozelor (180 doze per flacon presurizat) și este furnizat cu un capac fără filet al aplicatorului bucal din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj:

Ambalaj de 1 flacon cu 60, 120 sau 180 doze.

Ambalaje multiple conținând 240 doze (2 recipiente cu 120 doze fiecare).

Ambalaje multiple conținând 360 doze (3 recipiente cu 120 doze fiecare).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

##### Pentru farmaciști:

Notați data eliberării către pacient pe ambalaj.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 aprilie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trydonis 88 micrograme/5 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține dipropionat de beclometazonă 88 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiróniu 9 micrograme (sub formă de bromură de glicopiróniu 11 micrograme).

Fiecare doză măsurată conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiróniu 10 micrograme (sub formă de bromură de glicopiróniu 12,5 micrograme).

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare inhalare conține lactoză monohidrat 9,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de inhalat

Pulbere albă până la aproape albă, într-un inhalator alb (NEXThaler).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu ajutorul unei asocieri între un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu acțiune de lungă durată sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu acțiune de lungă durată și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (pentru efectele asupra controlului simptomelor și prevenirea exacerbării vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de două inhalări, de două ori pe zi.

Doza maximă este de două inhalări, de două ori pe zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste).

##### Insuficiență renală

Trydonis poate fi utilizat în doza recomandată la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară [RFG]  $\geq 50$  și  $< 80$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) până la moderată (RFG  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>). Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG  $< 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) sau boală renală în stadiu terminal (RFG  $< 15$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>) care necesită dializă, în special dacă este

asociată cu o reducere semnificativă a greutatei corporale, trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Nu există date relevante privind utilizarea Trydonis la pacienți cu insuficiență hepatică severă (care se încadrează în clasa C Child-Pugh), iar medicamentul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### Copii și adolescenți

Trydonis nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

#### Mod de administrare

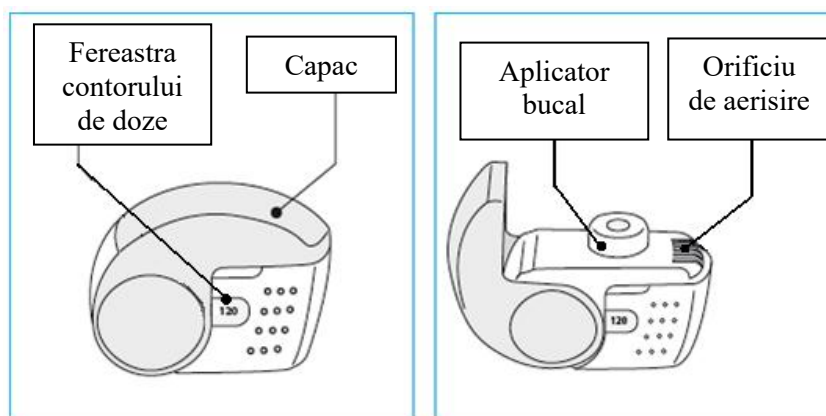
Pentru administrare prin inhalare.

Inhalatorul este un inhalator acționat prin respirație. Pentru a asigura administrarea adecvată a medicamentului, pacientului trebuie să i se arate cum să utilizeze corect inhalatorul, de către un medic sau alt profesionist din domeniul sănătății, care, de asemenea, trebuie să verifice periodic cât de adecvată este tehnica de inhalare utilizată de pacient (vezi „Instrucțiuni de utilizare” de mai jos).

Pacientul trebuie sfătuit să citească cu atenție prospectul și să urmeze instrucțiunile de utilizare, așa cum sunt detaliate în prospect.

După fiecare inhalare, pacientul trebuie să își clătească gura sau să facă gargară cu apă, fără a o înghiți sau să se spele pe dinți (vezi pct. 4.4).

#### Instrucțiuni de utilizare



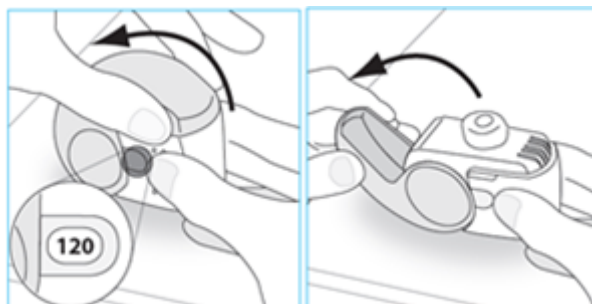
#### *Informați pacientul atunci când utilizează un nou inhalator*

- Dacă săculețul nu este sigilat sau este deteriorat sau dacă inhalatorul pare a fi spart sau deteriorat, pacientul trebuie să îl returneze farmacistului care i l-a furnizat și să obțină unul nou.
- Pacientul trebuie să noteze pe eticheta de pe cutie data la care a fost deschis săculețul.
- Fereastra contorului de doze trebuie să afișeze „120”. Dacă numărul afișat este mai mic de „120”, pacientul trebuie să returneze inhalatorul farmacistului care i l-a furnizat și să obțină unul nou.

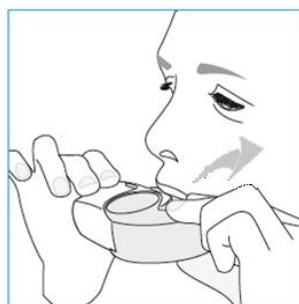
### Utilizarea inhalatorului

Pacientul trebuie să stea în picioare sau așezați în poziție verticală atunci când inhalează din inhalator. Trebuie parcurși pașii de mai jos.

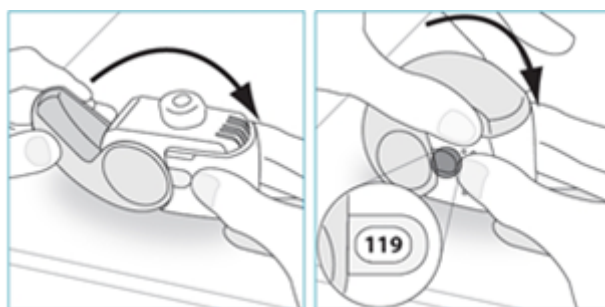
1. Pacientul trebuie să țină inhalatorul în poziție verticală, să verifice numărul de doze (orice număr între „1” și „120” indică faptul că au mai rămas doze) și să deschidă complet capacul.



2. Pacientul trebuie să expire lent și atât de adânc cât le este confortabil pentru a-și goli plămâni.
3. Pacientul trebuie să își pună buzele în jurul aplicatorului bucal, fără să acopere orificiul de aerisire sau să inhaleze în orificiul de aerisire.
4. Pacientul trebuie să inspire puternic și adânc pe gură. Este posibil să perceapă un gust sau să audă ori să simtă un clic în momentul în care își administrează doza.



5. Pacientul trebuie să își scoată apoi inhalatorul din gură, să-și țină respirația atât cât le este confortabil (5-10 secunde) și apoi să expire lent. Pacientul nu trebuie să expire în inhalator.
6. După utilizare, pacientul trebuie să readucă inhalatorul în poziție verticală, să închidă complet capacul și să verifice contorul dozelor pentru a se asigura că numărul a scăzut cu o unitate.



7. Dacă trebuie administrată altă doză, pacientul trebuie să repete pașii 1-6.

NOTĂ: Numărul de inhalări afișat în fereastră de pe carcasă nu scade la închiderea capacului dacă pacientul nu a inhalat prin inhalator. Pacientul trebuie instruit să deschidă capacul inhalatorului numai atunci când este necesar. În cazul în care pacientul a deschis inhalatorul, dar nu a inhalat, iar capacul este închis, doza se retrage în rezervorul de pulbere din inhalator; doza următoare poate fi inhalată în condiții de siguranță.

### Curățare

În mod normal, nu este necesară curățarea periodică a inhalatorului. Pacientul poate curăța inhalatorul după utilizare cu o lavetă uscată sau un șervețel, dar nu cu apă sau alte lichide.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se utilizează pentru episoade acute

Acest medicament nu este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de bronhospasm sau pentru tratamentul unei exacerbări acute a bolii (și anume ca terapie de urgență).

Hipersensibilitate

După administrare s-au raportat reacții de hipersensibilitate imediată. Dacă apar semne care sugerează reacții alergice, în special angioedem (incluzând dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupție cutanată tranzitorie, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită o terapie alternativă.

Bronhospasm paradoxal

După administrarea dozei poate apărea bronhospasmul paradoxal, cu o accentuare imediată a wheezing-ului și dispneei. Acestea trebuie tratate imediat cu un bronhodilatator cu administrare inhalatorie, cu acțiune rapidă (de ameliorare). Tratamentul trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie evaluat și trebuie instituită o terapie alternativă, dacă este necesară.

Agravare a bolii

Se recomandă ca tratamentul să nu fie oprit brusc. Dacă pacienții consideră că tratamentul nu este eficace, aceștia trebuie să continue tratamentul, însă trebuie solicitată asistență medicală. Utilizarea mai frecventă a bronhodilatatoarelor cu efect de ameliorare indică o agravare a afecțiunii de fond și impune o reevaluare a terapiei. Deteriorarea bruscă sau progresivă a simptomelor prezintă potențial letal, iar pacientului trebuie să i se efectueze o evaluare medicală urgentă.

Efecte cardiovasculare

Din cauza prezenței unui beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și a unui antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune, Trydonis trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu aritmii cardiace, în special bloc atrioventricular de gradul trei și tahiaritmii (bătăi accelerate și/sau neregulate ale inimii, inclusiv fibrilație atrială), stenoză aortică subvalvulară idiopatică, cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, boală cardiacă severă (în special infarct miocardic acut, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă congestivă), boli vasculare obliterante (în special arterioscleroză), hipertensiune arterială și anevrism. De asemenea, trebuie manifestată prudență la tratarea pacienților cu prelungire cunoscută sau suspectată a intervalului QTc (QTc > 450 milisecunde pentru bărbați sau > 470 milisecunde pentru femei), fie congenitală, fie indusă de medicamente. Pacienții diagnosticați cu afecțiunile cardiovasculare descrise au fost excluși din studiile clinice efectuate cu Trydonis.

Dacă este planificată anestezie cu anestezice halogenate, trebuie să se asigure faptul că nu se administrează Trydonis cu cel puțin 12 ore înainte de începerea anesteziei, deoarece există riscul de aritmii cardiace.

De asemenea, sunt necesare măsuri de precauție în cazul tratării pacienților cu tireotxicoză, diabet zaharat, feocromocitom și hipokaliemie netratată.

## Pneumonie la pacienții cu BPOC

La pacienții cu BPOC cărora li se administrează corticosteroizi cu utilizare inhalatorie s-a observat o incidență crescută a pneumoniei, inclusiv a pneumoniei care necesită spitalizare. Există unele dovezi ale prezenței unui risc crescut de pneumonie în cazul creșterii dozei de corticosteroizi, însă acest lucru nu a fost demonstrat în mod concludent în toate studiile.

Nu există dovezi clinice concludente privind diferențele în cadrul aceleiași clase de medicamente care conțin corticosteroizi cu administrare inhalatorie cu privire la magnitudinea riscului de pneumonie.

Medicii trebuie să supravegheze posibila apariție a pneumoniei la pacienții cu BPOC, deoarece caracteristicile clinice ale acestor infecții se suprapun simptomelor de exacerbări ale BPOC.

Factorii de risc de pneumonie la pacienții cu BPOC includ fumatul, vârsta înaintată, indicele de masă corporală (IMC) scăzut și BPOC severă.

## Efecte sistemice ale corticosteroizilor

Pot apărea efecte sistemice la utilizarea oricărui corticosteroid cu administrare inhalatorie, în special în doze mari, prescris pentru perioade lungi. Doza zilnică de Trydonis corespunde unei doze medii de corticosteroid cu administrare inhalatorie; mai mult, aceste efecte au o probabilitate mai scăzută de apariție decât în cazul corticosteroizilor cu administrare orală. Efectele sistemice posibile includ: sindrom Cushing, caracteristici cushingoide, supresie suprarenală, retard de creștere, scădere a densității minerale osoase și, mai rar, o serie de efecte psihologice sau comportamentale care includ hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresivitate (în special la copii). Prin urmare, este important ca pacientul să fie evaluat în mod regulat.

Trydonis trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tuberculoză pulmonară activă sau silențioasă și la pacienții cu infecții fungice și virale ale căilor respiratorii.

## Hipokaliemie

Ca urmare a terapiei cu beta2-agoniști poate apărea hipokaliemie potențial gravă. Aceasta are potențialul de a produce efecte adverse cardiovasculare. Se recomandă măsuri de precauție speciale la pacienții cu boală severă, deoarece acest efect poate fi potențat de hipoxie. De asemenea, hipokaliemia poate fi potențată de tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot induce hipokaliemie, cum sunt derivații de xantină, corticosteroizii și diureticele (vezi pct. 4.5).

De asemenea, se recomandă precauție la utilizarea unui număr de bronhodilatatoare cu efect de ameliorare. În astfel de situații se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale potasiului.

## Hiperglicemie

Administrarea inhalatorie a formoterolului poate provoca o creștere a valorilor glicemiei. Prin urmare, în timpul tratamentului trebuie monitorizată glicemia, cu respectarea liniilor directe consacrate la pacienții cu diabet zaharat.

## Efect anticolinergic

Glicopironiul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu glaucom cu unghi îngust, hiperplazie de prostată sau retenție urinară. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele glaucomului acut cu unghi îngust și trebuie instruiți să oprească tratamentul și să contacteze imediat medicul, în cazul apariției vreunui astfel de semn sau simptom.

În plus, din cauza efectului anticolinergic al glicopironiului, administrarea pe termen lung concomitent cu alte medicamente care conțin anticolinergice nu este recomandată (vezi pct. 4.5).



### Pacienți cu insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă, incluzându-i pe cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, în special dacă este asociată cu o reducere semnificativă a greutății corporale, Trydonis trebuie utilizat numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse potențiale.

### Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, Trydonis trebuie utilizat numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2). Acești pacienți trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse potențiale.

### Prevenirea infecțiilor orofaringiene

În vederea reducerii riscului de infecții candidozice orofaringiene, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească gura sau să facă gargară cu apă fără a o înghiți sau să se spele pe dinți după inhalarea dozei prescrise.

### Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

### Conținut de lactoză

Acest medicament conține lactoză.

Lactoza conține cantități mici de proteine din lapte, care pot cauza reacții alergice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice

Având în vedere că glicopironiul se elimină în principal pe cale renală, pot apărea interacțiuni cu medicamentele care influențează mecanismele excreției renale (vezi pct. 5.2). Efectul inhibării transportorilor cationilor organici (cu utilizarea de cimetidină ca inhibitor, cu rol de explorare a efectului asupra transportorilor OCT2 și MATE1) la nivelul rinichilor, cu privire la dispoziția glicopironiului administrat inhalator, a evidențiat o creștere limitată a expunerii sistemice totale la acesta ( $ASC_{0-t}$ ) cu 16% și o scădere ușoară a clearance-ului renal cu 20%, din cauza administrării concomitente cu cimetidina.

Beclometazona este mai puțin dependentă de metabolizarea prin intermediul CYP3A, în comparație cu alți corticosteroizi și, în general, este puțin probabil să apară interacțiuni medicamentoase; totuși, nu poate fi exclusă posibilitatea apariției efectelor sistemice, odată cu administrarea concomitentă a unor inhibitori puternici ai CYP3A (cum sunt ritonavir, cobicistat) și, prin urmare, se recomandă precauție și monitorizare adecvată în cazul utilizării concomitente a unor astfel de medicamente.

### Interacțiuni farmacodinamice

#### *Asociate formoterolului*

La pacienții tratați cu formoterol cu administrare inhalatorie trebuie evitată utilizarea concomitentă a beta-blocanților non-cardioselective (inclusiv a picăturilor oftalmice). Dacă acestea se administrează concomitent din motive de mare necesitate, efectul formoterolului va fi redus sau anulat.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente beta-adrenergice poate avea efecte potențial cumulative; prin urmare, este necesară precauție la prescrierea altor medicamente beta-adrenergice concomitent cu formoterol.

Tratamentul concomitent cu chinidină, disopiramidă, procainamidă, antihistaminice, inhibitori ai monoamin-oxidazei, antidepressive triciclice și fenotiazine poate determina prelungirea intervalului QT și creșterea riscului de aritmii ventriculare. În plus, L-dopa, L-tiroxina, oxitocina și alcoolul pot afecta toleranța cardiacă față de beta2-simpaticomimetice.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai monoamin-oxidazei, incluzând medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidonul și procarbazona, poate precipita reacțiile hipertensive.

Există un risc crescut de apariție a aritmiilor la pacienții cărora li se administrează concomitent anestezie cu hidrocarburi halogenate.

Tratamentul concomitent cu derivați de xantină, corticosteroizi sau diuretice poate potența efectul hipokaliemic posibil al beta2-agoniștilor (vezi pct. 4.4). Hipokaliemia poate determina creșterea predispoziției la aritmii la pacienții tratați cu glicozide digitale.

#### Asociate glicopironiului

Administrarea concomitentă pe termen lung a Trydonis cu alte medicamente care conțin anticolinergice nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Trydonis la femeile gravide sau sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se cunoaște faptul că glucocorticoizii provoacă efecte în faza incipientă de gestație, iar beta2-simpaticomimeticele, cum este formoterolul, au efecte tocolitice. Prin urmare, ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Trydonis în timpul sarcinii și travaliului.

Trydonis trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul preconizat pentru pacientă depășește riscul potențial pentru făt. Sugarii și nou-născuții mamelor cărora li se administrează doze substanțiale trebuie ținuți sub observație în ceea ce privește supresia suprarenaliană.

#### Alăptarea

Nu există date clinice relevante privind utilizarea Trydonis în timpul alăptării la om.

Corticosteroizii se excretă în laptele uman. Se presupune, în mod rezonabil, că dipropionatul de beclometazonă și metaboliții acestuia se excretă, de asemenea, în laptele uman. Nu se cunoaște dacă formoterolul sau glicopironiul (inclusiv metaboliții acestora) se excretă în laptele uman, însă aceștia au fost detectați în laptele animalelor care alăptează. Anticolinergicele, cum este glicopironiul, pot suprima lactația.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Trydonis, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu Trydonis în ceea ce privește siguranța în cazul fertilității la om. Studiile la animale au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trydonis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unui studiu cu durata de 4 săptămâni, profilul de siguranță al Trydonis pulbere de inhalat a fost similar cu cel observat pentru Trydonis soluție presurizată.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții cu BPOC sau astm bronșic la utilizarea Trydonis soluție presurizată sunt respectiv disfonia (0,3% și 1,5%) și candidoza bucală (0,8% și 0,3%), care sunt asociate în mod normal cu corticosteroizii cu administrare inhalatorie; spasmele musculare (0,4% și 0,2%), care pot fi atribuite componentei beta2-agoniste cu durată lungă de acțiune; și xerostomia (0,4% și 0,5%), care este un efect anticolinergic tipic. În mod similar, xerostomia a fost raportată la 2 pacienți (0,6%) la utilizarea Trydonis pulbere de inhalat. La pacienții cu astm bronșic, reacțiile adverse au tendința de a se cumula în primele 3 luni de la inițierea tratamentului și să devină mai puțin frecvente la utilizarea pe termen lung (după 6 luni de tratament).

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu dipropionat de beclometazonă/formoterol/glicopirioniu care au apărut în timpul studiilor clinice și în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață, precum și reacțiile adverse enumerate pentru componentele individuale puse pe piață, sunt prezentate mai jos, enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Pneumonie (la pacienții cu BPOC), faringită, candidoză bucală, infecție la nivelul tractului urinar <sup>1</sup> , rinofaringită <sup>1</sup>	Frecvente
	Gripă <sup>1</sup> , infecție fungică bucală, candidoză orofaringiană, candidoză esofagiană, (oro)faringită fungică, sinuzită <sup>1</sup> , rinită <sup>1</sup> , gastroenterită <sup>1</sup> , candidoză vulvovaginală <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Infecții (fungice) ale căilor respiratorii inferioare	Rare
Tulburări hematologice și limfatice	Granulocitopenie <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Dermatită alergică <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Reacții de hipersensibilitate, incluzând eritem, edem labial, facial, ocular și faringian	Rare
Tulburări endocrine	Supresie suprarenaliană <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie, hiperglicemie	Mai puțin frecvente
	Scădere a apetitului alimentar	Rare
Tulburări psihice	Neliniște <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Hiperactivitate psihomotorie <sup>1</sup> , tulburări de somn <sup>1</sup> , anxietate, depresie <sup>1</sup> , agresivitate <sup>1</sup> , modificări comportamentale (predominant la copii) <sup>1</sup>	Cu frecvență necunoscută
	Insomnie	Rare

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Tremor, amețeli, disgeuzie <sup>1</sup> , hipoestezie <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Hipersomnie	Rare
Tulburări oculare	Vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom <sup>1</sup> , cataractă <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări acustice și vestibulare	Otosalpingită <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, tahicardie, tahiaritmie <sup>1</sup> , palpitații	Mai puțin frecvente
	Angină pectorală (stabilă <sup>1</sup> și instabilă), extrasistole (ventriculare <sup>1</sup> și supraventriculare), ritm nodal, bradicardie sinusală	Rare
Tulburări vasculare	Hiperemie <sup>1</sup> , hiperemie facială <sup>1</sup> , hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
	Extravazare sanguină	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie	Frecvente
	Criză de astm bronșic <sup>1</sup> , tuse, tuse productivă <sup>1</sup> , iritație la nivelul gâtului, epistaxis <sup>1</sup> , eritem faringian	Mai puțin frecvente
	Bronhospasm paradoxal <sup>1</sup> , exacerbare a astmului bronșic, durere orofaringiană, inflamație faringiană, gât uscat	Rare
	Dispnee <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree <sup>1</sup> , xerostomie, disfagie <sup>1</sup> , greață, dispepsie <sup>1</sup> , senzație de arsură la nivelul buzelor <sup>1</sup> , carii dentare <sup>1</sup> , stomatită (aftoasă)	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie <sup>1</sup> , urticarie, prurit, hiperhidroză <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Angioedem <sup>1</sup>	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, mialgie, durere la nivelul extremităților <sup>1</sup> , durere musculo-scheletică la nivel toracic <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Întârziere a creșterii <sup>1</sup>	Foarte rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie, retenție urinară, nefrită <sup>1</sup>	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Astenie	Rare
	Edem periferic <sup>1</sup>	Foarte rare
Investigații diagnostice	Creștere a valorii proteinei C-reactive <sup>1</sup> , creștere a numărului de trombocite <sup>1</sup> , creștere a concentrațiilor plasmatice ale acizilor grași liberi <sup>1</sup> , creștere a insulinemiei <sup>1</sup> , creștere a concentrației plasmatice a corpurilor cetonice <sup>1</sup> , scădere a concentrațiilor de cortizol <sup>1</sup>	Mai puțin frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale <sup>1</sup> , scădere a tensiunii arteriale <sup>1</sup>	Rare
	Scădere a densității osoase <sup>1</sup>	Foarte rare

<sup>1</sup> Reacții adverse la cel puțin una dintre componentele individuale, raportate în RCP, dar care nu au fost observate ca reacții adverse în programul de dezvoltare clinică al Trydonis

Printre reacțiile adverse observate, următoarele sunt asociate în mod uzual cu:

#### Dipropionatul de beclometazonă

Pneumonie, infecții fungice bucale, infecții fungice ale căilor respiratorii inferioare, disfonie, iritație la nivelul gâtului, hiperglicemie, tulburări psihice, scădere a concentrațiilor de cortizol, vedere încețoșată.

#### Formoterolul

Hipokaliemie, hiperglicemie, tremor, palpitații, spasme musculare, prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă, creștere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale, fibrilație atrială, tahicardie, tahiaritmie, angină pectorală (stabilă și instabilă), extrasistole ventriculare, ritm nodal.

#### Glicopironiul

Glaucom, fibrilație atrială, tahicardie, palpitații, xerostomie, carii dentare, disurie, retenție urinară, infecție la nivelul tractului urinar.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Un supradozaj cu Trydonis poate produce semne și simptome din cauza acțiunilor farmacologice ale componentelor individuale, incluzându-le pe cele observate în cazul unui supradozaj cu alți beta2-agoniști sau anticolinergice și în concordanță cu efectele de clasă cunoscute ale corticosteroizilor cu administrare inhalatorie (vezi pct. 4.4). În cazul apariției supradozajului, trebuie instituit tratament de susținere pentru simptomele pacientului, precum și monitorizare adecvată, după cum este necesar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru boli obstructive ale căilor respiratorii, adrenergice în asociere cu anticolinergice, inclusiv combinații triple cu corticosteroizi, codul ATC: R03AL09.

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Trydonis conține dipropionat de beclometazonă, formoterol și glicopironi (DPB/FF/G) în forma farmaceutică depulbere uscată, care duce la eliberarea unor aerosoli extrafini cu particule extrafine și eliberarea concomitentă a celor trei componente. Particulele de aerosoli Trydonis sunt în medie mult mai mici decât particulele eliberate în cazul formelor farmaceutice non-extrafine. Pentru dipropionatul de beclometazonă, acest lucru duce la un efect mai puternic, comparativ cu utilizarea de forme farmaceutice cu eliberare de particule cu dimensiune non-extrafină (doza de 100 micrograme de dipropionat de beclometazonă extrafin din Trydonis este echivalentă cu doza de 250 micrograme de dipropionat de beclometazonă dintr-o formă farmaceutică non-extrafină).

#### Dipropionat de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă administrat prin inhalare la dozele recomandate are o acțiune antiinflamatoare specifică corticosteroizilor la nivelul plămânilor. Corticosteroizii sunt utilizați pe scară largă pentru supresia inflamației în bolile inflamatorii cronice ale căilor respiratorii. Acțiunea acestora este mediată prin legarea de receptorii pentru corticosteroizi de la nivelul citoplasmei, ducând la creșterea transcrierii codificării genelor pentru proteinele cu rol antiinflamator.

### Formoterol

Formoterolul este un agonist beta2-adrenergic selectiv care produce relaxarea mușchilor netezi de la nivelul bronhiilor la pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii. Efectul bronhodilatator se instalează rapid, în decurs de 1-3 minute după inhalare și are o durată de 12 ore, după administrarea unei singure doze.

### Glicopirioniu

Glicopirioniul este un antagonist cu durată lungă de acțiune al receptorilor muscarinici (anticolinergic), cu afinitate crescută, cu administrare inhalatorie ca tratament bronhodilatator. Glicopirioniul acționează prin blocarea acțiunii bronhoconstrictoare a acetilcolinei asupra celulelor musculare netede de la nivelul căilor respiratorii, dilatând astfel căile respiratorii. S-a demonstrat că bromura de glicopirioniu este un antagonist al receptorilor muscarinici cu afinitate crescută, cu o selectivitate de peste 4 ori mai mare pentru receptorii M3 umani, comparativ cu receptorii M2 umani.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Trydonis pulbere de inhalat

Programul de dezvoltare al Trydonis pulbere de inhalat a fost efectuat cu DPB/FF/G 88/5/9 și a inclus un studiu de non-inferioritate, cu durata de 4 săptămâni. Studiul TRI-D a fost un studiu clinic multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, cu dublă mascare a formei farmaceutice, controlat cu comparator activ, triplu încrucișat, care a comparat 3 perioade de tratament, cu durata de 4 săptămâni fiecare, cu DPB/FF/G pulbere de inhalat, DPB/FF/G soluție de inhalat presurizată sau o combinație cu doze fixe de dipropionat de beclometazonă și formoterol 100/6 micrograme soluție de inhalat presurizată, fiecare dintre acestea administrată sub forma a 2 inhalări de două ori pe zi, perioade separate de perioade de eliminare cu durata de 2 săptămâni la pacienți cu BPOC stabilă, moderată până la severă. Criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de modificarea valorilor  $ASC_{0-12\text{ ore}}$  a  $VEF_1$  normalizate în funcție de timp și a valorilor  $VEF_1$  minime la 24 ore în Ziua 28.

#### Efecte asupra funcției pulmonare

Au fost randomizați 366 pacienți. Non-inferioritatea DPB/FF/G pulbere de inhalat față de DPB/FF/G soluție de inhalat presurizată a fost demonstrată pentru ambele criterii finale co-principale de evaluare, cu limitele inferioare ale intervalului de încredere al diferențelor medii ajustate situându-se deasupra pragului de non-inferioritate de -50 ml: diferențele medii ajustate (ÎI 95%) au fost -20 ml (-35; -6) pentru  $ASC_{0-12\text{ ore}}$  a  $VEF_1$  și 3 ml (-15; 20) pentru  $VEF_1$  minim la 24 ore în Ziua 28.

DPB/FF/G atât sub formă de pulbere de inhalat, cât și de soluție de inhalat presurizată au îmbunătățit semnificativ valorile  $ASC_{0-12\text{ ore}}$  a  $VEF_1$ , comparativ cu combinația cu doze fixe de dipropionat de beclometazonă și formoterol soluție de inhalat presurizată, cu 85 ml (ÎI 95%: 70; 99), respectiv 105 ml (ÎI 95%: 90; 120) ( $p < 0,001$  pentru ambele).

#### Debit inspirator

A fost efectuat un studiu în regim deschis, controlat cu placebo, pentru a se verifica dacă debitul inspirator care ar putea fi generat prin inhalator nu este influențat de vârsta pacientului, boala și severitatea bolii acestuia și, prin urmare, activarea și administrarea substanțelor active din dispozitiv pot fi efectuate de către toți pacienții. Criteriul final principal a fost reprezentat de procentul de pacienți din fiecare grup de vârstă și boală care a putut activa inhalatorul. La studiu au participat 89 pacienți, cu vârsta cuprinsă în intervalul 5-84 ani, incluzând pacienți cu astm bronșic moderat și sever ( $VEF_1 > 60\%$ , respectiv  $\leq 60\%$  din valoarea preconizată) și pacienți cu BPOC moderată și severă ( $VEF_1 \geq 50\%$ , respectiv  $< 50\%$  din valoarea preconizată). Toți pacienții, indiferent de vârstă, boală și severitatea bolii, au putut genera un debit inspirator suficient pentru a activa inhalatorul. În cadrul unui studiu suplimentar, în regim deschis, efectuat cu placebo, pacienții cu BPOC ușoară până la severă, indiferent de limitarea lor funcțională, au putut activa și utiliza în mod eficient inhalatorul.

#### Trydonis soluție presurizată

Programul de dezvoltare al Trydonis soluție presurizată în BPOC a fost efectuat cu DPB/FF/G 87/5/9 și a inclus două studii controlate cu comparator activ, cu durata de 52 săptămâni. Studiul TRILOGY a

comparat DPB/FF/G cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol 100/6 micrograme, administrate ca două inhalări, de două ori pe zi (1368 pacienți randomizați). Studiul TRINITY a comparat DPB/FF/G cu tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalat, capsule, o inhalare o dată pe zi; în plus, efectele au fost comparate cu combinația triplă administrată separat, reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol 100/6 micrograme (ceea ce corespunde cu o doză administrată de 84,6/5,0 micrograme), două inhalări de două ori pe zi plus tiotropiu 18 micrograme pulbere de inhalat, capsule, o inhalare o dată pe zi (2691 pacienți randomizați). Studiul TRIBUTE a comparat DPB/FF/G cu o combinație fixă de indacaterol/glicopirioniu 85/43 micrograme pulbere de inhalat, capsulă, o inhalare o dată pe zi (1532 pacienți randomizați).

#### *Reducerea exacerbărilor BPOC*

DPB/FF/G a redus rata exacerbărilor moderate/severe în decurs de 52 săptămâni cu 23% comparativ cu o combinație cu doze fixe de dipropionat de beclometazonă și formoterol (rata: 0,41 față de 0,53 evenimente per pacient/an;  $p = 0,005$ ), cu 20% comparativ cu tiotropiul (rata: 0,46 față de 0,57 evenimente per pacient/an;  $p = 0,003$ ) și cu 15% comparativ cu o combinație fixă de indacaterol și glicopirioniu, (rata: 0,50 față de 0,59 evenimente per pacient/an;  $p = 0,043$ ). Nu s-au observat diferențe la compararea DPB/FF/G cu combinația triplă extemporanee reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol plus tiotropiu (rata exacerbărilor moderate/severe: 0,46 față de 0,45 evenimente per pacient/an).

#### *Efecte asupra funcției pulmonare*

Comparativ cu o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, DPB/FF/G a îmbunătățit  $VEF_1$  pre-doză cu 71 ml după 28 zile, cu 81 ml după 26 săptămâni de tratament și cu 63 ml după 52 săptămâni de tratament. Comparativ cu tiotropiul, DPB/FF/G a îmbunătățit  $VEF_1$  pre-doză cu 51 ml după 26 săptămâni de tratament și cu 61 ml după 52 săptămâni de tratament. Aceste îmbunătățiri au fost semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,001$ ). Comparativ cu o combinație fixă de indacaterol și glicopirioniu, DPB/FF/G a îmbunătățit  $VEF_1$  medie pre-doză cu 22 ml în decursul perioadei de tratament cu durata de 52 săptămâni ( $p = 0,018$ ). În săptămânile 26 și 52 au fost observate îmbunătățiri similare, deși ne semnificative din punct de vedere statistic. Nu s-au observat diferențe la compararea DPB/FF/G cu combinația triplă extemporanee reprezentată de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol plus tiotropiu (diferență de 3 ml a  $VEF_1$  pre-doză după 52 săptămâni de tratament).

#### *Rezultate privind simptomele*

DPB/FF/G a fost superior statistic în mod semnificativ față de o combinație fixă de dipropionat de beclometazonă și formoterol, față de tiotropiu și față de o combinație fixă de indacaterol și glicopirioniu, din punct de vedere al îmbunătățirii calității vieții (măsurată pe baza Chestionarului Saint George privind simptomele respiratorii - SGRQ - scorul total).

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Trydonis la toate subgrupele de copii și adolescenți în BPOC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Trydonis – combinație fixă

Parametrii farmacocinetici ai dipropionatului de beclometazonă (și ai metabolitului său activ 17-monopropionat de beclometazonă), ai formoterolului și ai bromurii de glicopirioniu au fost investigați în cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la subiecți sănătoși, care a comparat Trydonis pulbere de inhalat cu forma farmaceutică de soluție presurizată, ambele forme asigurând administrarea de dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol și bromură de glicopirioniu în concentrație de 100/6/12,5  $\mu\text{g}$  per inhalare (8 inhalări, ceea ce corespunde cu o doză totală de 800/48/100  $\mu\text{g}$ ). Expunerea sistemică totală relativă a fost evaluată fără utilizarea ingerării de cărbune

activat, pentru a calcula cantitatea de substanță activă absorbită atât din plămâni, cât și din tractul gastro-intestinal, iar biodisponibilitatea pulmonară relativă a fost investigată prin utilizarea ingerării de cărbune activat, pentru a exclude absorbția substanței active din tractul gastro-intestinal.

Dipropionatul de beclometazonă s-a absorbit rapid, prezentând o valoare maximă a concentrației plasmatică la 10 minute după administrarea dozei atât pentru Trydonis sub formă de pulbere de inhalat, cât și pentru Trydonis sub formă de soluție de inhalat presurizată. Administrarea pulberii de inhalat a determinat o creștere a expunerii sistemice totale (de 1,2 ori pentru  $C_{max}$  și de 2,4 ori pentru  $ASC_{0-t}$ ) și a biodisponibilității pulmonare (de 1,3 ori pentru  $C_{max}$  și de 2,5 ori pentru  $ASC_{0-t}$ ) atunci când a fost comparată cu soluția presurizată. 17-monopropionatul de beclometazonă s-a format rapid, prezentând o valoare maximă a concentrației plasmatică la aproximativ 15-30 minute după administrarea medicamentului. Administrarea pulberii de inhalat a determinat o expunere sistemică totală ceva mai scăzută, comparativ cu cea a soluției presurizate (-17% pentru  $C_{max}$  și -16% pentru  $ASC_{0-t}$ ), iar biodisponibilitatea pulmonară a fost echivalentă pentru  $ASC_{0-t}$ , dar ceva mai scăzută pentru  $C_{max}$  (-13%).

Formoterolul s-a absorbit rapid, prezentând o valoare maximă a concentrației plasmatică la 10 minute după administrarea dozei, atât pentru pulberea de inhalat, cât și pentru soluția de inhalat presurizată. Administrarea pulberii de inhalat a determinat o creștere a expunerii sistemice totale (de 1,6 ori pentru  $C_{max}$  și de 1,2 ori pentru  $ASC_{0-t}$ ) și a biodisponibilității pulmonare (de 1,8 ori pentru  $C_{max}$  și de 1,9 ori pentru  $ASC_{0-t}$ ), comparativ cu soluția presurizată. Profilul farmacocinetic al bromurii de glicopiriniu s-a caracterizat printr-o absorbție rapidă, cu o concentrație plasmatică maximă la 10 minute după administrarea dozei, atât pentru pulberea de inhalat, cât și pentru soluția de inhalat presurizată. Expunerea sistemică totală rezultată a fost echivalentă pentru pulberea de inhalat și pentru soluția presurizată, însă a fost de 2,2 ori mai mare atunci când a fost evaluată la concentrația maximă. Biodisponibilitatea pulmonară a fost mai mare pentru pulberea de inhalat, cu o creștere de 2,9 ori a  $C_{max}$  și de 1,2 ori a  $ASC_{0-t}$ .

#### Efectul insuficienței renale

Expunerea sistemică ( $ASC_{0-t}$ ) la dipropionat de beclometazonă, la metabolitul acestuia, 17-monopropionat de beclometazonă și la formoterol nu a fost influențată de insuficiența renală ușoară până la severă. Pentru glicopiriniu nu a existat niciun impact la subiecții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Cu toate acestea, s-a observat o creștere a expunerii sistemice totale de până la 2,5 ori la subiecții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară sub 30 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), drept consecință a unei reduceri semnificative a cantității excretate în urină (o reducere de aproximativ 90% a clearance-ului renal al glicopirionului). Simulările efectuate cu utilizarea unui model de farmacocinetică au evidențiat faptul că, chiar și în cazul în care covariabilele au avut valori extreme (greutate corporală mai mică de 40 kg și rată de filtrare glomerulară concomitentă sub 27 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>), expunerea la substanțele active ale Trydonis rămâne aproximativ în intervalul aferent unei valori de 2,5 ori mai mari, comparativ cu expunerea la un pacient obișnuit cu valori mediane ale covariabilelor.

#### Dipropionatul de beclometazonă

Dipropionatul de beclometazonă este un precursor medicamentos cu afinitate redusă de legare de receptorii pentru corticosteroizi, care este hidrolizat prin intermediul enzimelor esteraze la un metabolit activ, 17-monopropionat de beclometazonă, care are o activitate antiinflamatoare locală mai puternică, comparativ cu precursorul medicamentos dipropionat de beclometazonă.

#### Absorbție, distribuție și metabolizare

Dipropionatul de beclometazonă inhalat se absoarbe rapid la nivelul plămânilor; înainte de absorbție are loc o conversie semnificativă la 17-monopropionat de beclometazonă prin intermediul enzimelor esteraze care se găsesc în majoritatea țesuturilor. Disponibilitatea sistemică a metabolitului activ derivă din absorbția la nivelul plămânilor (36%) și din absorbția gastro-intestinală a dozei înghițite. Biodisponibilitatea dipropionatului de beclometazonă înghițit este neglijabilă; cu toate acestea, conversia presistemică la 17-monopropionat de beclometazonă determină absorbția a 41% din doză sub forma metabolitului activ. Există o creștere aproximativ liniară a expunerii sistemice odată cu creșterea dozei inhalate. Biodisponibilitatea absolută ca urmare a administrării inhalatorii este de aproximativ 2% din doza nominală pentru dipropionatul de beclometazonă sub formă nemodificată și



de 62% pentru 17-monopropionatul de beclometazonă. Ca urmare a administrării intravenoase, dispoziția dipropionatului de beclometazonă și a metabolitului său activ este caracterizată printr-un clearance plasmatic crescut (150 și respectiv 120 l/oră), cu un volum mic de distribuție la starea de echilibru pentru dipropionatul de beclometazonă (20 l) și o distribuție tisulară mai amplă pentru metabolitul său activ (424 l). Legarea de proteinele plasmatică are un nivel moderat crescut.

#### Eliminare

Excreția pe calea materiilor fecale reprezintă calea principală de eliminare a dipropionatului de beclometazonă, în principal sub formă de metaboliți polari. Excreția pe cale renală a dipropionatului de beclometazonă și a metaboliților acestuia este neglijabilă. Timpii terminali de înjumătățire plasmatică prin eliminare sunt de 0,5 ore pentru dipropionatul de beclometazonă și de 2,7 ore pentru 17-monopropionatul de beclometazonă.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica dipropionatului de beclometazonă nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, însă având în vedere faptul că dipropionatul de beclometazonă este metabolizat foarte rapid prin intermediul enzimelor esteraze prezente în lichidul intestinal, ser, plămâni și ficat, formând produși polari în mai mare măsură, 21-monopropionat de beclometazonă, 17-monopropionat de beclometazonă și beclometazonă, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să modifice farmacocinetica și profilul de siguranță al dipropionatului de beclometazonă.

#### Formoterolul

##### Absorbție și distribuție

Ca urmare a administrării inhalatorii, formoterolul este absorbit atât la nivelul plămânilor, cât și al tractului gastro-intestinal. Frațiunea dintr-o doză inhalată care este înghițită după administrarea prin intermediul unui inhalator cu doze măsurate poate fi cuprinsă între 60% și 90%. O proporție de cel puțin 65% din frațiunea care este înghițită este absorbită din tractul gastro-intestinal. Concentrațiile plasmatică maxime ale substanței active în formă nemodificată apar la 0,5 ore până la 1 oră după administrarea orală. Legarea de proteinele plasmatică a formoterolului este de 61-64%, un procent de 34% fiind legat de albumină. Nu a apărut saturarea legării în intervalul de concentrații plasmatică obținut prin administrarea dozelor terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare determinat după administrarea pe cale orală este de 2-3 ore. Absorbția formoterolului este liniară în cazul inhalării a 12 până la 96 micrograme de formoterol.

##### Metabolizare

Formoterolul este metabolizat în mare măsură, iar calea principală implică conjugarea directă la gruparea hidroxil fenolică. Conjugatul acidului glucuronic este inactiv. Calea majoră secundară implică O-demetilarea, urmată de conjugare la gruparea 2'-hidroxil fenolică. Izoenzimele CYP2D6, CYP2C19 și CYP2C9 ale citocromului P450 sunt implicate în O-demetilarea formoterolului. Ficatul pare să fie situsul primar de metabolizare. Formoterolul nu inhibă enzimele CYP450 la concentrațiile plasmatică relevante din punct de vedere terapeutic.

##### Eliminare

Excreția urinară cumulată a formoterolului după inhalarea unică dintr-un inhalator cu pulbere uscată a crescut liniar în intervalul dozelor de 12-96 micrograme. În medie, o proporție de 8% și 25% din doză a fost excretată ca formoterol în formă nemodificată și, respectiv, formoterol total. Pe baza concentrațiilor plasmatică măsurate în cazul inhalării unei doze unice de 120 micrograme de către 12 subiecți sănătoși, s-a stabilit că timpul terminal mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 10 ore. Enantiomerii (R,R) și (S,S) au reprezentat aproximativ 40% și respectiv 60% din substanța activă în formă nemodificată excretată în urină. Proporția relativă a celor doi enantiomeri a rămas constantă în intervalul de doze studiat și nu au existat dovezi de acumulare relativă a unui enantiomer față de altul, după administrarea de doze repetate. După administrarea pe cale orală (40 până la 80 micrograme), o proporție de 6% până la 10% din doză a fost recuperată în urină sub forma substanței active nemodificate la subiecți sănătoși; o proporție de până la 8% din doză a fost recuperată sub formă de glucuroconjugat. O proporție totală de 67% din doza de formoterol

administrată pe cale orală se excretă în urină (în principal sub formă de metaboliți), iar partea rămasă se excretă în materiile fecale. Clearance-ul renal al formoterolului este de 150 ml/min.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Farmacocinetica formoterolului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică; cu toate acestea, având în vedere că formoterolul se elimină în principal prin metabolizare hepatică, poate fi de așteptat o expunere crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Glicopironiul

##### Absorbție și distribuție

Glicopironiul are o structură de amoniu cuaternar, care limitează trecerea acestuia prin membranele biologice și produce o absorbție lentă, variabilă și incompletă la nivel gastro-intestinal. După administrarea inhalatorie a glicopironiului, biodisponibilitatea la nivel pulmonar a fost de 10,5% (cu ingestie de cărbune activat), iar biodisponibilitatea absolută a fost de 12,8% (fără ingestie de cărbune activat), confirmând absorbția gastro-intestinală limitată și indicând faptul că mai mult de 80% din expunerea sistemică la glicopironiul a fost determinată de absorbția la nivel pulmonar. La pacienții cu BPOC, după inhalarea repetată a unor doze administrate de două ori pe zi, care au fost cuprinse între 12,5 și 50 micrograme, prin intermediul inhalatorului presurizat cu doze măsurate, glicopironiul a demonstrat o farmacocinetică liniară, cu un nivel redus de acumulare sistemică la starea de echilibru (valoarea mediană a raportului de acumulare 2,2-2,5).

Volumul aparent de distribuție ( $V_z$ ) al glicopironiului inhalat a fost crescut, comparativ cu administrarea prin perfuzie intravenoasă (6420 l față de 323 l), reflectând eliminarea mai lentă după inhalare.

##### Metabolizare

Modelul metabolic al glicopironiului *in vitro* (la nivelul microzomilor și hepatocitelor din ficat la om, câine, șobolan, șoarece și iepure) a fost similar între specii și reacția metabolică principală a fost hidroxilarea la nivelul catenelor fenil sau ciclopentil. S-a constatat că CYP2D6 este singura enzimă responsabilă pentru metabolizarea glicopironiului.

##### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al glicopironiului la voluntari sănătoși a fost de aproximativ 6 ore după administrarea unei injecții intravenoase, iar după inhalare la pacienții cu BPOC, acesta a fost cuprins între 5 și 12 ore, la starea de echilibru. După administrarea unei injecții intravenoase unice cu glicopironiul, o proporție de 40% din doză a fost excretată în urină în decurs de 24 ore. La pacienții cu BPOC cărora li s-a administrat repetat glicopironiul, două ori inhalări pe zi, fracțiunea de doză excretată în urină a fost cuprinsă între 13,0% și 14,5% la starea de echilibru. Clearance-ul renal mediu a fost similar pentru toate dozele testate, precum și după administrarea inhalatorie a unei doze unice și a dozelor repetate (281-396 ml/min).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Studii farmacologice privind evaluarea siguranței

În cadrul unui studiu cu administrare inhalatorie efectuat la câini, la care s-au efectuat măsurători la distanță, sistemul cardiovascular a reprezentat sistemul principal țintă pentru efectele acute ale Trydonis (creștere a frecvenței cardiace, scădere a tensiunii arteriale, modificări ale ECG la doze mai mari), efecte asociate probabil în principal cu activitatea beta2-adrenergică a formoterolului și cu activitatea antimuscarinică a glicopironiului. Nu au existat dovezi ale unor efecte supraaditive ale combinației triple, în cadrul comparației cu componentele individuale.

#### Toxicitate după doze repetate

În cadrul studiilor cu administrare inhalatorie, efectuate cu doze repetate de Trydonis la șobolani și câini, cu durata de până la 13 săptămâni, modificările principale observate au fost asociate cu efecte asupra sistemului imunitar (probabil determinate de efectele sistemice ale corticosteroizilor, ale

dipropionatului de beclometazonă și ale metabolitului activ al acestuia, 17-monopropionat de beclometazonă) și asupra sistemului cardiovascular (probabil asociate activității beta2-adrenergice a formoterolului și activității antimuscarinice a glicopironiului). Profilul toxicologic al combinației triple l-a reflectat pe cel al componentelor active individuale, fără o creștere relevantă a toxicității și fără descoperiri neașteptate.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Dipropionatul de beclometazonă/17-monopropionatul de beclometazonă a fost considerat responsabil pentru efecte de toxicitate asupra funcției de reproducere, cum sunt reducerea ratei concepției, a indicelui de fertilitate, a parametrilor de dezvoltare embrionară timpurie (pierderea implantării), întârzierea osificării și creșterea incidenței malformațiilor viscerale, în timp ce efectele tocolitice și antimuscarinice atribuite activității beta2-adrenergice a formoterolului și activității antimuscarinice a glicopironiului au afectat femelele de șobolan gestante în faza târzie a gestației și/sau faza incipientă a lactației, ducând la pierderea puilor.

#### Genotoxicitate

Genotoxicitatea Trydonis nu a fost evaluată, însă componentele active individuale nu au prezentat activitate genotoxică în cadrul sistemelor de testare convenționale.

#### Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii cu Trydonis privind carcinogenitatea. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu de carcinogenitate, cu administrare inhalatorie, cu durata de 104 săptămâni, efectuat la șobolani și al unui studiu de carcinogenitate cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șoareci transgenici Tg-rasH2, bromura de glicopironi nu a prezentat potențial carcinogen, iar datele publicate cu privire la studiile pe termen lung efectuate cu dipropionat de beclometazonă și fumarat de formoterol la șobolani nu indică un potențial carcinogen relevant din punct de vedere clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat (poate conține proteine din lapte)  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

21 luni.

După prima deschidere a săculețului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 săptămâni și păstrat într-un loc uscat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține inhalatorul în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a se scoate din săculeț doar imediat înainte de prima utilizare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Inhalatorul este un inhalator alb, cu capac al aplicatorului bucal de culoare gri și contor pentru inhalări. Este alcătuit dintr-o carcasă formată dintr-un strat interior, cu fereastră de afișare a numărului de inhalări rămase și un strat exterior de acoperire. Când este deschis, capacul, care acționează și mecanismul contorului dozelor, descoperă un aplicator bucal prin care se inhalează medicamentul. Stratul interior și aplicatorul bucal sunt fabricate din acrilonitril butadien stiren, iar capacul este fabricat din polipropilenă.

Inhalatorul este ambalat într-un săculeț termosudat din poliamidă/aluminiu/polietilenă (PA/Al/PE) sau din polietilenă tereftalată/aluminiu/polietilenă (PET/Al/PE).

Mărimi de ambalaj:

Ambalaj cu 1 inhalator conținând 120 inhalări

Ambalaj multiplu conținând 240 inhalări (2 inhalatoare a câte 120 inhalări).

Ambalaj multiplu conținând 360 inhalări (3 inhalatoare a câte 120 inhalări).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 aprilie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE PENTRU AMBALAJ UNIC**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trydonis 87/5/9 micrograme soluție de inhalat presurizată  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare doză eliberată conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată (doza eliberată prin valvă) conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: alcool etilic (etanol) anhidru, acid clorhidric, gaz comprimat: norfluran.  
Conține gaze fluorurate cu efect de seră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție de inhalat presurizată.

1 flacon presurizat cu **60 doze**.  
1 flacon presurizat cu **120 doze**.  
1 flacon presurizat cu **180 doze**

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Flacon presurizat cu 60 doze:

**După eliberare:**

A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de maxim 2 luni.

Flacon presurizat cu 120 și 180 doze:

**După eliberare:**

A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de maxim 4 luni.

**Data eliberării**

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

A nu se expune la temperaturi mai mari de 50°C.

A nu se perfora flaconul presurizat.

**Înainte de eliberare:**

A se păstra la frigider.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trydonis 87/5/9  $\mu\text{g}$

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (incluzând chenar albastru)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trydonis 87/5/9 micrograme soluție de inhalat presurizată  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată (doza eliberată prin valvă) conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: alcool etilic (etanol) anhidru, acid clorhidric, gaz comprimat: norfluran.  
Conține gaze fluorurate cu efect de seră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție de inhalat presurizată.

Ambalaj multiplu: **240 doze** (2 flacoane presurizate cu 120 doze fiecare).

Ambalaj multiplu: **360 doze** (3 flacoane presurizate cu 120 doze fiecare).

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**După eliberare:**

A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de maxim 4 luni.

**Data eliberării**

Notați, de asemenea, data eliberării pe fiecare ambalaj individual.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

A nu se expune la temperaturi mai mari de 50°C.

A nu se perfora flaconul presurizat.

**Înainte de eliberare:**

A se păstra la frigider.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 µg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trydonis 87/5/9 micrograme soluție de inhalat presurizată  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare doză eliberată conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată (doza eliberată prin valvă) conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: alcool etilic (etanol) anhidru, acid clorhidric, gaz comprimat: norfluran.  
Conține gaze fluorurate cu efect de seră.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție de inhalat presurizată.

1 flacon presurizat cu **120 doze**.

**Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**După eliberare:**

A se păstra la temperaturi sub 25°C timp de maxim 4 luni.

**Data eliberării****9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se congela.

A nu se expune la temperaturi mai mari de 50°C.

A nu se perfora flaconul presurizat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 µg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**RECIPIENT DIN ALUMINIU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Trydonis 87/5/9 micrograme inhalant presurizat  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopironiu

Administrare prin inhalare.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

60 doze  
120 doze  
180 doze

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**MECANISM DE ACTIVARE DIN PLASTIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Trydonis 87/5/9  $\mu\text{g}$

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE PENTRU AMBALAJ UNIC**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trydonis 88/5/9 micrograme pulbere de inhalat  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare doză eliberată conține dipropionat de beclometazonă 88 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere de inhalat

1 inhalator NEXThaler conținând **120 inhalări**.

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a săculețului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 săptămâni și păstrat într-un loc uscat.

Pentru pacient: scrieți data la care ați deschis săculețul pentru prima dată și lipiți această etichetă în partea inferioară a inhalatorului.

[Spațiu pentru eticheta adezivă cu următorul text:]  
Data deschiderii săculețului Trydonis 88/5/9: .././..

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține inhalatorul în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a se scoate din săculeț doar imediat înainte de prima utilizare.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/006 (1 inhalator conținând 120 inhalări)

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 μg pulbere de inhalat

#### **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (incluzând chenar albastru)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trydonis 88/5/9 micrograme pulbere de inhalat  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare doză eliberată conține dipropionat de beclometazonă 88 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere de inhalat

Ambalaj multiplu: **240 inhalări** (2 inhalatoare NEXThaler a câte 120 inhalări)  
Ambalaj multiplu: **360 inhalări** (3 inhalatoare NEXThaler a câte 120 inhalări).

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a săculețului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 săptămâni și păstrat într-un loc uscat.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține inhalatorul în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a se scoate din săculeț doar imediat înainte de prima utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatoare a câte 120 inhalări)  
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatoare a câte 120 inhalări)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 µg pulbere de inhalat

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trydonis 88/5/9 micrograme pulbere de inhalat  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopiriniu

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare doză eliberată conține dipropionat de beclometazonă 88 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme.

Fiecare doză măsurată conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Pulbere de inhalat**

1 inhalator NEXThaler conținând **120 inhalări**.

**Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a săculețului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 săptămâni și păstrat într-un loc uscat.

Pentru pacient: scrieți data la care ați deschis săculețul pentru prima dată și lipiți această etichetă în partea inferioară a inhalatorului.

[Spațiu pentru eticheta adezivă cu următorul text:]  
Data deschiderii săculețului Trydonis 88/5/9: .././..

## **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține inhalatorul în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a se scoate din săculeț doar imediat înainte de prima utilizare.

## **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

## **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatoare a câte 120 inhalări)  
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatoare a câte 120 inhalări)

## **13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

## **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

## **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

## **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 µg pulbere de inhalat

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**

**SĂCULEȚ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trydonis 88/5/9 micrograme pulbere de inhalat  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopironiu

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: lactoză monohidrat și stearat de magneziu.  
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere de inhalat

1 inhalator NEXThaler conținând **120 inhalări**.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare prin inhalare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere a săculețului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 săptămâni și păstrat într-un loc uscat.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține inhalatorul în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a se scoate din săculeț doar imediat înainte de prima utilizare.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**INHALATOR**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Trydonis 88/5/9  $\mu$ g pulbere de inhalat  
dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopironiu

Administrare prin inhalare.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**120 inhalări**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Trydonis 87 micrograme/5 micrograme/9 micrograme soluție de inhalat presurizată dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopironiu

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trydonis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trydonis
3. Cum să utilizați Trydonis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trydonis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Trydonis și pentru ce se utilizează

Trydonis este un medicament care ajută la respirație, care conține trei substanțe active:

- dipropionat de beclometazonă,
- fumarat de formoterol dihidrat și
- glicopironiu.

Dipropionatul de beclometazonă aparține unui grup de medicamente numite corticosteroizi, care acționează pentru a reduce umflarea și iritația de la nivelul plămânilor dumneavoastră.

Formoterolul și glicopironiul sunt medicamente numite bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Acestea acționează în moduri diferite pentru a vă relaxa mușchii de la nivelul căilor respiratorii, ajutând la deschiderea în mai mare măsură a căilor respiratorii și permițându-vă să respirați mai ușor.

Tratamentul regulat cu aceste trei substanțe active ajută la ameliorarea și prevenirea simptomelor cum sunt dificultățile la respirație, respirația șuierătoare și tusea la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Trydonis poate reduce exacerbările (acutizările) simptomelor BPOC. BPOC este o boală gravă, de lungă durată, în cadrul căreia căile respiratorii se blochează, iar săculețele cu aer din interiorul plămânilor se deteriorează, ducând la dificultăți la respirație.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trydonis

##### Nu utilizați Trydonis

Dacă sunteți alergic la dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol dihidrat și/sau glicopironiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Trydonis este utilizat ca tratament de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă. Nu utilizați acest medicament pentru tratarea unei crize apărute brusc cu lipsă de aer sau respirație șuierătoare.

### Dacă respirația dumneavoastră se înrăutățește

Dacă dificultățile la respirație sau respirația șuierătoare (respirația cu un șuierat) se înrăutățesc imediat după inhalarea medicamentului, încetați să utilizați inhalatorul Trydonis și utilizați imediat inhalatorul dumneavoastră „de ameliorare” cu acțiune rapidă. Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va evalua simptomele și, dacă este necesar, poate începe administrarea unui nou tratament.

Vezi și pct. 4, „Reacții adverse posibile”.

### Dacă boala pulmonară se înrăutățește

Dacă simptomele dumneavoastră se înrăutățesc sau sunt dificil de controlat (de exemplu dacă utilizați mai frecvent un inhalator „de ameliorare” separat) sau dacă inhalatorul dumneavoastră „de ameliorare” nu vă ameliorează simptomele, mergeți imediat la medicul dumneavoastră. Este posibil ca boala pulmonară să se înrăutățească și să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un tratament diferit.

### Înainte să utilizați Trydonis, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți orice probleme la inimă, cum sunt angina pectorală (durere de inimă, durere în piept), infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă, îngustare a arterelor din jurul inimii (boală arterială coronariană), boală a valvelor inimii sau orice alte anomalii la nivelul inimii sau dacă aveți o afecțiune numită cardiomiopatie obstructivă hipertrofică (numită și CMOH, o afecțiune în care mușchiul inimii este anormal).
- dacă aveți tulburări ale ritmului bătăilor inimii, cum ar fi bătăi neregulate ale inimii, puls rapid sau palpitații sau dacă vi s-a spus că activitatea înregistrată la nivelul inimii (ECG) este anormală.
- dacă prezentați îngustare a arterelor (cunoscută și ca arterioscleroză), dacă aveți tensiune arterială mare sau dacă aveți un anevrism (protuberanță anormală a peretelui unui vas de sânge).
- dacă glanda tiroidă este supraactivă.
- dacă valoarea concentrației potasiului în sânge este scăzută (hipokaliemie). Asocierea Trydonis cu alte medicamente pentru BPOC sau cu medicamente cum sunt diureticele (medicamente care determină corpul să elimine apă, utilizate pentru tratarea bolii de inimă sau a tensiunii arteriale crescute) poate provoca o scădere marcată a concentrației potasiului din sânge. Prin urmare, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă măsoare concentrațiile de potasiu din sânge, la anumite momente.
- dacă aveți orice boală de ficat sau de rinichi.
- dacă aveți diabet zaharat. Dozele mari de formoterol vă pot determina creșterea valorii glicemiei și, prin urmare, este posibil să fie necesar să vi se efectueze analize de sânge suplimentare atunci când începeți să utilizați acest medicament și la anumite momente în timpul tratamentului, pentru a vi se verifica concentrația zahărului din sânge.
- dacă aveți o tumoare la nivelul glandei suprarenale (cunoscută sub denumirea de feocromocitom).
- dacă trebuie să vi se efectueze o anestezie. În funcție de tipul anesteziei, poate fi necesară oprirea utilizării Trydonis cu cel puțin 12 ore înainte de anestezie.
- dacă sunteți sau ați fost tratat vreodată pentru tuberculoză (TBC) sau dacă aveți o infecție la nivelul pieptului.

- dacă aveți o problemă la nivelul ochilor numită glaucom cu unghi îngust.
- dacă aveți probleme la urinare.
- dacă aveți o infecție a gurii sau a gâtului.

Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Trydonis.

Dacă aveți sau ați avut orice probleme medicale sau orice alergii sau dacă nu sunteți sigur dacă puteți utiliza Trydonis, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza inhalatorul.

#### Dacă utilizați deja Trydonis

Dacă utilizați Trydonis sau doze mari de alți corticosteroizi cu administrare inhalatorie pe perioade lungi și intrați într-o situație de stres (de exemplu atunci când sunteți dus la spital după un accident, suferiți o vătămare gravă sau înaintea unei operații), ați putea avea nevoie de o cantitate mai mare din acest medicament. Într-o astfel de situație, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă crească doza de corticosteroizi pentru a putea face față stresului și vi-i poate prescrie sub formă de comprimate sau injecții.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau alte tulburări de vedere.

#### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

#### **Trydonis împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente similare Trydonis utilizate pentru boala de plămâni.

Anumite medicamente pot amplifica efectele medicamentului Trydonis și este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape în cazul în care utilizați aceste medicamente (inclusiv unele medicamente anti-HIV: ritonavir, cobicistat).

**Nu utilizați acest medicament împreună cu un medicament beta-blocant** (utilizat pentru tratarea anumitor probleme la inimă, cum este angina pectorală sau pentru reducerea tensiunii arteriale), cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră a ales un beta-blocant care nu vă afectează respirația. Beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice care conțin beta-blocante) pot determina reducerea efectelor formoterolului sau este posibil să îl determine să nu acționeze deloc. Pe de altă parte, utilizarea altor medicamente beta2-agoniste (care acționează în același mod ca formoterolul) poate determina creșterea efectelor formoterolului.

#### Utilizarea Trydonis împreună cu:

- medicamente pentru tratarea
  - ritmurilor anormale ale bătailor inimii (chinidină, disopiramidă, procainamidă),
  - reacțiilor alergice (antihistaminice),
  - simptomelor depresiei sau a tulburărilor psihice, cum sunt inhibitorii monoaminoxidazei (de exemplu fenelzină și isocarboxazid), antidepressive triciclice (de exemplu amitriptilină și imipramină), fenotiazine
 poate provoca unele modificări pe electrocardiogramă (ECG, înregistrarea traseelor de la nivelul inimii). De asemenea, aceste medicamente pot determina creșterea riscului de perturbări ale ritmului bătailor inimii (aritmii ventriculare).
- medicamentele pentru tratarea bolii Parkinson (levodopa), pentru tratarea glandei tiroide mai puțin active (levotiroxină), medicamentele care conțin oxitocină (care provoacă contracții

uterine) și alcoolul pot determina creșterea probabilității de apariție a unor reacții adverse asupra inimii determinate de formoterol.

- inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), incluzând medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidon și procarbazină, utilizate pentru tratarea tulburărilor psihice, pot provoca o creștere a tensiunii arteriale.
- medicamentele pentru tratarea unei boli de inimă (digoxină) vă pot provoca o scădere a concentrației de potasiu din sânge. Aceasta poate determina creșterea probabilității apariției unor ritmuri anormale ale bătailor inimii.
- alte medicamente utilizate pentru tratarea BPOC (teofilină, aminofilină sau corticosteroizi) și diureticele pot provoca o scădere a concentrației de potasiu din sânge.
- unele anestezice pot determina creșterea riscului de apariție a unor ritmuri anormale ale bătailor inimii.
- Disulfiramul, un medicament utilizat în tratamentul persoanelor cu alcoolism (probleme legate de consumul de alcool) sau metronidazolul, un antibiotic pentru tratarea unei infecții în organismul dumneavoastră pot provoca reacții adverse (de exemplu greață, vărsături, durere de stomac) din cauza prezenței unei cantități mici de alcool în compoziția Trydonis.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Trebuie să utilizați Trydonis în timpul sarcinii numai dacă medicul dumneavoastră vă indică să faceți acest lucru. Este de preferat să evitați utilizarea Trydonis în timpul travaliului, din cauza efectelor inhibitorii ale formoterolului asupra contracțiilor uterine.

Nu trebuie să utilizați Trydonis în timpul alăptării. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să luați decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a vă abține de la tratamentul cu Trydonis, având în vedere beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Trydonis să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Trydonis conține alcool etilic (etanol)**

Trydonis conține 8,856 mg de alcool (etanol) per fiecare doză, echivalent cu 17,712 mg per administrarea a două doze. Cantitatea din două doze din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml vin sau bere. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

## **3. Cum să utilizați Trydonis**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de două pufuri dimineața și două pufuri seara.

Dacă credeți că acest medicament nu este foarte eficace, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă ați utilizat anterior un inhalator diferit care conține dipropionat de beclometazonă, cereți sfatul medicului dumneavoastră, deoarece doza eficace de dipropionat de beclometazonă din Trydonis pentru tratamentul BPOC poate fi mai scăzută decât cea din alte inhalatoare.

## Calea de administrare

Trydonis este destinat administrării inhalatorii.

Trebuie să inhalați medicamentul pe gură, iar acest lucru duce medicamentul direct la nivelul plămânilor.

Acest medicament este inclus într-un flacon presurizat, într-un inhalator din plastic cu un aplicator bucal.

Trydonis este disponibil în flacoane de trei mărimi:

- un flacon care furnizează 60 pufuri
- un flacon care furnizează 120 pufuri
- un flacon care furnizează 180 pufuri.

### Dacă vi s-a prescris un flacon care furnizează 60 pufuri sau 120 pufuri

Există un contor pe partea din spate a inhalatorului, care vă arată câte doze au mai rămas. De fiecare dată când apăsați flaconul presurizat, este eliberat un puf de medicament, iar numărul afișat de contor se va reduce cu o unitate. Aveți grijă să nu scăpați inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de contor.

### Dacă vi s-a prescris un flacon care furnizează 180 pufuri

Există un indicator pe partea din spate a inhalatorului, care vă arată câte doze au mai rămas. De fiecare dată când apăsați flaconul presurizat, este eliberat un puf de medicament, iar indicatorul dozelor se rotește puțin. Numărul de pufuri rămase este afișat în intervale de 20. Aveți grijă să nu scăpați inhalatorul pe jos, deoarece acest lucru poate duce la scăderea numărului afișat de indicator.

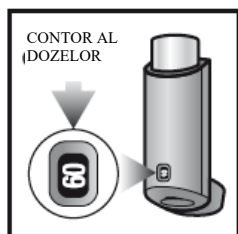
## Testarea inhalatorului dumneavoastră

Înainte de a utiliza inhalatorul pentru prima dată, trebuie să îl testați pentru a vă asigura că funcționează adecvat, după cum urmează.

1. În funcție de mărimea flaconului prescris, verificați dacă pe contorul dozelor este afișat 61 sau 121 și pe indicatorul dozelor este afișat 180
2. Scoateți capacul fără filet cu rol de protecție de pe aplicatorul bucal
3. Țineți inhalatorul în poziție verticală, cu aplicatorul bucal în partea de jos
4. Îndreptați aplicatorul bucal în altă direcție față de dumneavoastră și apăsați ferm flaconul presurizat pentru a elibera un puf
5. Verificați contorul dozelor sau indicatorul dozelor. Dacă testați inhalatorul pentru prima dată, contorul trebuie să afișeze:

**60**

- când se utilizează flaconul care furnizează 60 pufuri



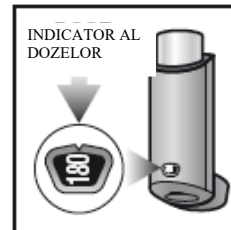
**120**

- când se utilizează flaconul care furnizează 120 pufuri



**180**

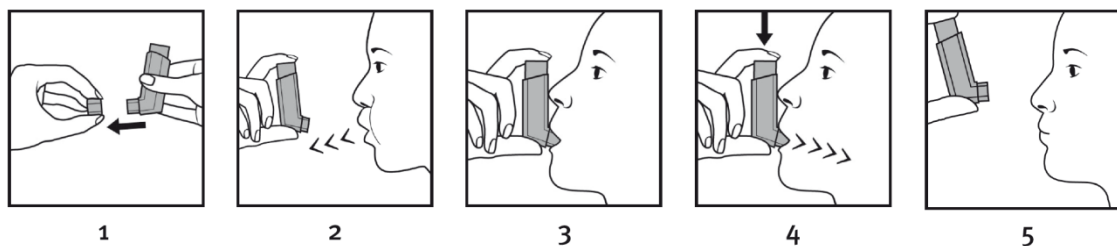
- când se utilizează flaconul care furnizează 180 pufuri



## Cum să utilizați inhalatorul dumneavoastră

Atunci când inhalați medicamentul, stați în picioare sau așezat (nu stați culcat).

**IMPORTANT:** Nu efectuați pașii de la 2 la 5 prea rapid.



1. Scoateți capacul fără filet, cu rol de protecție, de pe aplicatorul bucal și verificați ca aplicatorul bucal să fie curat și să nu fie acoperit de praf și murdărie.
2. Expirați cât mai lent și mai profund posibil, pentru a vă goli plămâni.
3. Țineți vertical inhalatorul, cu aplicatorul bucal în partea de jos și plasați aplicatorul bucal între dinți, fără a-l mușca. Apoi plasați buzele în jurul aplicatorului bucal, cu limba dreaptă sub acesta.
4. Inspirați lent și profund, pe gură, pentru a vă umple plămâni cu aer (aceasta ar trebui să dureze circa 4-5 secunde). Imediat după începerea inspirării, apăsați ferm pe partea de sus a flaconului presurizat, pentru a elibera un puf.
5. Țineți-vă respirația cât mai mult posibil, iar apoi îndepărtați inhalatorul de la gură și expirați lent. Nu expirați în inhalator.
6. Verificați dacă numărul afișat pe contorul dozelor (60/120 pufuri) a scăzut cu o unitate sau dacă indicatorul dozelor (180 pufuri) s-a rotit puțin.

Pentru al doilea puf, țineți inhalatorul în poziție verticală timp de aproximativ jumătate de minut, apoi repetați pașii de la 2 la 5.

Dacă vedeți o „ceață” ieșind din partea de sus a inhalatorului sau din părțile laterale ale gurii, aceasta înseamnă că Trydonis nu va ajunge în plămâni așa cum ar trebui. Administrați un alt puf urmând instrucțiunile, începând din nou de la pasul 2.

După utilizare, puneți la loc capacul fără filet cu rol de protecție.

Pentru a preveni apariția unei infecții fungice la nivelul gurii și al gâtului, clătiți-vă gura sau faceți gargară cu apă fără a o înghiți sau spălați-vă pe dinți după fiecare utilizare a inhalatorului.

### *Când trebuie obținut un nou inhalator*

Trebuie să obțineți un nou inhalator atunci când contorul sau indicatorul arată numărul 20. Încetați să utilizați inhalatorul atunci când contorul sau indicatorul arată 0, deoarece orice cantitate de medicament rămasă în inhalator poate să nu fie suficientă pentru administrarea unui puf complet.

Dacă nu puteți să țineți bine inhalatorul cu o singură mână (slăbiciune), poate fi mai ușor să țineți inhalatorul cu ambele mâini: țineți partea de sus a inhalatorului cu ambele degete arătătoare, iar partea de jos cu ambele degete mari.

În cazul în care considerați că este dificil să utilizați inhalatorul atunci când începeți să inspirați, puteți utiliza dispozitivul *tip spacer* AeroChamber Plus. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist despre acest dispozitiv.

Este important să citiți cu atenție prospectul furnizat cu dispozitivul *tip spacer* AeroChamber Plus și să urmați cu atenție instrucțiunile privind modul de utilizare a dispozitivului *tip spacer* AeroChamber Plus și modul de curățare a acestuia.

### **Curățarea inhalatorului Trydonis**

Trebuie să curățați inhalatorul o dată pe săptămână.

1. Nu scoateți flaconul presurizat din inhalator și nu utilizați apă sau alte lichide pentru a curăța inhalatorul.
2. Scoateți capacul fără filet cu rol de protecție de pe aplicatorul bucal, trăgându-l în partea opusă inhalatorului.
3. Ștergeți interiorul și exteriorul aplicatorului bucal și inhalatorul cu o lavetă sau un șervețel curat, uscat.
4. Puneți la loc capacul fără filet al aplicatorului bucal.

### **Dacă utilizați mai mult Trydonis decât trebuie**

Este important să vă administrați doza așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu depășiți doza prescrisă fără a vă adresa medicului dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Trydonis decât trebuie pot apărea reacții adverse, după cum se descrie la pct. 4. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați utilizat mai mult Trydonis decât trebuie și dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă efectueze unele analize de sânge.

### **Dacă uitați să utilizați Trydonis**

Utilizați-l imediat ce vă amintiți. Dacă este aproape momentul pentru următoarea dumneavoastră doză, nu luați doza omisă, ci doar luați doza următoare la momentul potrivit. Nu dublați doza.

### **Dacă încetați să utilizați Trydonis**

Este important să utilizați Trydonis în fiecare zi. Nu încetați să utilizați Trydonis și nu reduceți doza, chiar dacă vă simțiți mai bine sau nu aveți simptome. Dacă doriți să faceți acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Există un risc de înrăutățire a dificultăților la respirație și a respirației șuierătoare imediat după utilizarea Trydonis, iar acesta este numit bronhospasm paradoxal (poate afecta până la 1 din 1000 persoane). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să încetați să utilizați Trydonis și trebuie să utilizați imediat inhalatorul dumneavoastră „de ameliorare” cu acțiune rapidă, pentru a trata dificultățile la respirație și respirația șuierătoare. Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră

- dacă manifestați orice reacții alergice, cum sunt alergiile pe piele, urticaria, mâncărimile pe piele, erupția pe piele (pot afecta până la 1 din 100 persoane), înroșirea pielii, umflarea pielii sau a mucoaselor, în special la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- dacă prezentați durere sau disconfort la nivelul ochilor, încețoșare temporară a vederii, imagini luminoase sau colorate în jurul obiectelor (halouri) însoțite de înroșirea ochilor. Acestea pot fi semne ale unei crize acute de glaucom cu unghi îngust (pot afecta până la 1 din 10000 persoane).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre următoarele simptome în timpul utilizării Trydonis, deoarece acestea pot fi simptome ale unei infecții la nivelul plămânilor (pot afecta până la 1 din 10 persoane).

- febră sau frisoane
- producție crescută de mucus, modificarea culorii mucusului
- tuse accentuată sau dificultăți la respirație crescute.

Reacțiile adverse posibile sunt enumerate mai jos în ordinea frecvenței acestora.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere în gât
- secreții nazale sau nas înfundat și strănut
- infecții fungice la nivelul gurii. Clătirea gurii sau efectuarea de gargară cu apă și spălatul pe dinți imediat după inhalare pot ajuta la prevenirea acestor reacții adverse.
- răgușeală
- durere de cap.
- infecție la nivelul tractului urinar.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- gripă
- inflamație a sinusurilor
- mâncărimi la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat
- infecții fungice (la nivelul gâtului sau al esofagului)
- infecții fungice la nivelul vaginului
- neliniște
- tremurat
- amețeală
- anomalii sau simț redus al gustului
- amorțeală
- inflamație a urechii
- bătăi neregulate ale inimii
- modificări pe electrocardiogramă (înregistrarea activității inimii)
- bătăi neobișnuit de rapide ale inimii și tulburări ale ritmului bătăilor inimii
- palpitații (senzație de bătăi anormale ale inimii)
- înroșire a feței
- creștere a aportului de sânge către anumite țesuturi din organism
- criză de astm bronșic
- tuse și tuse productivă
- iritație a gâtului
- sângerări nazale
- înroșire la nivelul faringelui
- senzație de uscăciune la nivelul gurii
- diaree
- dificultăți la înghițire
- greață
- probleme la stomac
- disconfort la nivelul stomacului după mese
- senzație de arsură la nivelul buzelor
- carii dentare
- erupție pe piele, urticarie, mâncărimi ale pielii
- inflamație a mucoasei gurii, cu sau fără ulcerații
- transpirație în exces
- crampe musculare și dureri la nivelul mușchilor
- durere la nivelul brațelor sau picioarelor
- durere la nivelul mușchilor, oaselor sau articulațiilor de la nivelul pieptului
- oboseală
- creștere a tensiunii arteriale
- scădere a valorilor anumitor componente ale sângelui: reducere a numărului anumitor globule albe din sânge numite granulocite, scădere a concentrațiilor potasiului sau cortizolului
- creștere a valorilor anumitor componente din sânge: a glicemiei, a concentrației proteinei C reactive, a numărului de trombocite, a concentrațiilor insulinei, acizilor grași liberi sau cetonelelor.



**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infecții fungice la nivelul pieptului
- scădere a poftei de mâncare
- tulburări de somn (dormiți prea puțin sau prea mult)
- durere ca o constricție la nivelul pieptului
- senzație de absență a câte unei băți a inimii sau de băți în plus ale inimii, băți neobișnuit de lente ale inimii
- agravare a astmului bronșic
- scurgere de sânge dintr-un vas de sânge, în țesutul din jurul acestuia
- scădere a tensiunii arteriale
- slăbiciune
- durere în partea din spate a gurii și în gât
- inflamație a faringelui
- gât uscat
- urinare dureroasă și frecventă
- dificultăți și durere la eliminarea urinei
- inflamație a rinichilor

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr scăzut al anumitor globule din sânge numite trombocite
- senzație de lipsă de aer sau de dificultate la respirație
- umflare a mâinilor și a picioarelor
- întârziere a creșterii la copii și adolescenți.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- vedere încețoșată.

**Utilizarea corticosteroidelor cu administrare inhalatorie în doză mare, pe o perioadă lungă poate provoca efecte asupra organismului în cazuri foarte rare:**

- probleme ale modului în care funcționează glandele suprarenale (supresie suprarenaliană)
- scădere a densității minerale osoase (subțierea oaselor)
- opacifiere a cristalinului de la nivelul ochilor (cataractă).

Trydonis nu conține un corticosteroid cu administrare inhalatorie în doză mare, însă poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă măsoare concentrațiile de cortizol din sânge la anumite momente.

De asemenea, pot apărea următoarele reacții adverse în cazul administrării inhalatorii de corticosteroidi în doză mare, pe o perioadă lungă de timp, însă frecvența nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) în prezent:

- depresie
- stare de îngrijorare, nervozitate, agitație excesivă sau iritabilitate.

Există o probabilitate mai crescută ca aceste evenimente să apară la copii.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Trydonis**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se congela.

A nu se expune la temperaturi peste 50°C.

A nu se perfora flaconul presurizat.

Înainte de eliberare:

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

După eliberare (primirea acestui medicament de la farmacistul dumneavoastră):

Flacon presurizat cu 60 doze: A se păstra inhalatorul la temperaturi sub 25°C, timp de maxim 2 luni.

Flacon presurizat cu 120 (dintr-un ambalaj unic sau multiplu) și 180 doze: A se păstra inhalatorul la temperaturi sub 25°C, timp de maxim 4 luni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Trydonis

Substanțele active sunt: dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol dihidrat și glicopiriniu.

Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme (sub formă de bromură de glicopiriniu 11 micrograme).

Fiecare doză măsurată (doză eliberată prin valvă) conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme (sub formă de bromură de glicopiriniu 12,5 micrograme).

Celelalte componente sunt: alcool etilic (etanol) anhidru (vezi pct. 2), acid clorhidric, propulsor: norfluran.

Acest medicament conține gaze fluorurate cu efect de seră.

Fiecare inhalator cu 60 doze conține 6,481 g norfluranu (HFC-134a) corespunzător la 0,009 tone de echivalent CO<sub>2</sub> (potențial de încălzire globală PÎG = 1430).

Fiecare inhalator cu 120 doze conține 10,37 g norfluranu (HFC-134a) corespunzător la 0,015 tone de echivalent CO<sub>2</sub> (potențial de încălzire globală PÎG = 1430).

Fiecare inhalator cu 180 doze conține 14,259 g norfluranu (HFC-134a) corespunzător la 0,02 tone de echivalent CO<sub>2</sub> (potențial de încălzire globală PÎG = 1430).

### Cum arată Trydonis și conținutul ambalajului

Trydonis este o soluție de inhalat presurizată.

Trydonis este furnizat într-un flacon presurizat (cu înveliș din aluminiu), cu valvă dozatoare. Flaconul presurizat este introdus într-un inhalator din plastic. Acesta include un aplicator bucal prevăzut cu un capac fără filet, cu rol de protecție, din plastic și fie un contor al dozelor (flacoane cu 60 și 120 pufuri), fie un indicator al dozelor (flacoane cu 180 pufuri).

Fiecare ambalaj conține un flacon presurizat care furnizează 60 pufuri, 120 pufuri sau 180 pufuri. În plus, există ambalaje multiple care conțin 240 pufuri (2 flacoane presurizate cu 120 pufuri fiecare) sau 360 pufuri (3 flacoane presurizate cu 120 pufuri fiecare).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**Fabricantul**

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

**Chiesi SAS**

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

**Chiesi Pharmaceuticals GmbH**

Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**Acest prospect a fost revizuit în.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Trydonis 88 micrograme/5 micrograme/9 micrograme pulbere de inhalat dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol dihidrat/glicopironiu

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trydonis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trydonis
3. Cum să utilizați Trydonis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trydonis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Trydonis și pentru ce se utilizează

Trydonis este un medicament care ajută la respirație, care conține trei substanțe active:

- dipropionat de beclometazonă,
- fumarat de formoterol dihidrat și
- glicopironiu.

Dipropionatul de beclometazonă aparține unui grup de medicamente numite corticosteroizi, care acționează pentru a reduce umflarea și iritația de la nivelul plămânilor dumneavoastră.

Formoterolul și glicopironiul sunt medicamente numite bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Acestea acționează în moduri diferite pentru a vă relaxa mușchii de la nivelul căilor respiratorii, ajutând la deschiderea în mai mare măsură a căilor respiratorii și permițându-vă să respirați mai ușor.

Tratamentul regulat cu aceste trei substanțe active ajută la ameliorarea și prevenirea simptomelor cum sunt dificultățile la respirație, respirația șuierătoare și tusea la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Trydonis poate reduce exacerbările (acutizările) simptomelor de BPOC. BPOC este o boală gravă, de lungă durată, în cadrul căreia căile respiratorii se blochează, iar săculețele cu aer din interiorul plămânilor se deteriorează, ducând la dificultăți la respirație.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Trydonis

##### Nu utilizați Trydonis

Dacă sunteți alergic la dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol dihidrat și/sau glicopironiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Trydonis este utilizat ca tratament de întreținere pentru boala pulmonară obstructivă. Nu utilizați acest medicament pentru tratarea unei crize apărute brusc cu lipsă de aer sau respirație șuierătoare.

### Dacă respirația dumneavoastră se înrăutățește

Dacă dificultățile la respirație sau respirația șuierătoare (respirația cu un șuierat) se înrăutățesc imediat după inhalarea medicamentului, încetați să utilizați inhalatorul Trydonis și utilizați imediat inhalatorul dumneavoastră „de ameliorare” cu acțiune rapidă. Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va evalua simptomele și, dacă este necesar, poate începe administrarea unui nou tratament.

Vezi și pct. 4, „Reacții adverse posibile”.

### Dacă boala pulmonară se înrăutățește

Dacă simptomele dumneavoastră se înrăutățesc sau sunt dificil de controlat (de exemplu dacă utilizați mai frecvent un inhalator „de ameliorare” separat) sau dacă inhalatorul dumneavoastră „de ameliorare” nu vă ameliorează simptomele, mergeți imediat la medicul dumneavoastră. Este posibil ca boala pulmonară să se înrăutățească și să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie un tratament diferit.

### Înainte să utilizați Trydonis, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți orice probleme la inimă, cum sunt angina pectorală (durere de inimă, durere în piept), infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă, îngustare a arterelor din jurul inimii (boală arterială coronariană), boală a valvelor inimii sau orice alte anomalii la nivelul inimii sau dacă aveți o afecțiune numită cardiomiopatie obstructivă hipertrofică (numită și CMOH, o afecțiune în care mușchiul inimii este anormal).
- dacă aveți tulburări ale ritmului bătăilor inimii, cum ar fi bătăi neregulate ale inimii, puls rapid sau palpitații sau dacă vi s-a spus că activitatea înregistrată la nivelul inimii (ECG) este anormală.
- dacă prezentați îngustare a arterelor (cunoscută și ca arterioscleroză), dacă aveți tensiune arterială mare sau dacă aveți un anevrism (protuberanță anormală a peretelui unui vas de sânge).
- dacă glanda tiroidă este supraactivă.
- dacă valoarea concentrației potasiului în sânge este scăzută (hipokaliemie). Asocierea Trydonis cu alte medicamente pentru plămâni sau cu medicamente cum sunt diureticele (medicamente care determină corpul să elimine apă, utilizate pentru tratarea bolii de inimă sau a tensiunii arteriale crescute) poate provoca o scădere marcată a concentrației potasiului din sânge. Prin urmare, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă măsoare concentrațiile de potasiu din sânge, la anumite momente.
- dacă aveți orice boală de ficat sau de rinichi.
- dacă aveți diabet zaharat. Dozele mari de formoterol vă pot determina creșterea valorii glicemiei și, prin urmare, este posibil să fie necesar să vi se efectueze analize de sânge suplimentare atunci când începeți să utilizați acest medicament și la anumite momente în timpul tratamentului, pentru a vi se verifica concentrația zahărului din sânge.
- dacă aveți o tumoare la nivelul glandei suprarenale (cunoscută sub denumirea de feocromocitom).
- dacă trebuie să vi se efectueze o anestezie. În funcție de tipul anesteziei, poate fi necesară oprirea utilizării Trydonis cu cel puțin 12 ore înainte de anestezie.
- dacă sunteți sau ați fost tratat vreodată pentru tuberculoză (TBC) sau dacă aveți o infecție la nivelul pieptului.

- dacă aveți o problemă la nivelul ochilor numită glaucom cu unghi îngust.
- dacă aveți probleme la urinare.
- dacă aveți o infecție a gurii sau a gâtului.

Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a utiliza Trydonis.

Dacă aveți sau ați avut orice probleme medicale sau orice alergii sau dacă nu sunteți sigur dacă puteți utiliza Trydonis, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza inhalatorul.

#### Dacă utilizați deja Trydonis

Dacă utilizați Trydonis sau doze mari de alți corticosteroizi cu administrare inhalatorie pe perioade lungi și intrați într-o situație de stres (de exemplu atunci când sunteți dus la spital după un accident, suferiți o vătămare gravă sau înaintea unei operații), ați putea avea nevoie de o cantitate mai mare din acest medicament. Într-o astfel de situație, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă crească doza de corticosteroizi pentru a putea face față stresului și vi-i poate prescrie sub formă de comprimate sau injecții.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți vederea încețoșată sau alte tulburări de vedere.

#### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

#### **Trydonis împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente similare Trydonis utilizate pentru boala de plămâni.

Anumite medicamente pot amplifica efectele medicamentului Trydonis și este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape în cazul în care utilizați aceste medicamente (inclusiv unele medicamente anti-HIV: ritonavir, cobicistat).

**Nu utilizați acest medicament împreună cu un medicament beta-blocant** (utilizat pentru tratarea anumitor probleme la inimă, cum este angina pectorală sau pentru reducerea tensiunii arteriale), cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră a ales un beta-blocant care nu vă afectează respirația. Beta-blocantele (inclusiv picăturile oftalmice care conțin beta-blocante) pot determina reducerea efectelor formoterolului sau este posibil să îl determine să nu acționeze deloc. Pe de altă parte, utilizarea altor medicamente beta2-agoniste (care acționează în același mod ca formoterolul) poate determina creșterea efectelor formoterolului.

#### Utilizarea Trydonis împreună cu:

- medicamente pentru tratarea
  - ritmurilor anormale ale bătailor inimii (chinidină, disopiramidă, procainamidă),
  - reacțiilor alergice (antihistaminice),
  - simptomelor depresiei sau a tulburărilor psihice, cum sunt inhibitorii monoaminoxidazei (de exemplu fenelzină și isocarboxazid), antidepressive triciclice (de exemplu amitriptilină și imipramină), fenotiazine
 poate provoca unele modificări pe electrocardiogramă (ECG, înregistrarea traseelor de la nivelul inimii). De asemenea, aceste medicamente pot determina creșterea riscului de perturbări ale ritmului bătailor inimii (aritmii ventriculare).
- medicamentele pentru tratarea bolii Parkinson (levodopa), pentru tratarea glandei tiroide mai puțin active (levotiroxină), medicamentele care conțin oxitocină (care provoacă contracții

uterine) și alcoolul pot determina creșterea probabilității de apariție a unor reacții adverse asupra inimii determinate de formoterol.

- inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), incluzând medicamente cu proprietăți similare, cum sunt furazolidon și procarbazină, utilizate pentru tratarea tulburărilor psihice, pot provoca o creștere a tensiunii arteriale.
- medicamentele pentru tratarea unei boli de inimă (digoxină) vă pot provoca o scădere a concentrației de potasiu din sânge. Aceasta poate determina creșterea probabilității apariției unor ritmuri anormale ale bătailor inimii.
- alte medicamente utilizate pentru tratarea bolii pulmonare obstructive (teofilină, aminofilină sau corticosteroizi) și diureticele pot provoca o scădere a concentrației de potasiu din sânge.
- unele anestezice pot determina creșterea riscului de apariție a unor ritmuri anormale ale bătailor inimii.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Trebuie să utilizați Trydonis în timpul sarcinii numai dacă medicul dumneavoastră vă indică să faceți acest lucru. Este de preferat să evitați utilizarea Trydonis în timpul travaliului, din cauza efectelor inhibitorii ale formoterolului asupra contracțiilor uterine.

Nu trebuie să utilizați Trydonis în timpul alăptării. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să luați decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a vă abține de la tratamentul cu Trydonis, având în vedere beneficiul alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Trydonis să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Trydonis conține lactoză**

Lactoza conține cantități mici de proteine din lapte, care pot cauza reacții alergice.

## **3. Cum să utilizați Trydonis**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de două inhalări dimineața și două inhalări seara.

Dacă credeți că acest medicament nu este foarte eficace, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă ați utilizat anterior un inhalator diferit care conține dipropionat de beclometazonă, cereți sfatul medicului dumneavoastră, deoarece doza eficace de dipropionat de beclometazonă din Trydonis pentru tratamentul bolii pulmonare obstructive poate fi mai scăzută decât cea din alte inhalatoare.

### **Calea de administrare**

Trydonis este destinat administrării inhalatorii.

Trebuie să inhalați medicamentul pe gură, iar acest lucru duce medicamentul direct la nivelul plămânilor.

### **Instrucțiuni de utilizare**

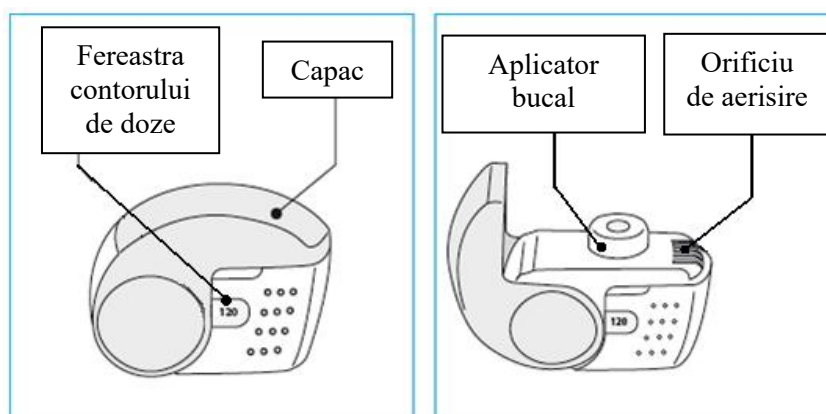
Pentru informații privind conținutul ambalajului, vezi pct. 6.



**În cazul în care conținutul ambalajului nu corespunde cu descrierea de la pct. 6, returnați inhalatorul persoanei care vi l-a furnizat și obțineți unul nou.**

- **Nu** scoateți inhalatorul din săculeț dacă nu intenționați să îl utilizați imediat.
- Utilizați inhalatorul doar conform indicațiilor.
- Țineți capacul închis până în momentul în care trebuie să luați o doză din inhalator.
- Atunci când nu utilizați inhalatorul, țineți-l într-un loc curat și uscat.
- **Nu** încercați să demontați inhalatorul, indiferent de motiv.

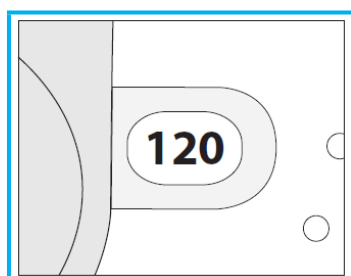
#### **A. Principalele caracteristici ale inhalatorului**



Administrarea unei doze din inhalator necesită trei pași: Deschideți, Inhalați, Închideți.

#### **B. Înainte de a utiliza un nou inhalator**

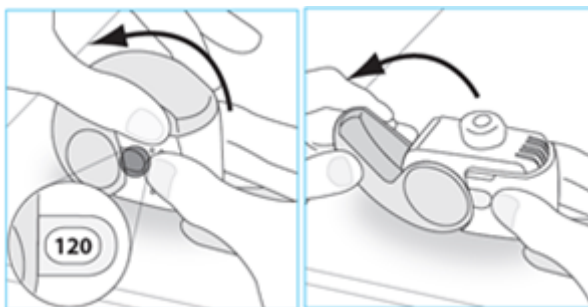
- 1. Deschideți săculețul și scoateți inhalatorul.**
  - **Nu** utilizați inhalatorul dacă săculețul nu este sigilat sau este deteriorat – returnați-l farmacistului care vi l-a furnizat și obțineți unul nou.
  - Utilizați eticheta de pe cutie pentru a nota data la care ați deschis săculețul.
- 2. Inspectați inhalatorul.**
  - Dacă inhalatorul dumneavoastră pare a fi spart sau deteriorat, returnați-l farmacistului care vi l-a furnizat și obțineți unul nou.
- 3. Verificați fereastra contorului de doze. Dacă inhalatorul dumneavoastră este nou, în fereastra contorului de doze veți vedea „120”.**
  - **Nu** utilizați un inhalator nou dacă numărul afișat este mai mic de „120” – returnați-l farmacistului care vi l-a furnizat și obțineți unul nou.



## C. Cum să utilizați inhalatorul

### C.1. Deschideți

1. **Țineți inhalatorul ferm în poziție verticală.**
2. **Verificați numărul de doze rămase: orice număr între „1” și „120” arată că au mai rămas doze.**
  - Dacă numărul din fereastra contorului de doze este „0”, înseamnă că nu au mai rămas doze – aruncați inhalatorul și obțineți unul nou.
3. **Deschideți complet capacul.**

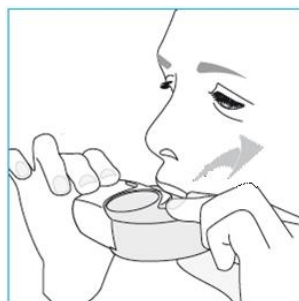


4. **Înainte de a inhala, expirați atât cât vă este confortabil.**
  - Nu expirați prin inhalator.

### C.2. Inhalați

**Ori de câte ori este posibil, stați în picioare sau așezat în poziție verticală atunci când inhalați.**

1. **Ridicați inhalatorul, aduceți-l la gură și puneți-vă buzele în jurul aplicatorului bucal.**
  - Nu acoperiți orificiul de aerisire atunci când țineți inhalatorul.
  - Nu inhalați prin orificiul de aerisire.
2. **Inspirați puternic și adânc pe gură.**
  - Este posibil să percepeți un gust atunci când luați doza.
  - Este posibil să auziți sau să simțiți un clic atunci când luați doza.
  - Nu inhalați pe nas.
  - Nu îndepărtați inhalatorul de buze în timpul inhalării.



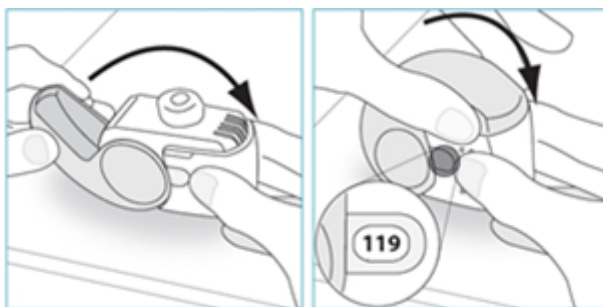
3. **Luați inhalatorul de la gură.**
4. **Țineți-vă respirația timp de 5-10 secunde sau atât timp cât vă este confortabil.**

## 5. Expirați lent.

- Nu expirați prin inhalator.
- Dacă nu sunteți sigur că vă administrați corect doza, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### C.3. Închideți

1. **Reduceți inhalatorul în poziție verticală și închideți complet capacul.**
2. **Verificați dacă numărul de pe contorul de doze a scăzut cu o unitate.**



- Dacă nu sunteți sigur că numărul de pe contorul dozelor a scăzut cu o unitate după inhalare, așteptați până la următoarea doză programată și administrați-o în mod normal. Nu luați o doză suplimentară.
- 3. **Dacă este necesar să luați altă doză, repetați pașii C.1-C.3.**

### D. Curățare

- În mod normal, nu este necesar să curățați inhalatorul.
- Dacă este necesar, puteți curăța inhalatorul după utilizare cu o lavetă uscată sau un șervețel.
  - Nu curățați inhalatorul cu apă sau alte lichide. Păstrați-l uscat.

### **Dacă utilizați mai mult Trydonis decât trebuie**

Este important să vă administrați doza așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Nu depășiți doza prescrisă fără a vă adresa medicului dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Trydonis decât trebuie pot apărea reacții adverse, după cum se descrie la pct. 4. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați utilizat mai mult Trydonis decât trebuie și dacă manifestați vreunul dintre aceste simptome. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă efectueze unele analize de sânge.

### **Dacă uitați să utilizați Trydonis**

Utilizați-l imediat ce vă amintiți. Dacă este aproape momentul pentru următoarea dumneavoastră doză, nu luați doza omisă, ci doar luați doza următoare la momentul potrivit. Nu dublați doza.

### **Dacă încetați să utilizați Trydonis**

Este important să utilizați Trydonis în fiecare zi. Nu încetați să utilizați Trydonis și nu reduceți doza, chiar dacă vă simțiți mai bine sau nu aveți simptome. Dacă doriți să faceți acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Există un risc de înrăutățire a dificultăților la respirație și a respirației șuierătoare imediat după utilizarea Trydonis, iar acesta este numit bronhospasm paradoxal (poate afecta până la 1 din 1000 persoane). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să încetați să utilizați Trydonis și trebuie să utilizați imediat inhalatorul dumneavoastră „de ameliorare” cu acțiune rapidă, pentru a trata dificultățile la respirație și respirația șuierătoare. Trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră

- dacă manifestați orice reacții alergice, cum sunt alergiile pe piele, urticaria, mâncărimile pe piele, erupția pe piele (pot afecta până la 1 din 100 persoane), înroșirea pielii, umflarea pielii sau a mucoaselor, în special la nivelul ochilor, feței, buzelor și gâtului (pot afecta până la 1 din 1000 persoane).
- dacă prezentați durere sau disconfort la nivelul ochilor, încețoșare temporară a vederii, imagini luminoase sau colorate în jurul obiectelor (halouri) însoțire de înroșirea ochilor. Acestea pot fi semne ale unei crize acute de glaucom cu unghi îngust (pot afecta până la 1 din 10000 persoane).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre următoarele simptome în timpul utilizării Trydonis, deoarece acestea pot fi simptome ale unei infecții la nivelul plămânilor (pot afecta până la 1 din 10 persoane).

- febră sau frisoane
- producție crescută de mucus, modificarea culorii mucusului
- tuse accentuată sau dificultăți la respirație crescute.

**Reacțiile adverse posibile** sunt enumerate mai jos în ordinea frecvenței acestora.

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere în gât
- secreții nazale sau nas înfundat și strănut
- infecții fungice la nivelul gurii. Clătirea gurii sau efectuarea de gargară cu apă și spălatul pe dinți imediat după inhalare pot ajuta la prevenirea acestor reacții adverse.
- răgușeală
- durere de cap.
- infecție la nivelul tractului urinar.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- gripă
- inflamație a sinusurilor
- mâncărimi la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat
- infecții fungice (la nivelul gâtului sau al esofagului)
- infecții fungice la nivelul vaginului
- neliniște
- tremurat
- amețelă
- anomalii sau simț redus al gustului
- amorțeală
- inflamație a urechii
- bătaii neregulate ale inimii
- modificări pe electrocardiogramă (înregistrarea activității inimii)
- bătaii neobișnuit de rapide ale inimii și tulburări ale ritmului bățăilor inimii
- palpitații (senzație de bătaii anormale ale inimii)
- înroșire a feței
- creștere a aportului de sânge către anumite țesuturi din organism
- criză de astm bronșic
- tuse și tuse productivă
- iritație a gâtului
- sângerări nazale
- înroșire la nivelul faringelui
- senzație de uscăciune la nivelul gurii
- diaree
- dificultăți la înghițire
- greață
- probleme la stomac
- disconfort la nivelul stomacului după mese
- senzație de arsură la nivelul buzelor
- carii dentare
- erupție pe piele, urticarie, mâncărimi ale pielii
- inflamație a mucoasei gurii, cu sau fără ulcerații
- transpirație în exces
- crampe musculare și dureri la nivelul mușchilor
- durere la nivelul brațelor sau picioarelor
- durere la nivelul mușchilor, oaselor sau articulațiilor de la nivelul pieptului
- oboseală
- creștere a tensiunii arteriale
- scădere a valorilor anumitor componente ale sângelui: reducere a numărului anumitor globule albe din sânge numite granulocite, scădere a concentrațiilor potasiului sau cortizolului
- creștere a valorilor anumitor componente din sânge: a glicemiei, a concentrației proteinei C reactive, a numărului de trombocite, a concentrațiilor insulinei, acizilor grași liberi sau cetonelelor.

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- infecții fungice la nivelul pieptului
- scădere a poftei de mâncare
- tulburări de somn (dormiți prea puțin sau prea mult)
- durere ca o constricție la nivelul pieptului
- senzație de absență a câte unei bătaii a inimii sau de bătaii în plus ale inimii, bătaii neobișnuit de lente ale inimii
- agravare a astmului bronșic
- scurgere de sânge dintr-un vas de sânge, în țesutul din jurul acestuia
- scădere a tensiunii arteriale
- slăbiciune
- durere în partea din spate a gurii și în gât
- inflamație a faringelui
- gât uscat
- urinare dureroasă și frecventă
- dificultăți și durere la eliminarea urinei
- inflamație a rinichilor

**Foarte rare** (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- număr scăzut al anumitor globule din sânge numite trombocite
- senzație de lipsă de aer sau de dificultate la respirație
- umflare a mâinilor și a picioarelor
- întârziere a creșterii la copii și adolescenți.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- vedere încețoșată.

**Utilizarea corticosteroidelor cu administrare inhalatorie în doză mare, pe o perioadă lungă poate provoca efecte asupra organismului în cazuri foarte rare:**

- probleme ale modului în care funcționează glandele suprarenale (supresie suprarenaliană)
- scădere a densității minerale osoase (subțierea oaselor)
- opacifiere a cristalinului de la nivelul ochilor (cataractă).

Trydonis nu conține un corticosteroid cu administrare inhalatorie în doză mare, însă poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă măsoare concentrațiile de cortizol din sânge la anumite momente.

De asemenea, pot apărea următoarele reacții adverse în cazul administrării inhalatorii de corticosteroidi în doză mare, pe o perioadă lungă de timp, însă frecvența nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) în prezent:

- depresie
- stare de îngrijorare, nervozitate, agitație excesivă sau iritabilitate.

Există o probabilitate mai crescută ca aceste evenimente să apară la copii.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Trydonis**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se ține inhalatorul în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și a se scoate din săculeț doar imediat înainte de prima utilizare.

După prima deschidere a săculețului, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 6 săptămâni și păstrat într-un loc uscat. Utilizați eticheta adezivă de pe cutie pentru a nota data la care ați deschis săculețul și lipiți această etichetă în partea inferioară a inhalatorului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține Trydonis**

Substanțele active sunt: dipropionat de beclometazonă, fumarat de formoterol dihidrat și glicopiróniu.

Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține dipropionat de beclometazonă 88 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiróniu 9 micrograme (sub formă de bromură de glicopiróniu 11 micrograme).

Fiecare doză măsurată conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiróniu 10 micrograme (sub formă de bromură de glicopiróniu 12,5 micrograme).

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat (vezi pct. 2) și stearat de magneziu.

### **Cum arată Trydonis și conținutul ambalajului**

Trydonis este o pulbere de inhalat albă sau aproape albă.

Este furnizat într-un inhalator din plastic alb numit NEXThaler, cu un capac al aplicatorului bucal de culoare gri și un contor pentru inhalări.

Fiecare inhalator este ambalat într-un săculeț de protecție sigilat.

Trydonis este disponibil în ambalaje conținând un inhalator și în ambalaje multiple care conțin două sau trei inhalatoare, fiecare furnizând 120 inhalări (120, 240 sau 360 inhalări).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

### **Fabricantul**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

### **Danmark**

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

### **Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

### **Deutschland**

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

### **Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

### **Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

### **Norge**

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

### **Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

### **Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.