

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Trydonis zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, roztwór (aerozol inhalacyjny)

Roztwór bezbarwny do żółtawego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.  
Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi [współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) od  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] do umiarkowanych (GFR od  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trydonis w zalecanej dawce.  
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub schyłkową

chorobą nerek wymagającą dializy ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie produktu leczniczego należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trydonis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha), dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Trydonis u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

#### Sposób podawania

Do podawania wziewnego.

W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta (patrz „Instrukcja stosowania” poniżej). Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Produkt leczniczy jest wyposażony w licznik lub wskaźnik znajdujący się w tylnej części inhalatora, pokazujący liczbę pozostałych rozpyleń. W przypadku pojemników ciśnieniowych zawierających 60 i 120 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej.

W przypadku pojemnika ciśnieniowego zawierającego 180 rozpyleń, każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego przez pacjenta powoduje rozpylenie roztworu, a wskaźnik nieznacznie się obraca; liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20.

Należy poinformować pacjenta, aby nie upuszczał inhalatora, ponieważ może to spowodować, że licznik wskaże o jedno rozpylenie mniej.

#### Instrukcja stosowania

##### *Przygotowanie inhalatora*

Przed pierwszym użyciem inhalatora pacjent powinien uwolnić jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, że inhalator działa prawidłowo (przygotowanie). Przed przygotowaniem pojemników ciśnieniowych, zawierających 60, 120 lub 180 rozpyleń, licznik/wskaźnik powinien wskazywać odpowiednio 61, 121 lub 180. Po przygotowaniu licznik/wskaźnik powinien wskazywać 60, 120 lub 180.

##### *Użycie inhalatora*

Podczas wdychania z inhalatora pacjent powinien stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

WAŻNE: punktów od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

1. Pacjent powinien zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Pacjent powinien wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjent powinien trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Jednocześnie pacjent powinien wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aż płuca będą wypełnione powietrzem (co powinno zająć około 4 – 5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu pacjent powinien mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.

5. Następnie pacjent powinien wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, po czym wyjąć inhalator z ust i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Następnie pacjent powinien sprawdzić licznik dawek lub wskaźnik dawek, aby upewnić się, że przemieścił się odpowiednio.

Aby przyjąć drugą inhalację, pacjent powinien trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około 30 sekund i powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 6.

Jeśli po inhalacji pojawi się mgiełka wydostająca się z inhalatora lub z boków ust, należy powtórzyć procedurę od punktu 2.

Po użyciu inhalatora pacjent powinien zamknąć ustnik osłoną ochronną i sprawdzić licznik lub wskaźnik dawek.

Po inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką (patrz również punkt 4.4).

#### *Kiedy uzyskać nowy inhalator*

Należy poinformować pacjenta, że uzyskanie nowego inhalatora jest konieczne, gdy licznik lub wskaźnik dawek wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik wskaże 0, ponieważ ilość leku pozostała w urządzeniu może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

#### *Dodatkowe instrukcje dla szczególnych grup pacjentów*

Jeśli pacjenci mają słabe ręce, może im być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Dlatego palce wskazujące należy umieścić na górnej części pojemnika ciśnieniowego, a obydwa kciuki na podstawie inhalatora.

Jeśli pacjentom jest trudno zsynchronizować inhalację aerozolu z wdechem, mogą korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus, wyczyszczonej prawidłowo zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną w odpowiedniej ulotce. Lekarz lub farmaceuta powinien poinformować pacjentów o prawidłowym użyciu i pielęgnacji inhalatora i komory inhalacyjnej, a także sprawdzić technikę użycia, w celu zapewnienia optymalnego dostarczania wziewnej substancji czynnej do płuc. Pacjenci stosujący komorę AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki wdech przez komorę inhalacyjną, bez żadnego opóźnienia między rozpyleniem a inhalacją. Alternatywnie, w celu przyjęcia produktu leczniczego pacjenci mogą po rozpyleniu z inhalatora do komory po prostu wdychać i wydychać (przez usta), zgodnie z instrukcją zamieszczoną w ulotce komory inhalacyjnej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Czyszczenie*

W ramach regularnego czyszczenia inhalatora pacjenci powinni co tydzień zdjąć osłonę z ustnika i wytrzeć zewnętrzną i wewnętrzną stronę ustnika suchą ściereczką. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z dozownika ani używać do czyszczenia ustnika wody lub innych płynów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nie stosować w stanach ostrych.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

## Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

## Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

## Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

## Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trydonis u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trydonis.

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trydonis przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

## Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trydonis odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta.

Produkt leczniczy Trydonis należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

#### Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

#### Działanie przeciwocholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopirynium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania stosowania produktu leczniczego Trydonis i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwocholinergicznego glikopirynium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trydonis należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe

ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trydonis należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

#### Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

#### Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

#### Zawartość etanolu

Produkt leczniczy zawiera 8,856 mg etanolu na rozpylenie, co jest równoważne 17,712 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Teoretycznie jest możliwe wystąpienie interakcji u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących disulfiram lub metronidazol.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopironium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego (patrz punkt 5.2). Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczonego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopironium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm ( $AUC_{0-t}$ ) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

#### Związane z formoterolem

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoamino oksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęp QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoamino oksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2 (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

#### Związane z glikopironium

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trydonis z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak doświadczenia lub dowodów dotyczących kwestii bezpieczeństwa stosowania gazu nośnego norfluranu (HFA134a) w okresie ciąży lub laktacji u ludzi. Badania nad wpływem HFA134a na reprodukcję i rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały jednak istotnych klinicznie działań niepożądanych.

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trydonis u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trydonis w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trydonis należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

#### Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trydonis podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwocholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trydonis, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

## Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trydonis, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Trydonis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą są odpowiednio: dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwocholinergicznym.

U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Częstość występowania |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze     | Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa i gardła <sup>1</sup>                                                                                                                                                                               | Często                |
|                                        | Grypa <sup>1</sup> , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku <sup>1</sup> , grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie zatok przynosowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>1</sup> , kandydoza sromu i pochwy <sup>1</sup> | Niezbyt często        |
|                                        | Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rzadko                |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego     | Granulocytopenia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Niezbyt często        |
|                                        | Małopłytkowość <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia układu immunologicznego     | Alergiczne zapalenie skóry <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Niezbyt często        |
|                                        | Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rzadko                |
| Zaburzenia endokrynologiczne           | Zahamowanie czynności nadnerczy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania    | Hipokaliemia, hiperglikemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niezbyt często        |
|                                        | Zmniejszenie łaknienia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rzadko                |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Częstość występowania |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Zaburzenia psychiczne                                          | Niepokój <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Niezbyt często        |
|                                                                | Nadmierna aktywność psychoruchowa <sup>1</sup> , zaburzenia snu <sup>1</sup> , lęk, depresja <sup>1</sup> , agresja <sup>1</sup> , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) <sup>1</sup>                                                                                                                                               | Częstość nieznana     |
|                                                                | Bezsenna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rzadko                |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Często                |
|                                                                | Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku <sup>1</sup> , niedoczulica <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    | Niezbyt często        |
|                                                                | Hipersomnia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Rzadko                |
| Zaburzenia oka                                                 | Nieostre widzenie <sup>1</sup> (patrz także punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                               | Częstość nieznana     |
|                                                                | Jaskra <sup>1</sup> , zaćma <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Zapalenie błony śluzowej <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Niezbyt często        |
| Zaburzenia serca                                               | Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia <sup>1</sup> , kołatanie serca                                                                                                                                                                                                       | Niezbyt często        |
|                                                                | Dławica piersiowa (stabilna <sup>1</sup> i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe <sup>1</sup> i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa                                                                                                                                                                              | Rzadko                |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Przekrwienie <sup>1</sup> , uderzenie gorąca <sup>1</sup> , nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                                                                                                                                    | Niezbyt często        |
|                                                                | Wynaczynienie krwi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rzadko                |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Dysfonia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Często                |
|                                                                | Stan astmatyczny <sup>1</sup> , kaszel, kaszel z odkrztuszaniem <sup>1</sup> , podrażnienie gardła, krwawienie z nosa <sup>1</sup> , zaczerwienienie gardła                                                                                                                                                                          | Niezbyt często        |
|                                                                | Paradoksalny skurcz oskrzeli <sup>1</sup> , zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle                                                                                                                                                                                                          | Rzadko                |
|                                                                | Duszność <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka <sup>1</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania <sup>1</sup> , nudności, niestrawność <sup>1</sup> , uczucie pieczenia warg <sup>1</sup> , próchnica zębów <sup>1</sup> , (aftowe) zapalenie jamy ustnej                                                                                            | Niezbyt często        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Wysypka <sup>1</sup> , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          | Niezbyt często        |
|                                                                | Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Rzadko                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny <sup>1</sup> , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                    | Niezbyt często        |
|                                                                | Opóźnienie wzrostu <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | Rzadko                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Zmęczenie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niezbyt często        |
|                                                                | Astenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rzadko                |
|                                                                | Obrzęk obwodowy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bardzo rzadko         |
| Badania diagnostyczne                                          | Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego <sup>1</sup> , zwiększenie liczby płytek krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia insuliny we krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie stężenia kortyzolu <sup>1</sup> | Niezbyt często        |
|                                                                | Zwiększenie ciśnienia krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie ciśnienia krwi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                   | Rzadko                |
|                                                                | Zmniejszenie gęstości kości <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bardzo rzadko         |

<sup>1</sup> Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trydonis

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

#### Beklometazonu dipropionian

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

#### Formoterol

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

#### Glikopironium

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie produktu leczniczego Trydonis może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem farmakologicznym poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwocholinergicznych i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych wziewnie (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trydonis zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci roztworu tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*) o średnicy aerodynamicznej cząstki odpowiadającej medianie rozkładu masowego (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) wynoszącej około 1,1 mikrometra, z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trydonis są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo

drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trydonis odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

#### Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

#### Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

#### Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwocholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniem na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program badań klinicznych III fazy w zakresie POChP przeprowadzono z zastosowaniem BDP/FF/G 87+5+9 i obejmował dwa 52-tygodniowe badania z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. W badaniu TRILOGY porównywano BDP/FF/G z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 mikrogramów + 6 mikrogramów, podawanym w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę (1 368 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRINITY porównywano BDP/FF/G z tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę; ponadto porównywano działania z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem 100 mikrogramów + 6 mikrogramów (co odpowiada dostarczonej dawce 84,6 mikrogramów + 5,0 mikrogramów), podawanego w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę oraz tiotropium w dawce 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę (2 691 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). Obydwa badania przeprowadzono u pacjentów z rozpoznaniem klinicznym POChP z ciężkim lub bardzo ciężkim ograniczeniem przepływu powietrza (z FEV<sub>1</sub> poniżej 50% wartości należnej), z objawami ocenionymi na 10 lub więcej w skali testu oceniającego POChP (ang. *COPD Assessment Test*, CAT) oraz z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP w poprzednim roku. Obydwa badania obejmowały około 20% pacjentów stosujących komorę inhalacyjną AeroChamber Plus. Ponadto, przeprowadzono dwa badania fazy IIIb w celu potwierdzenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania BDP/FF/G. TRISTAR było 26-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, prowadzonym metodą otwartej próby, porównującym BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem składającym się z produktu złożonego zawierającego flutyzon z wilanterolem 92/22 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji, podawanego w jednej inhalacji na dobę oraz tiotropium 18 mikrogramów w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanego w jednej inhalacji na dobę (1 157 przydzielonych losowo pacjentów). TRIBUTE było 52-tygodniowym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównującym BDP/FF/G z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium 85/43 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji na dobę (1 532 przydzielonych losowo pacjentów). Oba badania przeprowadzono w podobnej populacji pacjentów z POChP jak w badaniach TRILOGY i TRINITY.

### *Zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 23% (częstość: 0,41 wobec 0,53 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,005$ ). W porównaniu z tiotropium, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 20% (częstość: 0,46 wobec 0,57 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,003$ ). W porównaniu z produktem złożonym indakaterolu z glikopironium, BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 15% (częstość: 0,50 wobec 0,59 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,043$ ). W porównaniu z tiotropium, BDP/FF/G zmniejszył również częstość występowania ciężkich zaostrzeń (tzn. wykluczając umiarkowane zaostrzenia) o 32% (częstość: 0,067 wobec 0,098 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,017$ ). Nie zaobserwowano różnic podczas porównania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (częstość umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń: 0,46 wobec 0,45 zdarzenia na pacjenta na rok).

Ponadto, w porównaniu zarówno z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu, jak i z tiotropium, BDP/FF/G znacznie wydłużył czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia (współczynnik ryzyka odpowiednio 0,80 i 0,84;  $p =$  odpowiednio 0,020 i 0,015), a nie było różnicy pomiędzy BDP/FF/G a doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (współczynnik ryzyka 1,06).

### *Wpływ na czynność płuc*

#### *FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 81 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 63 ml. W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 51 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 61 ml. Te zwiększenia objętości były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). W porównaniu z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium BDP/FF/G po 52 tygodniach leczenia zwiększył średnie FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 22 ml ( $p = 0,018$ ). Podobną poprawę, chociaż nieistotną statystycznie, obserwowano w tygodniach 26 i 52.

Nie zaobserwowano różnic podczas porównywania BDP/FF/G i doraźnego skojarzenia trzech substancji czynnych, składającego się z produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian i formoterol oraz z tiotropium (po 52 tygodniach leczenia różnica FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki wynosiła 3 ml).

#### *FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu dawki*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia istotnie zwiększył FEV<sub>1</sub> 2 godziny po podaniu dawki o 117 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 103 ml ( $p < 0,001$ ). Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRILOGY.

#### *Pojemność wdechowa (ang. *Inspiratory Capacity*, IC)*

W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G istotnie zwiększył IC o 39 ml ( $p = 0,025$ ) i 60 ml ( $p = 0,001$ ), odpowiednio po 26 i 52 tygodniach leczenia. Podobne działania odnotowano podczas porównania produktu leczniczego Trydonis z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych. Ten punkt końcowy mierzono jedynie w badaniu TRINITY.

### *Wyniki dotyczące objawów*

BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia istotnie zmniejszył duszność [oznaczano jako wskaźnik przejściowej duszności (ang. *Transition Dyspnoea Index*, TDI) – punktacja ogniskowa] w porównaniu z punktem początkowym (o 1,71 jednostki;  $p < 0,001$ ), ale skorygowana średnia różnica w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu nie była istotna statystycznie (0,21 jednostki;  $p = 0,160$ ). Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego

odsetka pacjentów nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (punktacja ogniskowa większa niż lub równa 1) po 26 tygodniach stosowania BDP/FF/G niż podczas stosowania produktu złożonego beklometazonu dipropionianu i formoterolu (57,4% wobec 51,8%;  $p = 0,027$ ). Wskaźnik TDI oznaczano jedynie w badaniu TRILOGY.

BDP/FF/G był ponadto statystycznie istotnie lepszy pod względem poprawy jakości życia niż produkt złożony zawierający beklometazonu dipropionian i formoterol, niż tiotropium i niż produkt złożony zawierający indakaterol z glikopironium [określono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego, dotyczącego układu oddechowego (ang. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) – punktacja łączna]. Nie zaobserwowano żadnych różnic podczas porównywania BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego flutykazonu z wilanterolem oraz tiotropium. Analiza odpowiedzi wykazała, że u istotnie większego odsetka pacjentów po 26 i 52 tygodniach leczenia BDP/FF/G nastąpiła znacząca klinicznie poprawa (zmniejszenie nasilenia objawów w porównaniu z punktem początkowym większe niż lub równe 4) w porównaniu z leczeniem produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu oraz z leczeniem tiotropium.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trydonis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Trydonis – produkt złożony

Narażenie ogólnoustrojowe na beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium określano w badaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym u zdrowych osób. W badaniu porównano dane uzyskane po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Trydonis (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów, postać nieznajdująca się w obrocie, o dwukrotnie większej niż zatwierdzona moc glikopironium) lub pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia beklometazonu dipropionianu z formoterolem (4 inhalacje po 100 mikrogramów + 6 mikrogramów) oraz glikopironium (4 inhalacje po 25 mikrogramów). Maksymalne stężenie w osoczu i ogólnoustrojowe narażenie na główny, czynny metabolit beklometazonu dipropionianu (beklometazonu 17-monopropionian) i formoterol po podaniu produktu złożonego były podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia. W przypadku glikopironium maksymalne stężenie w osoczu po podaniu produktu złożonego było podobne jak po podaniu doraźnego skojarzenia, podczas gdy narażenie ogólnoustrojowe po podaniu produktu leczniczego Trydonis było nieco większe niż po podaniu doraźnego skojarzenia. W badaniu tym określano również możliwe interakcje farmakokinetyczne pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Trydonis, porównując dane farmakokinetyczne uzyskane po podaniu pojedynczej dawki doraźnego skojarzenia lub po podaniu pojedynczej dawki poszczególnych składników: beklometazonu dipropionianu, formoterolu lub glikopironium. Nie uzyskano wyraźnych dowodów na interakcje farmakokinetyczne, jednak wykazano, że bezpośrednio po podaniu doraźnego skojarzenia stężenia formoterolu i glikopironium były przez pewien czas nieco większe niż po podaniu każdego ze składników osobno. Należy zauważyć, że glikopironium, jako pojedynczy składnik w postaci farmaceutycznej podawanej za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, stosowany w badaniach farmakokinetycznych, nie jest dostępny na rynku.

W badaniu farmakokinetyki z udziałem zdrowych osób badano proporcjonalność dawki narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian, stosując niedopuszczone do obrotu postacie farmaceutyczne produktu leczniczego BDP/FF/G zawierające dwukrotność zatwierdzonej mocy glikopironium (podawane jako odmierzane inhalacje). W badaniu porównywano dane uzyskane po leczeniu pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego BDP/FF/G 200 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów lub pojedynczą dawką (4 inhalacje) produktu leczniczego BDP/FF/G 100 mikrogramów + 6 mikrogramów + 25 mikrogramów (obydwa są niedopuszczonymi do obrotu postaciami farmaceutycznymi zawierającymi dwukrotność zatwierdzonej mocyglikopironium). Leczenie produktem leczniczym BDP/FF/G 200 mikrogramów +

6 mikrogramów + 25 mikrogramów prowadziło do dwukrotnie większego narażenia ogólnoustrojowego i płuc na beklometazonu dipropionian i jego główny metabolit (beklometazonu 17-monopropionian) w porównaniu z produktem leczniczym BDP/FF/G 100 mikrogramów +6 mikrogramów +25 mikrogramów, co jest spójne z różnymi mocami dwóch postaci farmaceutycznych. Narażenie ogólnoustrojowe i płuc na glikopironium i formoterol było zbliżone po zastosowaniu tych dwóch sposobów leczenia, ale obserwowano dużą zmienność wartości  $C_{max}$  glikopironiowego bromku.

Porównanie między badaniami wykazało, że farmakokinetyka beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopironium jest podobna u pacjentów z POChP i u zdrowych osób.

#### Wpływ komory inhalacyjnej

U pacjentów z POChP stosowanie produktu leczniczego Trydonis z komorą inhalacyjną AeroChamber Plus zwiększyło dostarczanie do płuc beklometazonu 17-monopropionianu, formoterolu i glikopironium (maksymalne stężenie w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 15%, 58% i 60%). Całkowite narażenie ogólnoustrojowe na działanie beklometazonu 17-monopropionianu i formoterolu (mierzone za pomocą  $AUC_{0-t}$ ) było lekko zmniejszone (odpowiednio o 37% i o 24%), a narażenie na działanie glikopironium – zwiększone (o 45%). Patrz również punkt 4.2.

#### Wpływ zaburzeń czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek o nasileniu lekkim do ciężkiego, nie miały wpływu na narażenie ogólnoustrojowe ( $AUC_{0-t}$ ) na beklometazonu dipropionian, na jego metabolit beklometazonu 17-monopropionian ani na formoterol. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano żadnego wpływu dotyczącego glikopironium. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odnotowano maksymalnie 2,5-krotne zwiększenie całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w wyniku znacznego zmniejszenia wydalania z moczem (zmniejszenie klirensu nerkowego glikopironium o około 90%). Symulacje przeprowadzone z użyciem modelu farmakokinetycznego wykazały, że nawet jeśli współzmiennne miały skrajne wartości (masa ciała poniżej 40 kg z jednoczesnym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), narażenie na substancje czynne produktu leczniczego Trydonis pozostaje w przybliżeniu w 2,5-krotnym przedziale w porównaniu z narażeniem u typowego pacjenta, u którego wartości współzmiennych są zbliżone do mediany.

#### Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym, hydrolizowanym przez esterazy do czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który z kolei wykazuje silniejsze miejscowe przeciwzapalne działanie niż prolek – beklometazonu dipropionian.

#### Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Wdychany beklometazonu dipropionian szybko wchłania się przez płuca; przed wchłonięciem następuje szybkie przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przez esterazy, które znajdują się w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa czynnego metabolitu wynika z wchłaniania z płuc (36%) i z wchłaniania połkniętej dawki z przewodu pokarmowego. Biodostępność połkniętego beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna; jednakże przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przed wchłonięciem powoduje, że 41% dawki jest wchłaniane jako czynny metabolit. Narażenie ogólnoustrojowe zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem inhalowanej dawki. Po inhalacji biodostępność bezwzględna niezmiennego beklometazonu dipropionianu wynosi około 2% nominalnej dawki, a beklometazonu 17-monopropionianu – 62% nominalnej dawki. Po podaniu dożylnym dyspozycja beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (odpowiednio 150 i 120 l/h) przy małej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji tkankowej jego czynnego metabolitu (424 l). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowanie duże.

### Eliminacja

Wydalenie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalenie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji beklometazonu dipropionianu wynosi 0,5 godziny, a beklometazonu 17-monopropionianu – 2,7 godziny.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany za pośrednictwem esteraz znajdujących się w płynie jelitowym, surowicy, płucach i w wątrobie, w wyniku czego powstają bardziej polarne produkty: beklometazonu 21-monopropionian, beklometazonu 17-monopropionian i beklometazon, nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby modyfikują farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

### Formoterol

#### Wchłanianie i dystrybucja

Wdychany formoterol wchłania się zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Frakcja dawki inhalacyjnej, która zostaje połknięta po podaniu za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, może wynosić od 60% do 90%. Co najmniej 65% połkniętej frakcji wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu niezmienionej substancji czynnej występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosi 61-64%, z czego 34% związane jest z albuminami. W zakresie stężeń osiągniętych po podaniu dawek terapeutycznych nie występowało nasycenie wiązania. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu doustnym wynosi 2-3 godziny. Wchłanianie formoterolu jest liniowe po inhalacji od 12 do 96 mikrogramów formoterolu.

#### Metabolizm

Formoterol jest szeroko metabolizowany, a najważniejszy szlak obejmuje bezpośrednie sprzężanie z fenolową grupą hydroksylową. Koniugat kwasu glukuronowego jest nieczynny. Drugi główny szlak obejmuje O-demetylację, a następnie sprzężanie z fenolową grupą 2'-hydroksylową. Izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 – biorą udział w O-demetylacji formoterolu. Wątroba wydaje się być głównym miejscem metabolizmu. W istotnych terapeutycznie stężeniach formoterol nie hamuje enzymów CYP450.

### Eliminacja

Całkowite wydalenie formoterolu z moczem po jednorazowej inhalacji suchego proszku z inhalatora zwiększało się liniowo w zakresie dawek 12-96 mikrogramów. Średnio 8% dawki było wydalone w postaci niezmienionej, natomiast 25% jako formoterol całkowity. Na podstawie stężeń w osoczu mierzonych po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów przez 12 zdrowych osób, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oznaczono jako 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% niezmienionej substancji czynnej wydalonej z moczem. Względna proporcja obu enancjomerów pozostawała stała w badanym zakresie dawek i nie było dowodów na względną kumulację jednego enancjomeru w stosunku do drugiego po wielokrotnym dawkowaniu. Po podaniu doustnym (40 do 80 mikrogramów) zdrowym osobom, 6% do 10% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmienionej substancji czynnej; w postaci glukuronidu odzyskano maksymalnie 8% dawki. Łącznie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalone z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że formoterol jest głównie eliminowany w procesach metabolizmu wątrobowego, można się spodziewać zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## Glikopironium

### Wchłanianie i dystrybucja

Glikopironium ma budowę czwartorzędowej soli amoniowej, co ogranicza jego przenikanie przez błony biologiczne i powoduje powolne, zmienne i niekompletne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Po inhalacji glikopironium biodostępność w płucach wynosiła 10,5% (z podaniem doustnym węgla aktywnego), podczas gdy całkowita biodostępność wynosiła 12,8% (bez doustnego podania węgla aktywnego), co potwierdza ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego i wskazuje na to, że ponad 80% ogólnoustrojowego narażenia na glikopironium wynika z wchłaniania w płucach. Po wielokrotnej inhalacji dwa razy na dobę dawek w zakresie od 12,5 do 50 mikrogramów za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego u pacjentów z POChP, glikopironium wykazało liniową farmakokinetykę z niewielką, ogólnoustrojową kumulacją w stanie stacjonarnym (mediana współczynnika kumulacji 2,2-2,5).

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_z$ ) inhalowanego glikopironium była większa niż po infuzji dożylniej (6 420 l w porównaniu z 323 l), co odzwierciedla wolniejszą eliminację po inhalacji.

### Metabolizm

Model metabolizmu glikopironium *in vitro* (mikrosomy wątroby i hepatocyty u ludzi, psów, szczurów, myszy i królików) był podobny wśród gatunków, a głównym procesem metabolicznym była hydroksylacja pierścieni fenylowych lub cyklopentylowych. Wykazano, że CYP2D6 jest jedynym enzymem warunkującym metabolizm glikopironium.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania glikopironium u zdrowych ochotników po wstrzyknięciu dożylnym wynosił około 6 godzin, natomiast po inhalacji u pacjentów z POChP wynosił od 5 do 12 godzin w stanie stacjonarnym. Po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym glikopironium 40% dawki było wydalone z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopironium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalonej z moczem wynosiła od 13,0% do 14,5% w stanie stacjonarnym. Średni klirens nerkowy w zakresie badanych dawek był podobny po inhalacji jednorazowej, jak i wielokrotnej (zakres 281-396 ml/min).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trydonis (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trydonis u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności,

wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopirynium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.

#### Genotoksyczność

Nie oceniano genotoksyczności produktu leczniczego Trydonis, jednak poszczególne substancje czynne były pozbawione działania genotoksycznego w konwencjonalnych układach badawczych.

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzano badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trydonis. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym u myszy transgenicznych Tg-rasH2 glikopirynium bromek nie wykazał działania rakotwórczego. Opublikowane dane dotyczące długoterminowych badań przeprowadzonych z beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumaranem u szczurów nie wskazują na istotne klinicznie działanie rakotwórcze.

### **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

#### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etanol bezwodny  
Kwas solny  
Norfluran (gaz nośny)

#### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

#### **6.3 Okres ważności**

##### Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń

21 miesięcy.

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 2 miesięcy w temperaturze 25°C. Po wydaniu produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 2 miesiące w temperaturze do 25°C.

##### Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 (z opakowania pojedynczego lub zbiorczego) i 180 rozpyleń

22 miesiące.

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas użycia wykazano dla 4 miesięcy w temperaturze 25°C. Po wydaniu produkt leczniczy można przechowywać maksymalnie przez 4 miesiące w temperaturze do 25°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.  
Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.  
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

## Przed wydaniem

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania podczas użycia, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik ciśnieniowy (powlekany aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczany w inhalatorze polipropylenowym, który zawiera ustnik i licznik ilości rozpyleń (opakowania zawierające 60 lub 120 rozpyleń w pojemniku pod ciśnieniem) lub wskaźnik ilości rozpyleń (opakowanie zawierające 180 rozpyleń w pojemniku pod ciśnieniem) i jest wyposażony w polipropylenową osłonę ustnika.

Wielkości opakowań:

Opakowanie zawierające 1 pojemnik po 60, 120 lub 180 rozpyleń.

Opakowanie zbiorcze zawierające 240 rozpyleń (2 pojemniki po 120 rozpyleń każdy).

Opakowanie zbiorcze zawierające 360 rozpyleń (3 pojemniki po 120 rozpyleń każdy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## Informacja dla farmaceutów:

Zapisać na opakowaniu datę wydania produktu pacjentowi.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 grudnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 88 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów proszek do inhalacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 88 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda inhalacja zawiera 9,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do inhalacji

Biały lub prawie biały proszek w białym inhalatorze (NEXThaler).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których nie uzyskuje się odpowiedniego efektu leczenia podczas jednoczesnego stosowania kortykosteroidu wziewnego i długo działającego agonisty receptorów beta-2 lub jednoczesnego stosowania długo działającego agonisty receptorów beta-2 i długo działającego antagonisty receptorów muskarynowych (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.  
Maksymalna dawka to dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych).

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi [współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) od  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] do umiarkowanych (GFR od  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaburzeniami czynności nerek można stosować produkt leczniczy Trydonis w zalecanej dawce.  
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub schyłkową

chorobą nerek wymagającą dializy ( $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, stosowanie produktu leczniczego Trydonis należy rozważyć tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Brak istotnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trydonis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha), dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Trydonis u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

#### Sposób podawania

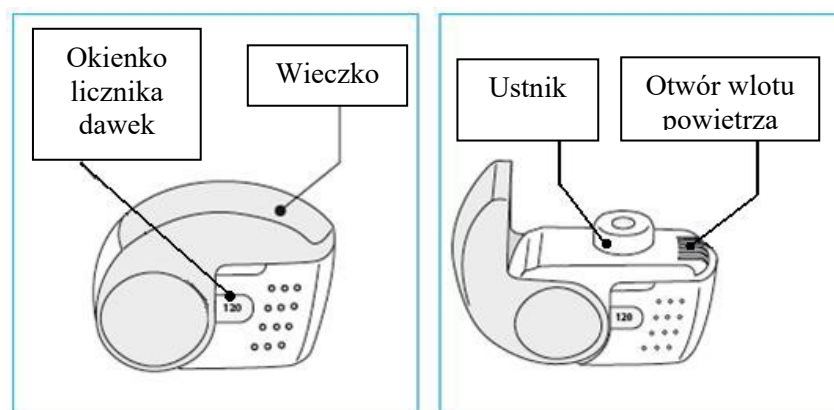
Do podawania wziewnego.

Inhalator jest inhalatorem aktywowanym wdechem. W celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego lekarz lub inna osoba należąca do fachowego personelu medycznego powinna pokazać pacjentowi, jak prawidłowo korzystać z inhalatora, oraz regularnie sprawdzać prawidłowość techniki inhalacji wykonywanej przez pacjenta (patrz „Instrukcja stosowania” poniżej).

Należy zalecić pacjentowi, aby uważnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał zawartej tam instrukcji stosowania.

Po każdej inhalacji pacjent powinien wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby (patrz punkt 4.4).

#### Instrukcja stosowania



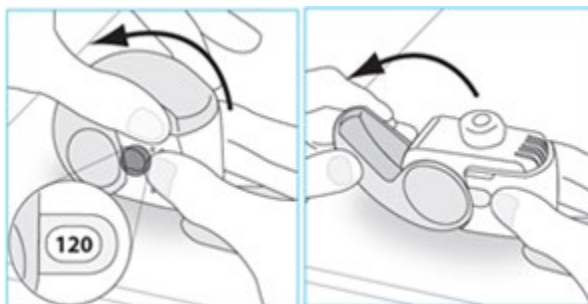
*Przed użyciem nowego inhalatora należy przekazać pacjentowi poniższe informacje:*

- Jeśli saszetka nie jest szczelnie zamknięta lub jest uszkodzona, lub jeśli inhalator wygląda na zepsuty lub zniszczony, pacjent powinien zwrócić inhalator farmaceutce, od którego został nabyty, i uzyskać nowy.
- Pacjent powinien zapisać datę otwarcia saszetki na etykiecie znajdującej się na pudełku.
- Okienko licznika dawek musi wskazywać „120”. Jeśli wskazana liczba jest mniejsza niż „120”, pacjent powinien zwrócić inhalator farmaceutce, od którego został nabyty, i uzyskać nowy.

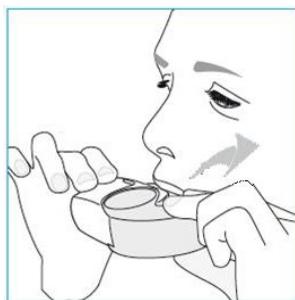
### *Używanie inhalatora:*

Podczas wykonywania inhalacji z użyciem inhalatora pacjent powinien stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej. Należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją.

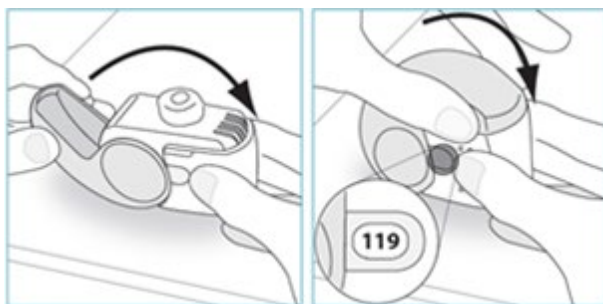
1. Pacjent powinien trzymać inhalator pionowo, sprawdzić liczbę dawek (jakakolwiek liczba od „1” do „120” wskazuje, że w inhalatorze został jeszcze produkt leczniczy) oraz całkowicie otworzyć wieczko.



2. Pacjent powinien wykonać powolny wydech tak głęboki, jak to możliwe bez uczucia dyskomfortu, w celu opróżnienia płuc.
3. Pacjent powinien objąć ustnik wargami bez zatykania otworu wlotu powietrza i bez wykonywania wdechu przez otwór wlotu powietrza.
4. Pacjent powinien wykonać energiczny i głęboki wdech przez usta. W trakcie wykonywania inhalacji może poczuć pewien smak lub usłyszeć, lub poczuć kliknięcie.



5. Następnie pacjent powinien wyjąć inhalator z ust, wstrzymać oddech tak długo, jak jest to możliwe bez uczucia dyskomfortu (5-10 sekund), i powoli wykonać wydech. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Po użyciu pacjent powinien ponownie przytrzymać inhalator w pozycji pionowej, całkowicie zamknąć wieczko i sprawdzić, czy licznik dawek wskazuje o jedną inhalację mniej.



7. W razie konieczności przyjęcia kolejnej dawki, pacjent powinien powtórzyć czynności opisane w punktach od 1 do 6.

**UWAGA:** Liczba inhalacji podana w okienku na obudowie inhalatora nie zmniejsza się po zamknięciu wieczka, jeśli pacjent nie wykonał wdechu przez inhalator. Należy poinstruować pacjenta, aby otwierał wieczko inhalatora wyłącznie, gdy jest to konieczne. Jeśli pacjent otworzy inhalator bez wykonania inhalacji i zamknie wieczko, dawka leku zostanie wycofana do pojemnika z proszkiem wewnątrz inhalatora. Można bezpiecznie wykonać kolejną inhalację.

### *Czyszczenie*

Regularne czyszczenie inhalatora zazwyczaj nie jest konieczne. Po użyciu inhalatora pacjent może go wytrzeć suchą szmatką lub chusteczką. Nie należy używać wody ani innych płynów.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Nie stosować w stanach ostrych.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli lub w leczeniu ostrego zaostrzenia choroby (tzn. w terapii ratunkowej).

### Nadwrażliwość

Po podaniu zgłaszano natychmiastowe reakcje nadwrażliwości. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na reakcje alergiczne, zwłaszcza obrzęk naczynioruchowy (w tym trudności w oddychaniu lub połykaniu, obrzęk języka, warg i twarzy), pokrzywka lub wysypka skórna, należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć leczenie alternatywne.

### Paradoksalny skurcz oskrzeli

Paradoksalny skurcz oskrzeli może objawiać się natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu i duszności po podaniu dawki. Taki stan należy niezwłocznie leczyć za pomocą szybko działającego wziewnego leku rozszerzającego oskrzela (lek doraźny). Należy natychmiast przerwać leczenie, ocenić stan pacjenta i, w razie konieczności, rozpocząć leczenie alternatywne.

### Nasilanie się choroby

Zaleca się nie przerywać nagle leczenia. Jeśli pacjenci uważają, że leczenie jest nieskuteczne, powinni kontynuować leczenie i zwrócić się do lekarza o poradę. Zwiększenie częstości stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na nasilenie choroby podstawowej i konieczna jest ponowna ocena sposobu leczenia. Nagłe lub postępujące nasilenie objawów może zagrażać życiu, dlatego pacjent powinien pilnie zostać zbadany przez lekarza.

### Wpływ na układ krążenia

Ze względu na zawartość długo działających agonistów receptorów beta-2 i długo działających antagonistów receptorów muskarynowych należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Trydonis u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, zwłaszcza z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia i tachyarytmią [przyspieszone i (lub) nieregularne bicie serca, w tym migotanie przedsionków], idiopatycznym podzastawkowym zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężką chorobą serca (zwłaszcza ostrym zawałem mięśnia sercowego, chorobą niedokrwienną serca, zastoinową niewydolnością serca), okluzyjnymi chorobami naczyniowymi (zwłaszcza miażdżycą tętnic), nadciśnieniem tętniczym i tętniakiem.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), wrodzonym lub wywołanym przez produkty lecznicze. Pacjenci z rozpoznaniem powyższych chorób układu krążenia zostali wykluczeni z badań klinicznych nad produktem leczniczym Trydonis.

Jeśli planuje się znieczulenie za pomocą halogenowych środków znieczulających, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmował produktu leczniczego Trydonis przez co najmniej 12 godzin przed rozpoczęciem znieczulenia, ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca.

Należy ponadto zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tyreotoksykozą, cukrzycą, guzem chromochłonnym i nieleczoną hipokaliemią.

#### Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wraz ze zwiększaniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na różnice w obrębie grupy między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka występowania zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

#### Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów

Działania ogólnoustrojowe mogą wystąpić podczas wziewnego przyjmowania każdego z kortykosteroidów, szczególnie przepisywanych w dużych dawkach do stosowania przez długi okres. Dawka dobową produktu leczniczego Trydonis odpowiada średniej dawce kortykosteroidu podawanego wziewnie; ponadto wystąpienie tych działań jest znacznie mniej prawdopodobne niż podczas doustnego przyjmowania kortykosteroidów. Możliwe działania ogólnoustrojowe obejmują: zespół Cushinga, objawy odpowiadające zespołowi Cushinga, zahamowanie czynności kory nadnerczy, opóźnienie wzrostu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości i – rzadziej – szereg działań związanych z psychiką lub zachowaniem, w tym nadaktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, lęk, depresję lub agresję (zwłaszcza u dzieci). Z tego względu ważne jest regularne badanie pacjenta.

Produkt leczniczy Trydonis należy podawać ostrożnie pacjentom z aktywną lub nieaktywną gruźlicą płuc i u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi i wirusowymi dróg oddechowych.

#### Hipokaliemia

Leczenie agonistą receptorów beta-2 może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię. Może się to przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących układu krążenia. Szczególną ostrożność zaleca się u pacjentów z ciężką chorobą, ponieważ działanie to może się nasilać pod wpływem niedotlenienia. Hipokaliemia może się również nasilić wskutek jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych mogących powodować hipokaliemię, takich jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Zaleca się również zachowanie ostrożności, jeśli pacjenci stosują doraźnie kilka leków rozszerzających oskrzela. Zaleca się, by w takich sytuacjach kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### Hiperglikemia

Wdychanie formoterolu może powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z cukrzycą należy kontrolować stężenie glukozy we krwi zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

### Działanie przeciwocholinergiczne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania glikopirynium u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, rozrostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności niezwłocznego przerwania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli jakiegokolwiek z tych objawów podmiotowych i przedmiotowych wystąpią.

Ponadto, z powodu działania przeciwocholinergicznego glikopirynium nie zaleca się jednoczesnego długotrwałego podawania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne (patrz punkt 4.5).

### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek wymagającą dializy, zwłaszcza związanymi ze znacznym zmniejszeniem masy ciała, produkt leczniczy Trydonis należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

### Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Trydonis należy stosować tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko (patrz punkt 5.2). Należy kontrolować, czy u takich pacjentów nie występują działania niepożądane.

### Zapobieganie zakażeniom jamy ustnej i gardła

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia drożdżycy jamy ustnej i gardła, pacjentom należy zalecić wypłukanie jamy ustnej i gardła wodą, bez jej połknięcia, lub umycie zębów szczoteczką po inhalacji zalecanej dawki.

### Zaburzenia widzenia

Zaburzenie widzenia może wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

### Zawartość laktozy

Produkt leczniczy zawiera laktozę.

Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakokinetyczne

Ponieważ glikopirynium jest eliminowane głównie przez nerki, możliwa jest interakcja z produktami leczniczymi wpływającymi na mechanizmy wydalania nerkowego (patrz punkt 5.2). Skutkiem wpływu hamowania transportu kationów organicznych w nerkach (po podaniu cymetydyny jako doświadczalnego inhibitora nośników OCT2 i MATE1) na podatność na wziewnie podawane glikopirynium było, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny, ograniczone zwiększenie całkowitego wpływu na organizm ( $AUC_{0-t}$ ) o 16% oraz niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 20%.

Metabolizm beklometazonu w mniejszym stopniu zależy od CYP3A niż w przypadku innych kortykosteroidów i interakcje są raczej mało prawdopodobne, jednak nie można wykluczyć wystąpienia działań ogólnoustrojowych po jednoczesnym stosowaniu silnie działających inhibitorów CYP3A (np. rytonawir, kobicystat). Z tego względu zaleca się ostrożność i właściwe monitorowanie podczas stosowania tych produktów leczniczych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### Związane z formoterolem

U pacjentów stosujących formoterol wziewnie należy unikać podawania niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych (w tym w postaci kropli do oczu). Jeśli z ważnych powodów są one podawane, działanie formoterolu zmniejszy się lub zaniknie.

Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami beta-adrenergicznymi może następować sumowanie się działania; należy więc zachować ostrożność podczas przepisywania formoterolu do stosowania jednocześnie z innymi lekami beta-adrenergicznymi.

Jednoczesne leczenie chinidyną, dyzopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub fenotiazynami może wydłużyć odstęg QT i zwiększyć ryzyko komorowych zaburzeń rytmu serca. Ponadto L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zaburzać tolerancję serca na leki beta-2-sympatykomimetyczne.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy lub produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może wywołać nadciśnienie tętnicze.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca zwiększa się u pacjentów poddawanych jednocześnie znieczuleniu za pomocą halogenowych węglowodorów.

Jednoczesne leczenie pochodnymi ksantyny, steroidami lub lekami moczopędnymi może nasilać działanie hipokaliemiczne agonistów receptorów beta-2 (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększyć skłonność do występowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

##### Związane z glikopironium

Nie badano jednoczesnego długotrwałego podawania produktu leczniczego Trydonis z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancje przeciwocholinergiczne i dlatego takie stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Trydonis u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że glikokortykosteroidy wywołują skutki we wczesnej fazie ciąży, natomiast beta-2-sympatykomimetyki, takie jak formoterol, mają działania tokolityczne. Dlatego, w celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu Trydonis w okresie ciąży i podczas porodu.

Produkt leczniczy Trydonis należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla pacjentki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Należy obserwować, czy u niemowląt i noworodków, których matki otrzymywały znaczące dawki, nie występują objawy hamowania czynności nadnerczy.

## Karmienie piersią

Brak istotnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trydonis podczas karmienia piersią u ludzi.

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Można założyć, że beklometazonu dipropionian i jego metabolity również przenikają do mleka ludzkiego.

Nie wiadomo, czy formoterol lub glikopironium (w tym ich metabolity) przenikają do mleka ludzkiego, ale wykryto je w mleku karmiących zwierząt. Leki przeciwcholinergiczne, takie jak glikopironium, mogą hamować laktację.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Trydonis, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

## Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań nad produktem leczniczym Trydonis, dotyczących bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do płodności u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały zaburzenie płodności (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Trydonis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W 4-tygodniowym badaniu profil bezpieczeństwa stosowania produktu Trydonis w postaci proszku do inhalacji był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Trydonis w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z POChP lub astmą związanymi z produktem Trydonis, aerozol inhalacyjny, roztwór są odpowiednio dysfonia (0,3% i 1,5%) i kandydoza jamy ustnej (0,8% i 0,3%), zwykle związane z podawaniem wziewnym kortykosteroidów, skurcze mięśni (0,4% i 0,2%), które można przypisać składnikowi będącemu długo działającym agonistą receptorów beta-2, i suchość w jamie ustnej (0,4% i 0,5%), co jest typowym działaniem przeciwcholinergicznym. Podobnie, suchość w jamie ustnej zgłoszono u 2 pacjentów (0,6%) podczas stosowania produktu Trydonis, proszek do inhalacji. U pacjentów z astmą działania niepożądane zwykle występują w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i występują rzadziej po długotrwałym stosowaniu (po 6 miesiącach leczenia).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem, formoterolem i glikopironium, które występowały podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu, jak również działania niepożądane poszczególnych składników wprowadzonych do obrotu, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA                         | Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Częstość występowania |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP), zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, zakażenie dróg moczowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa i gardła <sup>1</sup>                                                                                                                                                                 | Często                |
|                                                                | Grypa <sup>1</sup> , zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przełyku, grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła, zapalenie zatok przynosowych <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa <sup>1</sup> , zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit <sup>1</sup> , kandydoza sromu i pochwy <sup>1</sup> | Niezbyt często        |
|                                                                | Zakażenie (grzybicze) dolnych dróg oddechowych                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rzadko                |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Granulocytopenia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Niezbyt często        |
|                                                                | Małopłytkowość <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Alergiczne zapalenie skóry <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Niezbyt często        |
|                                                                | Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła                                                                                                                                                                                                                                                                   | Rzadko                |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   | Zahamowanie czynności nadnerczy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Hipokaliemia, hiperglikemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Niezbyt często        |
|                                                                | Zmniejszenie łaknienia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Rzadko                |
| Zaburzenia psychiczne                                          | Niepokój <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Niezbyt często        |
|                                                                | Nadmierna aktywność psychoruchowa <sup>1</sup> , zaburzenia snu <sup>1</sup> , lęk, depresja <sup>1</sup> , agresja <sup>1</sup> , zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci) <sup>1</sup>                                                                                                                                                     | Częstość nieznana     |
|                                                                | Bezsennność                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rzadko                |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Często                |
|                                                                | Drżenie, zawroty głowy, zaburzenia smaku <sup>1</sup> , niedoczulica <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          | Niezbyt często        |
|                                                                | Hipersomnia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rzadko                |
| Zaburzenia oka                                                 | Nieostre widzenie <sup>1</sup> (patrz także punkt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Częstość nieznana     |
|                                                                | Jaskra <sup>1</sup> , zaćma <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Zapalenie trąbki słuchowej <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Niezbyt często        |
| Zaburzenia serca                                               | Migotanie przedsionków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, częstoskurcz, tachyarytmia <sup>1</sup> , kołatanie serca                                                                                                                                                                                                             | Niezbyt często        |
|                                                                | Dławica piersiowa (stabilna <sup>1</sup> i niestabilna), dodatkowe pobudzenia (komorowe <sup>1</sup> i nadkomorowe), rytm węzłowy, bradykardia zatokowa                                                                                                                                                                                    | Rzadko                |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Przekrwienie <sup>1</sup> , uderzenie gorąca <sup>1</sup> , nadciśnienie tętnicze                                                                                                                                                                                                                                                          | Niezbyt często        |
|                                                                | Wynaczynienie krwi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rzadko                |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Dysfonia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Często                |
|                                                                | Stan astmatyczny <sup>1</sup> , kaszel, kaszel z odkrztuszaniem <sup>1</sup> , podrażnienie gardła, krwawienie z nosa <sup>1</sup> , zaczerwienienie gardła                                                                                                                                                                                | Niezbyt często        |
|                                                                | Paradoksalny skurcz oskrzeli <sup>1</sup> , zaostrzenie astmy, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, suchość w gardle                                                                                                                                                                                                                | Rzadko                |
|                                                                | Duszność <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka <sup>1</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia połykania <sup>1</sup> , nudności, niestrawność <sup>1</sup> , uczucie pieczenia warg <sup>1</sup> , próchnica zębów <sup>1</sup> , (aftowe) zapalenie jamy ustnej                                                                                                  | Niezbyt często        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Wysypka <sup>1</sup> , pokrzywka, świąd, nadmierne pocenie się <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                | Niezbyt często        |
|                                                                | Obrzęk naczynioruchowy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rzadko                |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Częstość występowania |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Kurcze mięśni, ból mięśni, ból kończyny <sup>1</sup> , ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                    | Niezbyt często        |
|                                                   | Opóźnienie wzrostu <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bardzo rzadko         |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Bolesne oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zapalenie nerek <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | Rzadko                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Zmęczenie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niezbyt często        |
|                                                   | Astenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rzadko                |
|                                                   | Obrzęk obwodowy <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bardzo rzadko         |
| Badania diagnostyczne                             | Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego <sup>1</sup> , zwiększenie liczby płytek krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia insuliny we krwi <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie stężenia kortyzolu <sup>1</sup> | Niezbyt często        |
|                                                   | Zwiększenie ciśnienia krwi <sup>1</sup> , zmniejszenie ciśnienia krwi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                   | Rzadko                |
|                                                   | Zmniejszenie gęstości kości <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bardzo rzadko         |

<sup>1</sup> Działania niepożądane zgłaszane w ChPL obejmujące co najmniej jeden z poszczególnych składników, ale nieobserwowane jako działania niepożądane podczas prac klinicznych nad doskonaleniem produktu leczniczego Trydonis

Poniższe spośród zaobserwowanych działań niepożądanych są zwykle związane z wymienionymi substancjami czynnymi.

#### Beklometazonu dipropionian

Zapalenie płuc, zakażenia grzybicze jamy ustnej, zakażenia grzybicze dolnych dróg oddechowych, dysfonia, podrażnienie gardła, hiperglikemia, zaburzenia psychiczne, zmniejszenie stężenia kortyzolu, nieostre widzenie.

#### Formoterol

Hipokaliemia, hiperglikemia, drżenie, kołatanie serca, kurcze mięśni, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi, migotanie przedsionków, częstoskurcz, tachyarytmia, dławica piersiowa (stabilna i niestabilna), dodatkowe pobudzenia komorowe, rytm węzłowy.

#### Glikopironium

Jaskra, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, suchość błony śluzowej jamy ustnej, próchnica zębów, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zakażenie dróg moczowych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu leczniczego Trydonis może powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe, zgodnie z działaniem farmakologicznym poszczególnych składników, w tym objawy obserwowane po przedawkowaniu innych agonistów receptorów beta-2 lub leków przeciwcholinergicznych i zgodnie ze znanym „efektem klasy” kortykosteroidów podawanych

wziewnie (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo, a w razie konieczności zapewnić odpowiednie monitorowanie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwcholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z glikokortykosteroidami; kod ATC: R03AL09.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Trydonis zawiera beklometazonu dipropionian, formoterol i glikopironium (BDP/FF/G) w postaci suchego proszku tworzącego aerozol o bardzo drobnych cząstkach (ang. *extrafine*), z jednoczesną depozycją wszystkich trzech składników. Cząstki aerozolu produktu Trydonis są średnio znacznie mniejsze niż cząstki dostarczane w postaciach innych aerozoli o większych cząstkach. Dla beklometazonu dipropionianu powoduje to silniejsze działanie niż po podaniu w postaci aerozolu o większych cząstkach (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu bardzo drobnocząstkowego w produkcie leczniczym Trydonis odpowiada 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu w postaci aerozolu o większych cząstkach).

#### Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian podawany wziewnie w zalecanych dawkach wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc. Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane do hamowania stanu zapalnego w przewlekłych chorobach zapalnych dróg oddechowych. Ich działanie jest wywierane poprzez wiązanie do receptorów glikokortykosteroidowych w cytoplazmie, prowadząc do zwiększonej transkrypcji genów kodujących białka przeciwzapalne.

#### Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta-2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

#### Glikopironium

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (substancją o działaniu przeciwcholinergicznym), o dużym powinowactwie, podawanym wziewnie w leczeniu w celu rozszerzenia oskrzeli. Glikopironium działa poprzez blokowanie zwężającego oskrzela działania acetylocholino na komórki mięśni gładkich dróg oddechowych, tym samym rozszerzając drogi oddechowe. Glikopironiowy bromek jest antagonistą receptora muskarynowego, o dużym powinowactwie i wykazany ponad 4-krotnie większym selektywnym działaniu na ludzkie receptory M3 niż na ludzkie receptory M2.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Trydonis proszek do inhalacji

Program badań produktu Trydonis, proszek do inhalacji przeprowadzono z zastosowaniem BDP/FF/G 88+5+9 i obejmował jedno 4-tygodniowe badanie równoważności (ang. *non-inferiority*). Badanie TRI-D było wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, z 3 grupami naprzemiennymi, które porównywało 3 okresy leczenia po 4 tygodnie każdy z zastosowaniem BDP/FF/G w postaci proszku do inhalacji, BDP/FF/G w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu i produktu złożonego beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100/6 mikrogramów w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Każdy z nich był dostarczany w dwóch inhalacjach 2 razy na dobę

z 2-tygodniową przerwą na eliminację produktu leczniczego u pacjentów ze stabilną, umiarkowaną do ciężkiej POChP. Równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności była zmiana od punktu początkowego w wartości  $FEV_1$  AUC<sub>0-12h</sub> znormalizowana w czasie oraz w minimalnej wartości  $FEV_1$  po 24 godzinach 28. dnia.

#### *Wpływ na czynność płuc*

Zrandomizowano 366 pacjentów. Wykazano równoważność BDP/FF/G w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z BDP/FF/G w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu dla obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych, gdzie dolna granica przedziału ufności skorygowanych średnich różnic znajdowała się powyżej wartości granicznej równoważności wynoszącej -50 ml: skorygowane średnie różnice (95% CI) wynosiły -20 ml (-35; -6) dla wartości  $FEV_1$  AUC<sub>0-12h</sub> i 3 ml (-15; 20) dla minimalnej wartości  $FEV_1$  po 24 godzinach 28. dnia.

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu, BDP/FF/G zarówno w postaci proszku do inhalacji, jak i w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu istotnie zwiększał wartość  $FEV_1$  AUC<sub>0-12h</sub> o odpowiednio 85 ml (95% CI: 70; 99) i 105 ml (95% CI: 90; 120), ( $p < 0,001$  dla obu postaci).

#### *Przepływ wdechowy*

Przeprowadzono otwarte badanie z placebo, aby ustalić, czy na przepływ wdechowy, który można wytworzyć podczas użycia inhalatora, nie ma wpływu wiek pacjenta, choroba i nasilenie choroby oraz czy w związku z tym aktywację i dostarczenie substancji czynnej z urządzenia można uzyskać u wszystkich pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w każdej grupie wiekowej i chorób, którzy byli w stanie aktywować inhalator. W badaniu uczestniczyło osiemdziesięciu dziewięciu pacjentów w wieku od 5 do 84 lat, w tym pacjenci z umiarkowaną i ciężką astmą (odpowiednio  $FEV_1 > 60\%$  i  $\leq 60\%$  wartości należnej) i pacjenci z umiarkowaną i ciężką POChP (odpowiednio  $FEV_1 \geq 50\%$  i  $< 50\%$  wartości należnej). Wszyscy pacjenci niezależnie od wieku, choroby i nasilenia choroby byli w stanie wytworzyć wystarczająco silny przepływ wdechowy, aby aktywować inhalator. W dodatkowym, otwartym badaniu z placebo pacjenci z łagodną do ciężkiej POChP, niezależnie od ich ograniczeń czynnościowych, byli w stanie skutecznie aktywować i używać inhalatora.

#### *Trydonis aerozol inhalacyjny, roztwór*

Program badań produktu Trydonis w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu w zakresie POChP przeprowadzono z zastosowaniem BDP/FF/G 87+5+9 i obejmował dwa 52-tygodniowe badania z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną. W badaniu TRILOGY porównywano BDP/FF/G z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu 100 mikrogramów + 6 mikrogramów, podawanym w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę (1 368 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRINITY porównywano BDP/FF/G z tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę; ponadto porównywano działania z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem 100 mikrogramów + 6 mikrogramów (co odpowiada dostarczonej dawce 84,6 mikrogramów + 5,0 mikrogramów), podawanego w dwóch inhalacjach dwa razy na dobę oraz tiotropium 18 mikrogramów, w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji raz na dobę (2 691 pacjentów przyporządkowanych losowo do badania). W badaniu TRIBUTE porównywano BDP/FF/G z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium 85/43 mikrogramy w postaci proszku do inhalacji w kapsułce twardej, podawanym w jednej inhalacji na dobę (1 532 przydzielonych losowo pacjentów).

#### *Zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP*

BDP/FF/G w ciągu 52 tygodni zmniejszył częstość występowania umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń o 23% w porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu (częstość: 0,41 wobec 0,53 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,005$ ), o 20% w porównaniu z tiotropium (częstość: 0,46 wobec 0,57 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,003$ ) i o 15% w porównaniu z produktem złożonym indakaterolu z glikopironium (częstość: 0,50 wobec 0,59 zdarzenia na pacjenta na rok;  $p = 0,043$ ). Nie zaobserwowano różnic podczas porównania

BDP/FF/G z doraźnym skojarzeniem trzech substancji czynnych, składającym się z produktu złożonego beklometazonu dipropionianu z formoterolem oraz tiotropium (częstość umiarkowanych i ciężkich zaostżeń: 0,46 wobec 0,45 zdarzenia na pacjenta na rok).

#### *Wpływ na czynność płuc*

W porównaniu z produktem złożonym beklometazonu dipropionianu i formoterolu BDP/FF/G zwiększył FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 71 ml po 28 dniach leczenia, o 81 ml po 26 tygodniach leczenia, a po 52 tygodniach leczenia – o 63 ml. W porównaniu z tiotropium BDP/FF/G po 26 tygodniach leczenia zwiększył FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 51 ml, a po 52 tygodniach leczenia – o 61 ml. Te zwiększenia objętości były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). W porównaniu z produktem złożonym zawierającym indakaterol z glikopironium BDP/FF/G po 52 tygodniach leczenia zwiększył średnie FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki o 22 ml ( $p = 0,018$ ). Podobną poprawę, chociaż nieistotną statystycznie, obserwowano w tygodniach 26 i 52.

Nie zaobserwowano różnic podczas porównywania BDP/FF/G i doraźnego skojarzenia trzech substancji czynnych, składającego się z produktu złożonego zawierającego beklometazonu dipropionian i formoterol oraz z tiotropium (po 52 tygodniach leczenia różnica FEV<sub>1</sub> przed podaniem dawki wynosiła 3 ml).

#### *Wyniki dotyczące objawów*

BDP/FF/G był statystycznie istotnie lepszy pod względem poprawy jakości życia niż produkt złożony zawierający beklometazonu dipropionian i formoterol, niż tiotropium i niż produkt złożony zawierający indakaterol z glikopironium [określono za pomocą kwestionariusza Szpitala Św. Jerzego, dotyczącego układu oddechowego (ang. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) – punktacja łączna].

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Trydonis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Trydonis – produkt złożony

Farmakokinetykę beklometazonu dipropionianu (i jego aktywnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu), formoterolu i glikopironiowego bromku oceniano w badaniu farmakokinetyki z udziałem zdrowych osób porównującym produkt leczniczy Trydonis w postaci proszku do inhalacji i aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Obie postacie dostarczały beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran i glikopironiowy bromek o mocy 100/6/12,5 µg na inhalację (8 inhalacji, co odpowiada dawce całkowitej wynoszącej 800/48/100 µg). Względne, całkowite narażenie ogólnoustrojowe było oceniane bez podania doustnego węgla aktywnego, aby uwzględnić substancję czynną wchłanianą z płuc i z przewodu pokarmowego. Względną biodostępność w płucach oceniano, podając doustnie węgiel aktywny, aby wykluczyć wchłanianie substancji czynnej z przewodu pokarmowego.

Beklometazonu dipropionian był szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 10 minutach od podania dawki produktu Trydonis zarówno w postaci proszku do inhalacji, jak i w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. W porównaniu z aerozolem inhalacyjnym, roztworem podanie proszku do inhalacji prowadziło do zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego (1,2-krotnie dla C<sub>max</sub> i 2,4-krotnie dla AUC<sub>0-t</sub>) oraz biodostępności w płucach (1,3-krotnie dla C<sub>max</sub> i 2,5-krotnie dla AUC<sub>0-t</sub>). Szybko powstawał beklometazonu 17-monopropionian i osiągał maksymalne stężenie w osoczu po 15-30 minutach od podania produktu leczniczego. Podanie proszku do inhalacji prowadziło do nieznacznie mniejszego całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w porównaniu z aerozolem inhalacyjnym, roztworem (-17% dla C<sub>max</sub> i -16% dla AUC<sub>0-t</sub>), natomiast biodostępność w płucach była taka sama dla AUC<sub>0-t</sub>, ale nieznacznie mniejsza dla C<sub>max</sub> (-13%). Formoterol był szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 10 minutach od podania dawki w przypadku proszku do inhalacji i aerozolu inhalacyjnego, roztworu. W porównaniu

z aerozolem inhalacyjnym, roztworem podanie proszku do inhalacji prowadziło do zwiększenia całkowitego narażenia ogólnoustrojowego (1,6-krotnie dla  $C_{max}$  i 1,2-krotnie dla  $AUC_{0-t}$ ) oraz biodostępności w płucach (1,8-krotnie dla  $C_{max}$  i 1,9-krotnie dla  $AUC_{0-t}$ ).

Profil farmakokinetyki glikopironiowego bromku charakteryzował się szybkim wchłanianiem, z maksymalnym stężeniem w osoczu po 10 minutach od podania dawki zarówno w postaci proszku do inhalacji, jak i w postaci aerozolu inhalacyjnego, roztworu. Całkowite narażenie ogólnoustrojowe było takie samo w przypadku proszku do inhalacji i aerozolu inhalacyjnego, roztworu, ale było 2,2-krotnie większe w ocenie maksymalnego stężenia. Biodostępność w płucach była większa w przypadku proszku do inhalacji z 2,9-krotnym zwiększeniem  $C_{max}$  i 1,2-krotnym zwiększeniem  $AUC_{0-t}$ .

#### Wpływ zaburzeń czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek o nasileniu lekkim do ciężkiego, nie miały wpływu na narażenie ogólnoustrojowe ( $AUC_{0-t}$ ) na beklometazonu dipropionian, na jego metabolit beklometazonu 17-monopropionian ani na formoterol. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaobserwowano żadnego wpływu dotyczącego glikopironium. Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odnotowano maksymalnie 2,5-krotne zwiększenie całkowitego narażenia ogólnoustrojowego w wyniku znacznego zmniejszenia wydalania z moczem (zmniejszenie klirensu nerkowego glikopironium o około 90%). Symulacje przeprowadzone z użyciem modelu farmakokinetycznego wykazały, że nawet jeśli współzmiennne miały skrajne wartości (masa ciała poniżej 40 kg z jednoczesnym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), narażenie na substancje czynne produktu leczniczego Trydonis pozostaje w przybliżeniu w 2,5-krotnym przedziale w porównaniu z narażeniem u typowego pacjenta, u którego wartości współzmiennych są zbliżone do mediany.

#### Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian jest prolekiem o słabym powinowactwie do wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym, hydrolizowanym przez esterazy do czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu, który z kolei wykazuje silniejsze miejscowe przeciwzapalne działanie niż prolek – beklometazonu dipropionian.

#### Wchłanianie, dystrybucja i metabolizm

Wdychany beklometazonu dipropionian szybko wchłania się przez płuca; przed wchłonięciem następuje szybkie przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przez esterazy, które znajdują się w większości tkanek. Dostępność ogólnoustrojowa czynnego metabolitu wynika z wchłaniania z płuc (36%) i z wchłaniania połkniętej dawki z przewodu pokarmowego. Biodostępność połkniętego beklometazonu dipropionianu jest nieznaczna; jednakże przekształcenie w beklometazonu 17-monopropionian przed wchłonięciem powoduje, że 41% dawki jest wchłaniane jako czynny metabolit. Narażenie ogólnoustrojowe zwiększa się w przybliżeniu liniowo wraz ze zwiększaniem inhalowanej dawki. Po inhalacji biodostępność bezwzględna niezmienionego beklometazonu dipropionianu wynosi około 2% nominalnej dawki, a beklometazonu 17-monopropionianu – 62% nominalnej dawki. Po podaniu dożylnym dyspozycja beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu charakteryzuje się dużym klirensiem osoczym (odpowiednio 150 i 120 l/h) przy małej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym beklometazonu dipropionianu (20 l) i większej dystrybucji tkankowej jego czynnego metabolitu (424 l). Wiązanie z białkami osocza jest umiarkowanie duże.

#### Eliminacja

Wydalanie z kałem jest główną drogą eliminacji beklometazonu dipropionianu, zwłaszcza w postaci polarnych metabolitów. Wydalanie beklometazonu dipropionianu i jego metabolitów przez nerki jest nieznaczne. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji beklometazonu dipropionianu wynosi 0,5 godziny, a beklometazonu 17-monopropionianu – 2,7 godziny.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki beklometazonu dipropionianu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że beklometazonu dipropionian jest bardzo szybko metabolizowany

za pośrednictwem esteraz znajdujących się w płynie jelitowym, surowicy, płucach i w wątrobie, w wyniku czego powstają bardziej polarne produkty: beklometazonu 21-monopropionian, beklometazonu 17-monopropionian i beklometazon, nie należy się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby modyfikują farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa beklometazonu dipropionianu.

## Formoterol

### Wchłanianie i dystrybucja

Wdychany formoterol wchłania się zarówno z płuc, jak i z przewodu pokarmowego. Frakcja dawki inhalacyjnej, która zostaje połknięta po podaniu za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego, może wynosić od 60% do 90%. Co najmniej 65% połkniętej frakcji wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne w osoczu niezmienionej substancji czynnej występuje w ciągu 0,5 do 1 godziny po podaniu doustnym. Wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosi 61-64%, z czego 34% związane jest z albuminami. W zakresie stężeń osiągniętych po podaniu dawek terapeutycznych nie występowało nasycenie wiązania. Okres półtrwania w fazie eliminacji określony po podaniu doustnym wynosi 2-3 godziny. Wchłanianie formoterolu jest liniowe po inhalacji od 12 do 96 mikrogramów formoterolu.

### Metabolizm

Formoterol jest szeroko metabolizowany, a najważniejszy szlak obejmuje bezpośrednie sprzężanie z fenolową grupą hydroksylową. Koniugat kwasu glukuronowego jest nieczynny. Drugi główny szlak obejmuje O-demetylację, a następnie sprzężanie z fenolową grupą 2'-hydroksylową. Izoenzymy cytochromu P450 – CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 – biorą udział w O-demetylacji formoterolu. Wątroba wydaje się być głównym miejscem metabolizmu. W istotnych terapeutycznie stężeniach formoterol nie hamuje enzymów CYP450.

### Eliminacja

Całkowite wydalenie formoterolu z moczem po jednorazowej inhalacji suchego proszku z inhalatora zwiększało się liniowo w zakresie dawek 12-96 mikrogramów. Średnio 8% dawki było wydalone w postaci niezmienionej, natomiast 25% jako formoterol całkowity. Na podstawie stężeń w osoczu mierzonych po inhalacji pojedynczej dawki 120 mikrogramów przez 12 zdrowych osób, średni końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji oznaczono jako 10 godzin. Enancjomery (R,R) i (S,S) stanowiły odpowiednio około 40% i 60% niezmienionej substancji czynnej wydalonej z moczem. Względna proporcja obu enancjomerów pozostawała stała w badanym zakresie dawek i nie było dowodów na względną kumulację jednego enancjomeru w stosunku do drugiego po wielokrotnym dawkowaniu. Po podaniu doustnym (40 do 80 mikrogramów) zdrowym osobom, 6% do 10% dawki odzyskano w moczu w postaci niezmienionej substancji czynnej; w postaci glukuronidu odzyskano maksymalnie 8% dawki. Łącznie 67% doustnej dawki formoterolu jest wydalone z moczem (głównie w postaci metabolitów), a pozostała część z kałem. Klirens nerkowy formoterolu wynosi 150 ml/min.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki formoterolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że formoterol jest głównie eliminowany w procesach metabolizmu wątrobowego, można się spodziewać zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

## Glikopironium

### Wchłanianie i dystrybucja

Glikopironium ma budowę czwartorzędowej soli amoniowej, co ogranicza jego przenikanie przez błony biologiczne i powoduje powolne, zmienne i niekompletne wchłanianie z przewodu pokarmowego. Po inhalacji glikopironium biodostępność w płucach wynosiła 10,5% (z podaniem doustnym węgla aktywnego), podczas gdy całkowita biodostępność wynosiła 12,8% (bez doustnego podania węgla aktywnego), co potwierdza ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego i wskazuje na to, że ponad 80% ogólnoustrojowego narażenia na glikopironium wynika z wchłaniania w płucach. Po wielokrotnej inhalacji dwa razy na dobę dawek w zakresie od 12,5 do 50 mikrogramów

za pomocą inhalatora ciśnieniowego dozującego u pacjentów z POChP, glikopironium wykazało liniową farmakokinetykę z niewielką, ogólnoustrojową kumulacją w stanie stacjonarnym (mediana współczynnika kumulacji 2,2-2,5).

Pozorna objętość dystrybucji ( $V_z$ ) inhalowanego glikopironium była większa niż po infuzji dożylniej (6 420 l w porównaniu z 323 l), co odzwierciedla wolniejszą eliminację po inhalacji.

#### Metabolizm

Model metabolizmu glikopironium *in vitro* (mikrosomy wątroby i hepatocyty u ludzi, psów, szczurów, myszy i królików) był podobny wśród gatunków, a głównym procesem metabolicznym była hydroksylacja pierścieni fenylowych lub cyklopentylowych. Wykazano, że CYP2D6 jest jedynym enzymem warunkującym metabolizm glikopironium.

#### Eliminacja

Średni okres półtrwania glikopironium u zdrowych ochotników po wstrzyknięciu dożylnym wynosił około 6 godzin, natomiast po inhalacji u pacjentów z POChP wynosił od 5 do 12 godzin w stanie stacjonarnym. Po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym glikopironium 40% dawki było wydalone z moczem w ciągu 24 godzin. U pacjentów z POChP otrzymujących wziewnie glikopironium w dawce powtarzanej dwa razy na dobę, frakcja dawki wydalonej z moczem wynosiła od 13,0% do 14,5% w stanie stacjonarnym. Średni klirens nerkowy w zakresie badanych dawek był podobny po inhalacji jednorazowej, jak i wielokrotnej (zakres 281-396 ml/min).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Bezpieczeństwo farmakologiczne

W badaniu podania wziewnego u psów ocenianych metodą telemetryczną układ krążenia był głównym układem docelowym doraźnego działania produktu leczniczego Trydonis (zwiększenie częstości akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zmiany w EKG przy większych dawkach). Działania te były prawdopodobnie związane głównie z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium. Nie uzyskano dowodów na działania nadaddytywne potrójnego skojarzenia w porównaniu z pojedynczymi substancjami.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach wielokrotnego podawania wziewnego produktu leczniczego Trydonis u szczurów i psów przez okres do 13 tygodni główne zaobserwowane zmiany były związane z działaniem na układ immunologiczny (prawdopodobnie z powodu ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów beklometazonu dipropionianu i jego czynnego metabolitu beklometazonu 17-monopropionianu) oraz na układ krążenia (prawdopodobnie związane z aktywnością beta-2-adrenergiczną formoterolu i aktywnością przeciwmuskarynową glikopironium). Profil toksykologiczny potrójnego skojarzenia odzwierciedlał profil poszczególnych substancji czynnych bez znacznego zwiększenia działania toksycznego i bez nieoczekiwanych wyników.

#### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Uznano, że beklometazonu dipropionian/beklometazonu 17-monopropionian jest odpowiedzialny za toksyczny wpływ na rozród u szczurów, taki jak zmniejszenie odsetka poczęć, wskaźnika płodności, wczesnych parametrów rozwoju zarodka (utrata implantacji), opóźnienie kostnienia i zwiększona częstość występowania zmian trzewnych; natomiast działanie tokolityczne i przeciwmuskarynowe, przypisane aktywności beta-2-adrenergicznej formoterolu i aktywności przeciwmuskarynowej glikopironium, dotyczyły ciężarnych samic szczurów w późnej fazie ciąży i (lub) wczesnej fazie laktacji, prowadząc do utraty młodych.

#### Genotoksyczność

Nie oceniano genotoksyczności produktu leczniczego Trydonis, jednak poszczególne substancje czynne były pozbawione działania genotoksycznego w konwencjonalnych układach badawczych.

## Rakotwórczość

Nie przeprowadzano badań rakotwórczości dla produktu leczniczego Trydonis. Jednak w 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu wziewnym u szczurów i 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości po podaniu doustnym u myszy transgenicznym Tg-rasH2 glikopironiowy bromek nie wykazał działania rakotwórczego. Opublikowane dane dotyczące długoterminowych badań przeprowadzonych z beklometazonu dipropionianem i formoterolu fumaranem u szczurów nie wskazują na istotne klinicznie działanie rakotwórcze.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna (może zawierać białka mleka)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu saszetki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Inhalator to biały inhalator z szarym wieczkiem ustnika i licznikiem inhalacji. Obudowa inhalatora składa się z niżej znajdującego się pojemnika, na którym jest okienko, w którym wyświetla się liczba pozostałych inhalacji, oraz z połączonego z nim wieczka. Podczas otwierania, wieczko, które również uruchamia mechanizm licznika dawek, odkrywa ustnik, przez który inhalowany jest produkt leczniczy.

Dolna część inhalatora oraz ustnik wykonane są z kopolimeru akrylonitrylowo-butadienowo-styrenowego, natomiast wieczko jest wykonane z polipropylenu.

Inhalator jest zapakowany w saszetkę z termozgrzewalnej folii wykonanej z poliamidu/aluminium/polietylenu (PA/Al/PE) lub z tereftalanu polietylenu/aluminium/polietylenu (PET/Al/PE).

Wielkość opakowań:

Opakowanie z 1 inhalatorem zawierającym 120 inhalacji

Opakowanie zbiorcze zawierające 240 inhalacji (2 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy).

Opakowanie zbiorcze zawierające 360 inhalacji (3 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2018  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 grudnia 2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA POJEDYNCZEGO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.  
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.  
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **60 rozpyleń**.  
1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 rozpyleń**.  
1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **180 rozpyleń**.

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń:

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120 i 180 rozpyleń:

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

**Data wydania**

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed wydaniem:**

Przechowywać w lodówce.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

## 12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

|                              |
|------------------------------|
| <b>15. INSTRUKCJA UŻYCIA</b> |
|------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A</b> |
|-------------------------------------------------|

Trydonis 87+5+9 µg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (zawiera Blue Box)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.  
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.  
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

Opakowanie zbiorcze: **240 rozpyleń** (2 pojemniki ciśnieniowe zawierające 120 rozpyleń każdy).  
Opakowanie zbiorcze: **360 rozpyleń** (3 pojemniki ciśnieniowe zawierające 120 rozpyleń każdy).

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

**Data wydania**

Zapisać datę wydania również na każdym poszczególnym opakowaniu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**Przed wydaniem:**

Przechowywać w lodówce.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trydonis 87+5+9 µg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 87+5+9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny, kwas solny, gaz nośny: norfluran.  
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.  
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, roztwór.

1 pojemnik ciśnieniowy zawierający **120 rozpyleń**.

**Żaden element opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.**

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**Po wydaniu:**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

**Data wydania:****9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Włochy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Trydonis 87+5+9 µg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**POJEMNIK ALUMINIOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trydonis, 87+5+9 mikrogramów aerozol inhalacyjny  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

Podanie wziewne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

60 rozpyleń  
120 rozpyleń  
180 rozpyleń

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**DOZOWNIK PLASTIKOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trydonis, 87+5+9 µg

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

**4. NUMER SERII**

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA POJEDYNCZEGO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 88+5+9 mikrogramów, proszek do inhalacji  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 88 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.  
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

1 inhalator NEXThaler zawierający **120 inhalacji**.

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu saszetki lek należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu.

Dla pacjenta: należy wpisać datę pierwszego otwarcia saszetki i przykleić etykietę na spód inhalatora.

[Miejsce na samoprzylepną etykietę o następującej treści:]

Trydonis 88/5/9 Data otwarcia saszetki: ../../..

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1274/006 (1 inhalator zawierający 120 inhalacji)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trydonis 88+5+9 µg proszek do inhalacji

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (zawiera Blue Box)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 88+5+9 mikrogramów, proszek do inhalacji  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 88 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

Opakowanie zbiorcze: **240 inhalacji** (2 inhalatory NEXThaler zawierające po 120 inhalacji każdy).

Opakowanie zbiorcze: **360 inhalacji** (3 inhalatory NEXThaler zawierające po 120 inhalacji każdy).

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu saszetki lek należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy)  
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Trydonis 88+5+9 µg proszek do inhalacji

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (NIE ZAWIERA BLUE BOX)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 88+5+9 mikrogramów, proszek do inhalacji  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda dostarczona dawka zawiera 88 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium.

Każda odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego i 10 mikrogramów glikopironium.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.  
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

1 inhalator NEXThaler zawierający 120 inhalacji.

**Żaden element opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.**

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po pierwszym otwarciu saszetki lek należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu.

Dla pacjenta: należy wpisać datę pierwszego otwarcia saszetki i przykleić etykietę na spód inhalatora.

[Miejsce na samoprzylepną etykietę o następującej treści:]

Trydonis 88/5/9 Data otwarcia saszetki: ../../..

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy)  
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatory zawierające po 120 inhalacji każdy)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trydonis 88+5+9 µg proszek do inhalacji

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

### SASZETKA

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trydonis, 88+5+9 mikrogramów, proszek do inhalacji  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i magnezu stearynian.  
Więcej informacji znajduje się w ulotce.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji

1 inhalator NEXThaler zawierający **120 inhalacji**.

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie wziewne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu saszetki lek należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU****13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**INHALATOR**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Trydonis, 88+5+9 µg, proszek do inhalacji  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

Podanie wziewne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

120 inhalacji

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Trydonis, 87 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, roztwór beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Trydonis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trydonis
3. Jak stosować lek Trydonis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trydonis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Trydonis i w jakim celu się go stosuje**

Trydonis jest lekiem pomagającym w oddychaniu i zawierającym trzy substancje czynne:

- beklometazonu dipropionian,
- formoterolu fumaran dwuwodny oraz
- glikopironium.

Beklometazonu dipropionian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, które działają w celu zmniejszenia obrzęku i podrażnienia płuc.

Formoterol i glikopironium są lekami zwanymi długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Działają one w różny sposób w celu rozkurczenia mięśni w drogach oddechowych, dzięki czemu rozszerzają drogi oddechowe i ułatwiają oddychanie.

Regularne leczenie tymi trzema substancjami czynnymi pomaga w złagodzeniu i zapobieganiu objawom, takim jak: duszność, świszczący oddech i kaszel u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Lek Trydonis może zmniejszać częstość zaostrzeń (nasilenie objawów) objawów POChP. POChP jest ciężką, przewlekłą chorobą, w której drogi oddechowe ulegają zablokowaniu, a pęcherzyki płucne ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do trudności w oddychaniu.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trydonis**

##### **Kiedy nie stosować leku Trydonis**

Jeśli pacjent ma uczulenie na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i (lub) glikopironium lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6.).

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Trydonis stosuje się w obturacyjnej chorobie płuc jako leczenie podtrzymujące. Nie należy stosować tego leku do leczenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

### Jeśli pogorszy się oddychanie

Jeśli u pacjenta zaraz po wdychu leku nasili się duszność lub wystąpi świszczący oddech (oddychanie ze świstem), należy przerwać stosowanie inhalatora z lekiem Trydonis i niezwłocznie zastosować inhalator z szybko działającym „lekiem doraźnym”. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz oceni objawy u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie inne leczenie. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

### Jeśli nasili się choroba płuc

Jeśli objawy się nasila lub są trudne do opanowania (np. jeśli pacjent częściej stosuje osobny inhalator z „lekiem doraźnym”) lub jeśli inhalator z „lekiem doraźnym” nie zmniejsza objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Może nasilać się choroba płuc i lekarz może zalecić inne leczenie.

### Przed rozpoczęciem stosowania leku Trydonis należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak dusznica bolesna (ból serca, ból w klatce piersiowej), niedawno przebyty zawał serca (zawał mięśnia sercowego), niewydolność serca, zwężenie tętnic wokół serca (choroba wieńcowa), choroba zastawek serca lub inne choroby serca, lub jeśli występuje u niego choroba zwana kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (zwaną również HOCM, ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, stan, w którym mięsień sercowy jest nieprawidłowy);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne tętno, szybkie tętno lub kołatanie serca, lub jeśli stwierdzono, że zapis czynności serca (EKG) jest nieprawidłowy;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnic (znane również jako miażdżycza tętnic), wysokie ciśnienie krwi lub jeśli u pacjenta występuje tętniak (nieprawidłowe wybrzuszenie ściany naczynia krwionośnego);
- jeśli u pacjenta występuje nadczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia). Skojarzenie leku Trydonis z niektórymi innymi lekami stosowanymi w POChP lub takimi lekami jak diuretyki (leki moczopędne, stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi) może powodować znaczne zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Dlatego lekarz od czasu do czasu może zalecić kontrolę stężenia potasu we krwi;
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek chorobę wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent ma cukrzycę. Duże dawki formoterolu mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi i dlatego podczas rozpoczynania stosowania tego leku i od czasu do czasu podczas leczenia konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w celu sprawdzenia stężenia cukru we krwi;
- jeśli pacjent ma guz nadnercza (znany jako guz chromochłonny);
- jeśli pacjent ma być poddany znieczuleniu; w zależności od rodzaju znieczulenia, może być konieczne przerwanie stosowania leku Trydonis na co najmniej 12 godzin przed znieczuleniem;

- jeśli pacjent jest lub był kiedykolwiek leczony na gruźlicę lub jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie klatki piersiowej;
- jeśli pacjent ma zaburzenia oczu zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- jeśli pacjent ma trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenia jamy ustnej lub gardła.

Jeśli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Trydonis należy omówić to z lekarzem.

Jeśli pacjent ma obecnie lub miał w przeszłości problemy zdrowotne lub jakiekolwiek alergie lub jeśli ma wątpliwości, czy może stosować lek Trydonis, przed rozpoczęciem stosowania inhalatora z lekiem Trydonis należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

#### Jeśli pacjent stosuje już lek Trydonis

Jeśli pacjent stosuje lek Trydonis lub duże dawki innych kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas i znajdzie się w sytuacji stresu (np. przyjęcie do szpitala po wypadku, po poważnym urazie lub przed operacją) może być konieczne podanie pacjentowi większej dawki tego leku. W takiej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki kortykosteroidów przez lekarza, aby pacjent poradził sobie z sytuacją stresu. Lekarz może przepisać je w postaci tabletek lub wstrzyknięć.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

#### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Lek Trydonis a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków podobnych do leku Trydonis, stosowanych w chorobie płuc.

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku Trydonis i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

**Nie stosować tego leku z lekiem blokującym receptory beta** (stosowanym w leczeniu określonych chorób serca, takich jak dusznica bolesna lub do zmniejszenia ciśnienia krwi), chyba że lekarz wybrał lek beta-adrenolityczny, który nie wpływa na oddychanie. Leki beta-adrenolityczne (w tym leki blokujące receptory beta, w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać działanie formoterolu lub powodować, że nie będzie działać wcale. Z drugiej strony, stosowanie innych leków pobudzających receptory beta-2 (działających w taki sam sposób jak formoterol) może nasilić działanie formoterolu.

#### Jednoczesne stosowanie leku Trydonis z:

- lekami stosowanymi w leczeniu
  - nieprawidłowego rytmu serca (chinidyna, dyzopiramid, prokainamid),
  - reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe),
  - objawów depresji lub zaburzeń psychicznych, takimi jak inhibitory monoaminooksydazy (na przykład fenelzyna i izokarboksazyd), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (na przykład amitryptylina i imipramina), fenotiazyny
 może powodować pewne zmiany w elektrokardiogramie (EKG, zapis czynności serca). Może również zwiększyć się ryzyko zaburzeń rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu);
- lekami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa), w leczeniu niedoczynności tarczycy (lewotyroksyna), z lekami zawierającymi oksytocynę (powodującą skurcze macicy)

i z alkoholem może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych formoterolu na serce;

- inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), w tym z lekami o podobnych właściwościach jak furazolidon i prokarbazyna, stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych, może powodować zwiększenie ciśnienia krwi;
- lekami stosowanymi w leczeniu chorób serca (digoksyna) może powodować zmniejszenie stężenia potasu we krwi; może to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu serca;
- innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP (teofilina, aminofilina lub kortykosteroidy) i z lekami moczopędnymi może również powodować zmniejszenie stężenia potasu;
- niektórymi lekami znieczulającymi może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca;
- disulfiramem, lekiem stosowanym w leczeniu osób z alkoholizmem (problemami dotyczącymi picia alkoholu), lub z metronidazolem, antybiotykiem stosowanym w leczeniu zakażeń w organizmie, może powodować działania niepożądane (np. nudności, wymioty, ból brzucha) z powodu niewielkiej ilości alkoholu zawartej w leku Trydonis.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Trydonis należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy zalecił tak lekarz. Zaleca się unikanie stosowania leku Trydonis podczas porodu ze względu na hamujące działanie formoterolu na skurcze macicy.

Nie należy stosować leku Trydonis podczas karmienia piersią. Pacjentka i lekarz muszą podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Trydonis, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Trydonis wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Trydonis zawiera etanol**

Ten lek zawiera 8,856 mg alkoholu (etanolu) w każdym rozpyleniu, co jest równoważne 17,172 mg na dawkę składającą się z dwóch rozpyleń. Ilość alkoholu w dwóch rozpyleniach tego leku jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

## **3. Jak stosować lek Trydonis**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to dwa rozpylenia rano i dwa rozpylenia wieczorem.

Jeśli pacjent uważa, że lek jest niezbyt skuteczny, powinien zwrócić się do lekarza.

Jeśli wcześniej pacjent stosował inny inhalator zawierający beklometazonu dipropionian, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ skuteczna dawka beklometazonu dipropionianu zawarta w leku Trydonis w leczeniu POChP może być mniejsza niż w przypadku innych inhalatorów.

### **Droga podania**

Lek Trydonis jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Lek należy wdychać przez usta, co spowoduje dostarczenie leku bezpośrednio do płuc.

Lek ten znajduje się w pojemniku ciśnieniowym w plastikowym inhalatorze z ustnikiem.

Lek Trydonis jest dostępny w trzech wielkościach pojemników:

- pojemnik dostarczający 60 rozpyleń
- pojemnik dostarczający 120 rozpyleń
- pojemnik dostarczający 180 rozpyleń

Jeśli pacjentowi przepisano pojemnik dostarczający 60 rozpyleń lub 120 rozpyleń

W tylnej części inhalatora znajduje się licznik, który wskazuje, ile rozpyleń pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a licznik pokazuje o jedno rozpylenie mniej. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnego rozpylenia.

Jeśli pacjentowi przepisano pojemnik dostarczający 180 rozpyleń

W tylnej części inhalatora znajduje się wskaźnik, który wskazuje, ile rozpyleń pozostało. Każdorazowe naciśnięcie pojemnika ciśnieniowego powoduje rozpylenie leku, a wskaźnik nieznacznie się obraca. Liczba pozostałych rozpyleń jest wskazywana w odstępach co 20. Należy uważać, aby nie upuścić inhalatora, ponieważ może to spowodować odliczenie kolejnego rozpylenia.

### Testowanie inhalatora

Przed pierwszym użyciem inhalatora należy sprawdzić, zgodnie z poniższą instrukcją, czy działa on prawidłowo.

1. W zależności od przepisanej pacjentowi wielkości pojemnika, sprawdzić, czy licznik rozpyleń wskazuje 61 lub 121 lub czy wskaźnik rozpyleń wskazuje 180
2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika
3. Trzymać inhalator w pozycji pionowej z ustnikiem na dole
4. Skierować ustnik z dala od siebie i mocno nacisnąć pojemnik ciśnieniowy, aby uwolnić jedno rozpylenie
5. Sprawdzić licznik rozpyleń lub wskaźnik rozpyleń. Jeśli inhalator jest testowany po raz pierwszy, licznik powinien wskazywać:

**60**  
- w przypadku stosowania  
pojemnika dostarczającego  
60 rozpyleń



**120**  
- w przypadku stosowania  
pojemnika dostarczającego  
120 rozpyleń



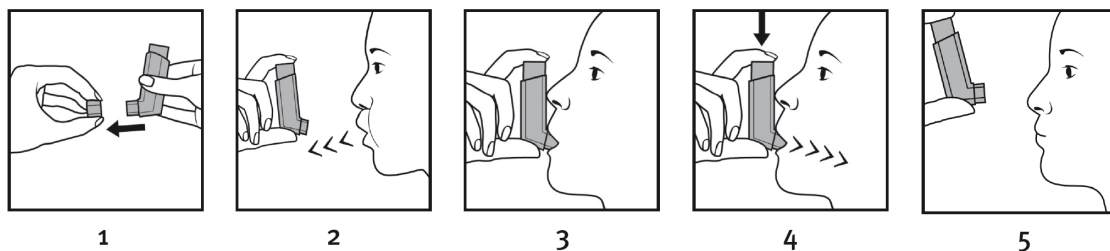
**180**  
- w przypadku stosowania  
pojemnika dostarczającego  
180 rozpyleń



## Jak używać inhalatora

Podczas inhalacji należy stać lub siedzieć.

**WAŻNE:** czynności w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.



1. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu, brudu oraz wszelkich zanieczyszczeń.
2. Wykonać wydech najwolniej jak to możliwe i jak najgłębiej, aby opróżnić płuca.
3. Trzymać inhalator pionowo, do dołu ustnikiem, który należy umieścić między zębami, nie gryząc go. Następnie należy objąć ustnik wargami, przy czym język powinien leżeć płasko pod ustnikiem.
4. Wykonać powolny i głęboki wdech przez usta, aby wypełnić płuca powietrzem (co powinno trwać około 4-5 sekund). Bezpośrednio po rozpoczęciu wdechu mocno nacisnąć na górną część pojemnika ciśnieniowego w celu uwolnienia jednego rozpylenia.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i powoli wydychać powietrze. Nie należy wydychać powietrza do inhalatora.
6. Sprawdzić, czy licznik (60/120 rozpyleń) wskazuje o jedno rozpylenie mniej lub czy wskaźnik (180 rozpyleń) nieznacznie się obrócił.

Podczas drugiego rozpylenia, należy trzymać inhalator w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Jeśli widać „mgiełkę” wydostającą się z górnej części inhalatora lub z boków ust, oznacza to, że lek Trydonis nie dostanie się do płuc, tak jak trzeba. Należy przyjąć kolejne rozpylenie, postępując zgodnie z instrukcjami od punktu 2.

Po użyciu nałożyć ponownie osłonę ochronną.

Aby zapobiec zakażeniu grzybiczemu w jamie ustnej i gardle, należy wypłukać jamę ustną i gardło wodą, nie połykając jej, lub umyć zęby szczoteczką po każdym użyciu inhalatora.

### *Kiedy uzyskać nowy inhalator*

Należy mieć przygotowany nowy inhalator, gdy licznik lub wskaźnik wskazuje liczbę 20. Należy przestać używać inhalatora, gdy licznik lub wskaźnik pokazuje 0, ponieważ ilość leku pozostała w inhalatorze może nie wystarczyć, aby uwolnić pełne rozpylenie.

Jeśli pacjent ma słaby chwyt, może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach: palce wskazujące należy umieścić na górnej części inhalatora, a obydwa kciuki na dolnej części inhalatora.

Jeśli pacjentowi jest trudno stosować inhalator podczas wdechu, może korzystać z komory inhalacyjnej AeroChamber Plus. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą na temat tego urządzenia.

Ważne jest, aby przeczytać ulotkę dołączoną do komory inhalacyjnej AeroChamber Plus i postępować dokładnie zgodnie z instrukcją jej użycia i czyszczenia.

### **Czyszczenie inhalatora Trydonis**

Inhalator należy czyścić raz w tygodniu.

1. Nie należy wyjmować pojemnika ciśnieniowego z inhalatora ani używać wody lub innych płynów do czyszczenia inhalatora.

2. Zdjąć osłonę ochronną z ustnika, ściągając ją z inhalatora.
3. Wytrzeć wewnętrzną i zewnętrzną stronę ustnika oraz inhalatora czystą, suchą ściereczką lub chusteczką.
4. Nałożyć ponownie osłonę ochronną ustnika.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trydonis**

Ważne jest, aby przyjmować dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przyjmować dawki większej od przepisanej bez konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trydonis może spowodować wystąpienie działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Trydonis i jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów. Lekarz może chcieć wykonać określone badania krwi.

#### **Pominięcie zastosowania leku Trydonis**

Pacjent powinien zastosować lek, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki, którą pominięto, tylko następną dawkę we właściwym czasie. Nie przyjmować podwójnej dawki.

#### **Przerwanie stosowania leku Trydonis**

Ważne jest, aby stosować lek Trydonis codziennie. Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Trydonis ani zmniejszać dawki, nawet jeśli czuje się lepiej lub nie ma żadnych objawów choroby. Jeśli pacjent chce to zrobić, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bezpośrednio po zastosowaniu leku Trydonis może nasilić się duszność i wystąpić świszczący oddech; jest to znane jako paradoksalny skurcz oskrzeli (może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów). Należy wówczas przerwać stosowanie leku Trydonis i użyć inhalatora z szybko działającym „lekiem doraźnym”, aby leczyć duszność i świszczący oddech. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi

- jeśli wystąpią reakcje alergiczne, takie jak alergie skórne, pokrzywka, świąd skóry, wysypka skórna (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów), zaczerwienienie skóry, obrzęk skóry lub błon śluzowych, szczególnie w okolicy oczu, twarzy, warg i gardła (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów);
- jeśli wystąpi ból lub dyskomfort oka, tymczasowe niewyraźne widzenie, widoczne „aureole” wokół przedmiotów lub barwne obrazy, w połączeniu z zaczerwienieniem oczu; mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas stosowania leku Trydonis wystąpią którekolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy zakażenia płuc (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- gorączka lub dreszcze,
- zwiększone wytwarzanie śluzu, zmiana barwy śluzu,
- nasilony kaszel lub nasilone trudności w oddychaniu.

Możliwe działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od ich częstości występowania.

**Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- ból gardła
- katar lub zatkany nos i kichanie
- zakażenia grzybicze jamy ustnej; płukanie jamy ustnej i gardła wodą i mycie zębów szczoteczką bezpośrednio po inhalacji może pomóc w zapobieganiu tym działaniom niepożądanym
- chrypka
- ból głowy
- zakażenie dróg moczowych.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- |                                                              |                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • grypa                                                      | • podrażnienie gardła                                                                                                                                      |
| • zapalenie zatok przynosowych                               | • krwawienia z nosa                                                                                                                                        |
| • swędzący, zakatarzony lub zatkany nos                      | • zaczerwienienie gardła                                                                                                                                   |
| • zakażenia grzybicze gardła lub przełyku                    | • suchość w jamie ustnej                                                                                                                                   |
| • zakażenia grzybicze pochwy                                 | • biegunka                                                                                                                                                 |
| • niepokój                                                   | • trudności w połykaniu                                                                                                                                    |
| • drżenie                                                    | • nudności                                                                                                                                                 |
| • zawroty głowy                                              | • rozstrój żołądka                                                                                                                                         |
| • nieprawidłowe lub zmniejszone odczuwanie smaku             | • dolegliwości żołądkowe po posiłkach                                                                                                                      |
| • drętwienie                                                 | • uczucie pieczenia warg                                                                                                                                   |
| • zapalenie ucha                                             | • próchnica zębów                                                                                                                                          |
| • nieregularne bicie serca                                   | • wysypka, pokrzywka, świąd skóry                                                                                                                          |
| • zmiany w elektrokardiogramie (zapis pracy serca)           | • zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia                                                                                  |
| • niezwykle szybkie bicie serca i zaburzenia rytmu serca     | • zwiększona potliwość                                                                                                                                     |
| • kołatanie serca (odczuwanie nieprawidłowego bicia serca)   | • skurcze mięśni i bóle mięśni                                                                                                                             |
| • zaczerwienienie twarzy                                     | • ból rąk lub nóg                                                                                                                                          |
| • zwiększony przepływ krwi do niektórych tkanek w organizmie | • ból mięśni, kości lub stawów klatki piersiowej                                                                                                           |
| • atak astmy                                                 | • zmęczenie                                                                                                                                                |
| • kaszel i kaszel z odkrztuszaniem                           | • podwyższenie ciśnienia krwi                                                                                                                              |
|                                                              | • zmniejszenie zawartości niektórych składników krwi: liczby niektórych białych krwinek zwanych granulocytami, stężenia potasu lub kortyzolu               |
|                                                              | • zwiększenie zawartości niektórych składników krwi: glukozy, białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych lub ketonów. |

**Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów)

- |                                                                                                    |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| • zakażenia grzybicze klatki piersiowej                                                            | • wyciek krwi z naczyń krwionośnych do otaczających je tkanek |
| • zmniejszenie apetytu                                                                             | • obniżenie ciśnienia krwi                                    |
| • zaburzenia snu (skrócenie lub wydłużenie)                                                        | • osłabienie                                                  |
| • miazdzący ból w klatce piersiowej                                                                | • ból w tylnej części jamy ustnej i gardła                    |
| • uczucie pominiętego uderzenia serca lub dodatkowych uderzeń serca, niezwykle powolne bicie serca | • zapalenie gardła                                            |
| • nasilenie astmy                                                                                  | • suchość w gardle                                            |
|                                                                                                    | • bolesne i częste oddawanie moczu                            |
|                                                                                                    | • trudności i ból podczas oddawania moczu                     |
|                                                                                                    | • zapalenie nerek.                                            |

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek zwanych płytkami krwi
- uczucie bezdechu lub duszności
- obrzęk dłoni i stóp
- opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nieostre widzenie.

**Stosowanie wziewne dużych dawek kortykosteroidów przez długi czas może bardzo rzadko spowodować wystąpienie działania na organizm:**

- zaburzenia czynności nadnerczy (zahamowanie czynności nadnerczy)
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ścięczenie kości)
- zmętnienie soczewek oczu (zaćma).

Trydonis nie zawiera dużej, przyjmowanej wziewnie dawki kortykosteroidów, jednak lekarz może od czasu do czasu zalecić pomiar stężenia kortyzolu we krwi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić także podczas wziewnego stosowania przez długi czas dużych dawek kortykosteroidów, ale obecnie ich częstość występowania nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- depresja
- uczucie zmartwienia, nerwowości, nadmiernego pobudzenia lub rozdrażnienia.

Te działania mogą częściej występować u dzieci.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Trydonis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Nie wystawiać na działanie temperatury wyższej niż 50°C.

Nie przekłuać pojemnika ciśnieniowego.

### Przed wydaniem:

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

### Po wydaniu (otrzymaniu leku od farmaceuty):

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 60 rozpyleń:

Przechowywać inhalator w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 miesiące.

Pojemnik ciśnieniowy zawierający 120  
(z opakowania pojedynczego lub zbiorczego)  
i 180 rozpyleń:

Przechowywać inhalator w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 miesiące.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Trydonis**

Substancjami czynnymi leku są: beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium.

Każda dostarczona dawka (rozpylenie opuszczające ustnik) zawiera 87 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka (rozpylenie opuszczające zawór) zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Pozostałe składniki to: etanol bezwodny (patrz punkt 2), kwas solny, gaz nośny: norfluran.

Ten lek zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

Każdy inhalator z 60 rozpyleń zawiera 6,481 g norfluranu (HFC-134a) co odpowiada 0,009 tony równoważnika CO<sub>2</sub> (współczynnik globalnego ocieplenia GWP = 1430).

Każdy inhalator z 120 rozpyleń zawiera 10,37 g norfluranu (HFC-134a) co odpowiada 0,015 tony równoważnika CO<sub>2</sub> (współczynnik globalnego ocieplenia GWP = 1430).

Każdy inhalator z 180 rozpyleń zawiera 14,259 g norfluranu (HFC-134a) co odpowiada 0,02 tony równoważnika CO<sub>2</sub> (współczynnik globalnego ocieplenia GWP = 1430).

### **Jak wygląda lek Trydonis i co zawiera opakowanie**

Lek Trydonis jest aerozolem inhalacyjnym, roztworem.

Lek Trydonis znajduje się w pojemniku ciśnieniowym (powlekanym aluminium) z zaworem dozującym. Pojemnik ciśnieniowy jest umieszczony w plastikowym inhalatorze. Zawiera on ustnik wyposażony w plastikową osłonę ustnika oraz licznik (pojemniki zawierające 60 i 120 rozpyleń) lub wskaźnik (pojemniki zawierające 180 rozpyleń).

Każde opakowanie zawiera jeden pojemnik ciśnieniowy, dostarczający 60 rozpyleń, 120 rozpyleń lub 180 rozpyleń.

Ponadto dostępne są opakowania zbiorcze zawierające 240 rozpyleń (2 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 rozpyleń) lub 360 rozpyleń (3 pojemniki ciśnieniowe, dostarczające po 120 rozpyleń).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

**Chiesi Pharmaceuticals GmbH**  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Malta**

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

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Nederland**

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

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Trydonis, 88 mikrogramów + 5 mikrogramów + 9 mikrogramów, proszek do inhalacji**  
beklometazonu dipropionian + formoterolu fumaran dwuwodny + glikopironium

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Trydonis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trydonis
3. Jak stosować lek Trydonis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trydonis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

### **1. Co to jest lek Trydonis i w jakim celu się go stosuje**

Trydonis jest lekiem pomagającym w oddychaniu i zawierającym trzy substancje czynne:

- beklometazonu dipropionian,
- formoterolu fumaran dwuwodny oraz
- glikopironium.

Beklometazonu dipropionian należy do grupy leków zwanych kortykosteroidami, które działają w celu zmniejszenia obrzęku i podrażnienia płuc.

Formoterol i glikopironium są lekami zwanymi długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Działają one w różny sposób w celu rozkurczenia mięśni w drogach oddechowych, dzięki czemu rozszerzają drogi oddechowe i ułatwiają oddychanie.

Regularne leczenie tymi trzema substancjami czynnymi pomaga w złagodzeniu i zapobieganiu objawom, takim jak: duszność, świszczący oddech i kaszel u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Lek Trydonis może zmniejszać częstość zaostrzeń (nasilenie objawów) objawów POChP. POChP jest ciężką, przewlekłą chorobą, w której drogi oddechowe ulegają zablokowaniu, a pęcherzyki płucne ulegają uszkodzeniu, co prowadzi do trudności w oddychaniu.

### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trydonis**

#### **Kiedy nie stosować leku Trydonis**

Jeśli pacjent ma uczulenie na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i (lub) glikopironium lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Trydonis stosuje się w obturacyjnej chorobie płuc jako leczenie podtrzymujące. Nie należy stosować tego leku do leczenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

### Jeśli pogorszy się oddychanie

Jeśli u pacjenta zaraz po wdychu leku nasili się duszność lub wystąpi świszczący oddech (oddychanie ze świstem), należy przerwać stosowanie inhalatora z lekiem Trydonis i niezwłocznie zastosować inhalator z szybko działającym „lekiem doraźnym”. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz oceni objawy u pacjenta i w razie konieczności rozpocznie inne leczenie. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

### Jeśli nasili się choroba płuc

Jeśli objawy się nasila lub są trudne do opanowania (np. jeśli pacjent częściej stosuje osobny inhalator z „lekiem doraźnym”) lub jeśli inhalator z „lekiem doraźnym” nie zmniejsza objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Może nasilać choroba płuc i lekarz może zalecić inne leczenie.

### Przed rozpoczęciem stosowania leku Trydonis należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy z sercem, takie jak dusznica bolesna (ból serca, ból w klatce piersiowej), niedawno przebyty zawał serca (zawał mięśnia sercowego), niewydolność serca, zwężenie tętnic wokół serca (choroba wieńcowa), choroba zastawek serca lub inne choroby serca, lub jeśli występuje u niego choroba zwana kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (zwaną również HOCM, ang. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, stan, w którym mięsień sercowy jest nieprawidłowy);
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia rytmu serca, takie jak nieregularne tętno, szybkie tętno lub kołatanie serca, lub jeśli stwierdzono, że zapis czynności serca (EKG) jest nieprawidłowy;
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnic (znane również jako miażdżycza tętnic), wysokie ciśnienie krwi lub jeśli u pacjenta występuje tętniak (nieprawidłowe wybrzuszenie ściany naczynia krwionośnego);
- jeśli u pacjenta występuje nadczynność tarczycy;
- jeśli pacjent ma małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia). Skojarzenie leku Trydonis z niektórymi innymi lekami stosowanymi w chorobach płuc lub takimi lekami jak diuretyki (leki moczopędne, stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi) może powodować znaczne zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Dlatego lekarz od czasu do czasu może zalecić kontrolę stężenia potasu we krwi;
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek chorobę wątroby lub nerek;
- jeśli pacjent ma cukrzycę. Duże dawki formoterolu mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi i dlatego podczas rozpoczynania stosowania tego leku i od czasu do czasu podczas leczenia konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań krwi w celu sprawdzenia stężenia cukru we krwi;
- jeśli pacjent ma guz nadnercza (znany jako guz chromochłonny);
- jeśli pacjent ma być poddany znieczuleniu; w zależności od rodzaju znieczulenia, może być konieczne przerwanie stosowania leku Trydonis na co najmniej 12 godzin przed znieczuleniem;

- jeśli pacjent jest lub był kiedykolwiek leczony na gruźlicę lub jeśli u pacjenta występuje zakażenie w obrębie klatki piersiowej;
- jeśli pacjent ma zaburzenia oczu zwane jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- jeśli pacjent ma trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie jamy ustnej lub gardła.

Jeśli którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Trydonis należy omówić to z lekarzem.

Jeśli pacjent ma obecnie lub miał w przeszłości problemy zdrowotne lub jakiekolwiek alergie lub jeśli ma wątpliwości, czy może stosować lek Trydonis, przed rozpoczęciem stosowania inhalatora z lekiem Trydonis należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

#### Jeśli pacjent stosuje już lek Trydonis

Jeśli pacjent stosuje lek Trydonis lub duże dawki innych kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas i znajdzie się w sytuacji stresu (np. przyjęcie do szpitala po wypadku, po poważnym urazie lub przed operacją) może być konieczne podanie pacjentowi większej dawki tego leku. W takiej sytuacji może być konieczne zwiększenie dawki kortykosteroidów przez lekarza, aby pacjent poradził sobie z sytuacją stresu. Lekarz może przepisać je w postaci tabletek lub wstrzyknięć.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy skontaktować się z lekarzem.

#### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Lek Trydonis a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków podobnych do leku Trydonis, stosowanych w chorobie płuc.

Niektóre leki mogą nasilić działanie leku Trydonis i lekarz może chcieć uważnie monitorować stan pacjenta przyjmującego takie leki (w tym niektóre leki na HIV: rytonawir, kobicystat).

**Nie stosować tego leku z lekiem blokującym receptory beta** (stosowanym w leczeniu określonych chorób serca, takich jak dusznica bolesna lub do zmniejszenia ciśnienia krwi), chyba że lekarz wybrał lek beta-adrenolityczny, który nie wpływa na oddychanie. Leki beta-adrenolityczne (w tym leki blokujące receptory beta, w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać działanie formoterolu lub powodować, że nie będzie działać wcale. Z drugiej strony, stosowanie innych leków pobudzających receptory beta-2 (działających w taki sam sposób jak formoterol) może nasilić działanie formoterolu.

#### Jednoczesne stosowanie leku Trydonis z:

- lekami stosowanymi w leczeniu
  - nieprawidłowego rytmu serca (chinidyna, dyzopiramid, prokainamid),
  - reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe),
  - objawów depresji lub zaburzeń psychicznych, takimi jak inhibitory monoaminooksydazy (na przykład fenelzyna i izokarboksazyd), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (na przykład amitryptylina i imipramina), fenotiazyny
 może powodować pewne zmiany w elektrokardiogramie (EKG, zapis czynności serca). Może również zwiększyć się ryzyko zaburzeń rytmu serca (komorowe zaburzenia rytmu);
- lekami stosowanymi w leczeniu choroby Parkinsona (lewodopa), w leczeniu niedoczynności tarczycy (lewotyroksyna), z lekami zawierającymi oksytocynę (powodującą skurcze macicy)

i z alkoholem może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych formoterolu na serce;

- inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), w tym z lekami o podobnych właściwościach jak furazolidon i prokarbazyna, stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych, może powodować zwiększenie ciśnienia krwi;
- lekami stosowanymi w leczeniu chorób serca (digoksyna) może powodować zmniejszenie stężenia potasu we krwi; może to zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń rytmu serca;
- innymi lekami stosowanymi w leczeniu obturacyjnej choroby płuc (teofilina, aminofilina lub kortykosteroidy) i z lekami moczopędnymi może również powodować zmniejszenie stężenia potasu;
- niektórymi lekami znieczulającymi może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca;

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Lek Trydonis należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy zalecił tak lekarz. Zaleca się unikanie stosowania leku Trydonis podczas porodu ze względu na hamujące działanie formoterolu na skurcze macicy.

Nie należy stosować leku Trydonis podczas karmienia piersią. Pacjentka i lekarz muszą podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lekiem Trydonis, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby lek Trydonis wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Trydonis zawiera laktozę**

Laktoza zawiera niewielkie ilości białek mleka, które mogą powodować reakcje alergiczne.

## **3. Jak stosować lek Trydonis**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem.

Jeśli pacjent uważa, że lek jest niezbyt skuteczny, powinien zwrócić się do lekarza.

Jeśli wcześniej pacjent stosował inny inhalator zawierający beklometazonu dipropionian, należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ skuteczna dawka beklometazonu dipropionianu zawarta w leku Trydonis w leczeniu obturacyjnej choroby płuc może być mniejsza niż w przypadku innych inhalatorów.

### **Droga podania**

Lek Trydonis jest przeznaczony do podawania wziewnego.

Lek należy wdychać przez usta, co spowoduje dostarczenie leku bezpośrednio do płuc.

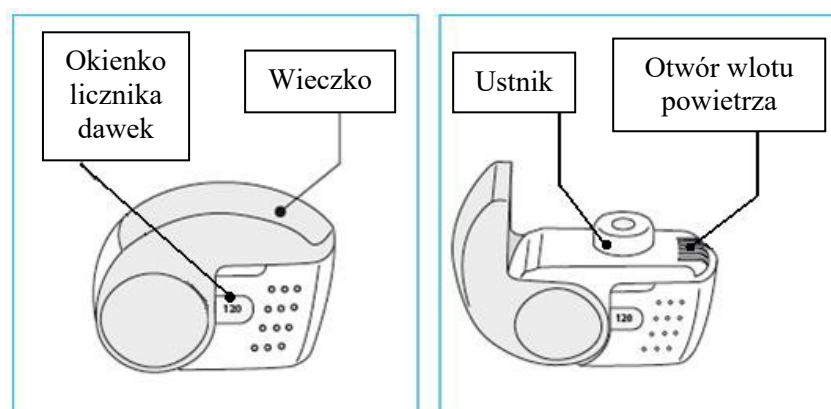
## **Instrukcja stosowania**

W celu sprawdzenia zawartości opakowania, patrz punkt 6.

**Jeśli zawartość opakowania różni się od opisu w punkcie 6, inhalator należy zwrócić osobie, od której został nabyty, i uzyskać nowy.**

- **Nie należy** wyjmować inhalatora z saszetki, jeśli nie będzie od razu używany.
- Inhalator należy stosować wyłącznie zgodnie ze wskazaniami.
- Nie należy otwierać wieczka, jeśli nie jest konieczne przyjęcie dawki z użyciem inhalatora.
- Jeśli inhalator nie jest używany, należy go przechowywać w czystym i suchym miejscu.
- Pod żadnym pozorem **nie należy** podejmować prób rozebrania inhalatora na części.

### **A. Główne elementy inhalatora**

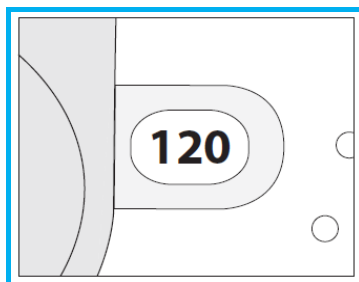


W celu przyjęcia dawki za pomocą inhalatora należy wykonać trzy czynności: otworzyć, wykonać inhalację, zamknąć.

### **B. Przed użyciem nowego inhalatora**

- 1. Otworzyć saszetkę i wyjąć inhalator.**
  - o **Nie należy** używać inhalatora, jeśli saszetka nie jest szczelnie zamknięta lub jest uszkodzona – inhalator należy zwrócić farmaceutce, od którego został nabyty, i uzyskać nowy.
  - o Na etykiecie znajdującej się na pudełku należy zapisać datę otwarcia saszetki.
- 2. Sprawdzić inhalator.**
  - o Jeśli inhalator wygląda na zepsuty lub zniszczony, należy zwrócić go farmaceutce, od którego został nabyty i uzyskać nowy.

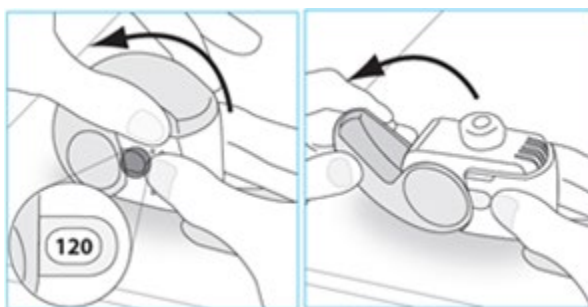
3. **Sprawdzić okienko licznika dawek (inhalacji). Jeśli inhalator jest nowy, okienko licznika będzie wskazywać „120”.**
- o **Nie należy** używać nowego inhalatora, jeśli liczba widoczna w okienku licznika jest mniejsza niż „120” – inhalator należy zwrócić farmaceutyce, od którego został nabyty i uzyskać nowy.



## C. Jak używać inhalator

### C.1. Otwieranie

1. **Uchwycić mocno inhalator w pozycji pionowej.**
2. **Należy sprawdzić liczbę pozostałych inhalacji: jakakolwiek liczba od „1” do „120” wskazuje, że w inhalatorze pozostał jeszcze lek.**
  - o Jeśli licznik dawek wskazuje „0”, oznacza to, że lek został w całości zużyty – należy usunąć inhalator i nabyć nowy lek.
3. **Otworzyć całkowicie wieczko.**



4. **Przed wykonaniem inhalacji wykonać wydech tak głęboki, jak jest to możliwe bez uczucia dyskomfortu.**
  - o Nie wydychać powietrza przez inhalator.

### C.2. Wykonywanie inhalacji

**Jeśli jest to możliwe, podczas inhalacji należy stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.**

1. **Unieść inhalator, umieścić go w ustach i objąć ustnik wargami.**
  - o Trzymając inhalator **nie wolno** zatykać otworu wlotu powietrza.
  - o **Nie należy** wykonywać inhalacji przez otwór wlotu powietrza.

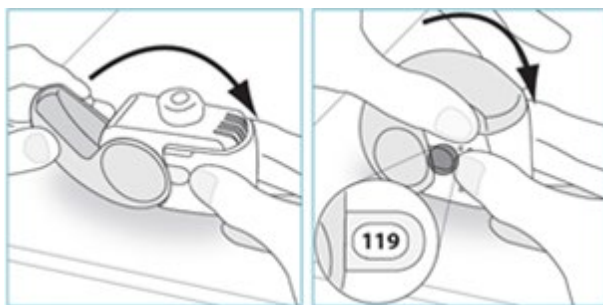
2. **Wykonać energiczny i głęboki wdech przez usta.**
  - o W trakcie przyjmowania dawki można poczuć pewien smak.
  - o W trakcie przyjmowania dawki można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
  - o **Nie należy** wykonywać inhalacji przez nos.
  - o **Nie należy** wyjmować inhalatora z ust podczas wykonywania inhalacji.



3. **Wyjąć inhalator z ust.**
  4. **Wstrzymać oddech przez 5 do 10 sekund lub tak długo, jak jest to możliwe bez uczucia dyskomfortu.**
  5. **Powoli wykonać wydech.**
    - o **Nie należy** wydychać powietrza przez inhalator.
- Jeśli pacjent nie jest pewien, czy przyjął odpowiednią dawkę leku, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### C.3. Zamykanie

1. **Ponownie uchwycić inhalator w pozycji pionowej i zamknąć całkowicie wieczko.**
2. **Sprawdzić, czy licznik inhalacji wskazuje o jedną inhalację mniej.**



- Jeśli pacjent nie ma pewności czy po wykonaniu inhalacji licznik wskazuje liczbę inhalacji zmniejszoną o jeden, powinien poczekać do następnej planowanej dawki i przyjąć ją jak zwykle. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki.
3. **W przypadku konieczności przyjęcia kolejnej dawki, należy powtórzyć czynności opisane w punktach od C.1 do C.3.**

### D. Czyszczenie

- Zazwyczaj czyszczenie inhalatora nie jest konieczne.
- Jeśli jest to konieczne, po użyciu inhalator można go wytrzeć suchą szmatką lub chusteczką.
  - o **Nie należy** czyścić inhalatora wodą ani innymi płynami. Przechowywać w suchym miejscu.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trydonis**

Ważne jest, aby przyjmować dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie należy przyjmować dawki większej od przepisanej bez konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Trydonis może spowodować wystąpienie działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Trydonis i jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów. Lekarz może chcieć wykonać określone badania krwi.

### **Pominięcie zastosowania leku Trydonis**

Pacjent powinien zastosować lek, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli zbliża się czas przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować dawki, którą pominięto, tylko następną dawkę we właściwym czasie. Nie przyjmować podwójnej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Trydonis**

Ważne jest, aby stosować lek Trydonis codziennie. Pacjent nie powinien przerywać stosowania leku Trydonis ani zmniejszać dawki, nawet jeśli czuje się lepiej lub nie ma żadnych objawów choroby. Jeśli pacjent chce to zrobić, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bezpośrednio po zastosowaniu leku Trydonis może nasilić się duszność i wystąpić świszczący oddech; jest to znane jako paradoksalny skurcz oskrzeli (może wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów). Należy wówczas przerwać stosowanie leku Trydonis i użyć inhalatora z szybko działającym „lekiem doraźnym”, aby leczyć duszność i świszczący oddech. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi

- jeśli wystąpią reakcje alergiczne, takie jak alergie skórne, pokrzywka, świąd skóry, wysypka skórna (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów), zaczerwienienie skóry, obrzęk skóry lub błon śluzowych, szczególnie w okolicy oczu, twarzy, warg i gardła (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów);
- jeśli wystąpi ból lub dyskomfort oka, tymczasowe niewyraźne widzenie, widoczne „aureole” wokół przedmiotów lub barwne obrazy, w połączeniu z zaczerwienieniem oczu; mogą to być objawy ostrego napadu jaskry z wąskim kątem przesączania (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas stosowania leku Trydonis wystąpią którekolwiek z następujących objawów, ponieważ mogą to być objawy zakażenia płuc (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- gorączka lub dreszcze,
- zwiększone wytwarzanie śluzu, zmiana barwy śluzu,
- nasilony kaszel lub nasilone trudności w oddychaniu.

**Możliwe działania niepożądane** są wymienione poniżej w zależności od ich częstości występowania.

**Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów)

- ból gardła
- katar lub zatłoczony nos i kichanie

- zakażenia grzybicze jamy ustnej; płukanie jamy ustnej i gardła wodą i mycie zębów szczoteczką bezpośrednio po inhalacji może pomóc w zapobieganiu tym działaniom niepożądanym
- chrypka
- ból głowy
- zakażenie dróg moczowych.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów)

- |                                                              |                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • grypa                                                      | • podrażnienie gardła                                                                                                                                      |
| • zapalenie zatok przynosowych                               | • krwawienia z nosa                                                                                                                                        |
| • swędzący, zakatarzony lub zatkany nos                      | • zaczerwienienie gardła                                                                                                                                   |
| • zakażenia grzybicze gardła lub przełyku                    | • suchość w jamie ustnej                                                                                                                                   |
| • zakażenia grzybicze pochwy                                 | • biegunka                                                                                                                                                 |
| • niepokój                                                   | • trudności w połykaniu                                                                                                                                    |
| • drżenie                                                    | • nudności                                                                                                                                                 |
| • zawroty głowy                                              | • rozstrój żołądka                                                                                                                                         |
| • nieprawidłowe lub zmniejszone odczuwanie smaku             | • dolegliwości żołądkowe po posiłkach                                                                                                                      |
| • drętwienie                                                 | • uczucie pieczenia warg                                                                                                                                   |
| • zapalenie ucha                                             | • próchnica zębów                                                                                                                                          |
| • nieregularne bicie serca                                   | • wysypka, pokrzywka, świąd skóry                                                                                                                          |
| • zmiany w elektrokardiogramie (zapis pracy serca)           | • zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z owrzodzeniem lub bez owrzodzenia                                                                                  |
| • niezwykle szybkie bicie serca i zaburzenia rytmu serca     | • zwiększona potliwość                                                                                                                                     |
| • kołatanie serca (odczuwanie nieprawidłowego bicia serca)   | • skurcze mięśni i bóle mięśni                                                                                                                             |
| • zaczerwienienie twarzy                                     | • ból rąk lub nóg                                                                                                                                          |
| • zwiększony przepływ krwi do niektórych tkanek w organizmie | • ból mięśni, kości lub stawów klatki piersiowej                                                                                                           |
| • atak astmy                                                 | • zmęczenie                                                                                                                                                |
| • kaszel i kaszel z odkrztuszaniem                           | • podwyższenie ciśnienia krwi                                                                                                                              |
|                                                              | • zmniejszenie zawartości niektórych składników krwi: liczby niektórych białych krwinek zwanych granulocytami, stężenia potasu lub kortyzolu               |
|                                                              | • zwiększenie zawartości niektórych składników krwi: glukozy, białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych lub ketonów. |

**Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 pacjentów)

- |                                                                                                    |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| • zakażenia grzybicze klatki piersiowej                                                            | • wyciek krwi z naczyń krwionośnych do otaczających je tkanek |
| • zmniejszenie apetytu                                                                             | • obniżenie ciśnienia krwi                                    |
| • zaburzenia snu (skrócenie lub wydłużenie)                                                        | • osłabienie                                                  |
| • miazdzący ból w klatce piersiowej                                                                | • ból w tylnej części jamy ustnej i gardła                    |
| • uczucie pominiętego uderzenia serca lub dodatkowych uderzeń serca, niezwykle powolne bicie serca | • zapalenie gardła                                            |
| • nasilenie astmy                                                                                  | • suchość w gardle                                            |
|                                                                                                    | • bolesne i częste oddawanie moczu                            |
|                                                                                                    | • trudności i ból podczas oddawania moczu                     |
|                                                                                                    | • zapalenie nerek.                                            |

**Bardzo rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 pacjentów)

- zmniejszenie liczby krwinek zwanych płytkami krwi
- uczucie bezdechu lub duszności
- obrzęk dłoni i stóp
- opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- nieostre widzenie.

**Stosowanie wziewne dużych dawek kortykosteroidów przez długi czas może bardzo rzadko spowodować wystąpienie działania na organizm:**

- zaburzenia czynności nadnerczy (zahamowanie czynności nadnerczy)
- zmniejszenie gęstości mineralnej kości (ścięczenie kości)
- zmętnienie soczewek oczu (zaćma).

Trydonis nie zawiera dużej, przyjmowanej wziewnie dawki kortykosteroidów, jednak lekarz może od czasu do czasu zalecić pomiar stężenia kortyzolu we krwi.

Następujące działania niepożądane mogą wystąpić także podczas wziewnego stosowania przez długi czas dużych dawek kortykosteroidów, ale obecnie ich częstość występowania nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- depresja
- uczucie zmartwienia, nerwowości, nadmiernego pobudzenia lub rozdrażnienia.

Te działania mogą częściej występować u dzieci.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Trydonis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać inhalator w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i wyjąć go z saszetki wyłącznie bezpośrednio przed pierwszym użyciem.

Po pierwszym otwarciu saszetki lek należy zużyć w ciągu 6 tygodni i przechowywać w suchym miejscu. Należy zapisać datę otwarcia saszetki na samoprzylepnej etykiecie znajdującej się na pudełku zewnętrznym oraz przykleić etykietę na spodzie inhalatora.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Trydonis**

Substancjami czynnymi leku są: beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium.

Każda dostarczona dawka (dawka opuszczająca ustnik) zawiera 88 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 9 mikrogramów glikopironium (w postaci 11 mikrogramów glikopironiowego bromku).

Każda odmierzona dawka zawiera 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu, 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego oraz 10 mikrogramów glikopironium (w postaci 12,5 mikrograma glikopironiowego bromku).

Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2) i magnezu stearynian.

### **Jak wygląda lek Trydonis i co zawiera opakowanie**

Lek Trydonis jest białym lub prawie białym proszkiem do inhalacji.

Jest dostarczany w białym, plastikowym inhalatorze o nazwie NEXThaler z szarym wieczkiem ustnika i licznikiem inhalacji.

Każdy inhalator jest zapakowany w szczelnie zamkniętą saszetkę ochronną.

Lek Trydonis jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden inhalator i w opakowaniach zbiorczych zawierających dwa lub trzy inhalatory dostarczające po 120 inhalacji każdy (120, 240 lub 360 inhalacji).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29201205

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

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

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.