

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationsspray, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver leveret dosis (dosis, der forlader mundstykket) indeholder 87 mikrogram beclometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 9 mikrogram glycopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glycopyrroniumbromid).

Hver afmålt dosis (dosis, der forlader ventilen) indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 10 mikrogram glycopyrronium (*glycopyrronium*) (som 12,5 mikrogram glycopyrroniumbromid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Trydonis indeholder 8,856 mg ethanol pr. pust.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationsspray, opløsning (inhalationsspray)

Farveløs til gullig, flydende opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke bliver tilstrækkeligt behandlet med en kombination af et inhaleret kortikosteroid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist (for symptomkontrol og forebyggelse af eksacerbationer, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er to inhalationer to gange dagligt.

Den maksimale dosis er to inhalationer to gange dagligt.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (65 år og ældre).

Nedsat nyrefunktion

Trydonis kan anvendes ved den anbefalede dosis hos patienter med let (glomerulær filtrationshastighed [GFR] ≥ 50 til > 80 ml/min/1,73 m²) til moderat (GFR ≥ 30 til > 50 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion. Anvendelsen til patienter med svært (GFR

< 30 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) der kræver dialyse, især hvis det er forbundet med en signifikant væggtab, bør kun overvejes, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen relevante data for anvendelsen af Trydonis hos patienter med svært nedsat leverfunktion (klassificeret som havende Child-Pugh, klasse C), og lægemidlet bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Trydonis hos den pædiatriske population (under 18 år) med indikationen kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Administration

Til inhalation.

For at sikre en korrekt administration af lægemidlet skal en læge eller andet sundhedspersonale instruere patienten i at anvende inhalatoren korrekt, og de skal også regelmæssigt kontrollere, at patientens inhalationsteknik er tilstrækkelig (se "*Brugsanvisning*" herunder). Patienten skal rådes til at læse indlægssedlen grundigt og følge de angivne brugsanvisninger i indlægssedlen.

Dette lægemiddel leveres med en dosistæller eller dosisindikator bag på inhalatoren, som viser hvor mange pust, der er tilbage. For trykbeholdere med 60 og 120 pust vil tælleren tælle ned med en, hver gang patienten trykker på beholderen, og et pust af opløsningen frigives.

For trykbeholderen med 180 pust vil der blive frigivet en dosis af opløsningen, hver gang patienten trykker på trykbeholderen, og indikatoren roterer lidt. Antallet af resterende doser vises med intervaller på 20.

Patienten skal rådes til ikke at tabe inhalatoren, da det kan få dosistælleren til at tælle ned.

Brugsanvisning

Priming af inhalatoren

Før inhalatoren bruges første gang, skal patienten sprøjte et pust ud i luften for at sikre, at inhalatoren virker korrekt (priming). Før trykbeholderne med 60, 120 eller 180 pust primes, skal der stå henholdsvis 61, 121 eller 180 på dosistælleren/indikatoren. Efter priming skal der stå 60, 120 eller 180 på dosistælleren/indikatoren.

Brug af inhalatoren

Patienten skal stå eller sidde opret, når de bruger deres inhalator. De nedenstående trin skal følges.

VIGTIGT: trin 2 til 5 må ikke udføres for hurtigt:

1. Patienten skal fjerne beskyttelseslåget fra mundstykket og kontrollere, at mundstykket er rent og uden støv og snavs eller andre fremmedlegemer.
2. Patienten skal puste langsomt ud, så dybt som det er behageligt, for at tømme lungerne.
3. Patienten skal holde inhalatoren lodret med beholderen øverst, og placere mundstykket mellem tænderne uden at bide i det. Læberne skal lukkes rundt om mundstykket med en flad tunge nedenunder.
4. Samtidigt skal patienten trække vejret langsomt og dybt ind gennem munden, indtil lungerne er fulde af luft (det bør tage ca. 4–5 sekunder). Lige efter de begynder at trække vejret ind, skal patienten med en fast hånd trykke ned foroven på trykbeholderen for at levere et pust.
5. Patienten skal holde vejret så længe, som det er muligt og behageligt, og dernæst fjerne inhalatoren fra munden, og puste langsomt ud. Patienten må ikke puste ud i inhalatoren.
6. Patienten skal dernæst kontrollere, at dosistælleren eller dosisindikatoren på relevant vis har flyttet sig.

For at inhalere det andet pust skal patienten holde inhalatoren lodret i ca. 30 sekunder, og gentage trin 2 til 6.

Hvis der opstår en vandtåge efter inhalationen, enten fra inhalatoren eller fra mundvigene, skal proceduren gentages fra trin 2.

Efter brug skal patienten lukke inhalatoren med beskyttelseslåget til mundstykket, og kontrollere dosistælleren eller dosisindikatoren.

Efter inhalation skal patienten skylle munden eller gurgle med vand uden at synke det eller børste tænder (se også pkt. 4.4).

Hvornår skal patienten have en ny inhalator?

Patienten bør rådes til at få en ny inhalator, når dosistælleren eller dosisindikatoren viser tallet 20. De skal holde op med at bruge inhalatoren, når tælleren eller indikatoren viser 0, da den resterende opløsning i inhalatoren måske ikke er nok til at give et helt pust.

Hvornår skal patienten have en ny inhalator?

Patienten bør rådes til at få en ny inhalator, når dosistælleren viser tallet 20. Patienten skal holde op med at bruge inhalatoren, når tælleren viser 0, da den resterende opløsning i inhalatoren måske ikke er nok til at give et helt pust.

Yderligere anvisninger for specifikke patientgrupper

For patienter med svage hænder kan det være nemmere at holde inhalatoren med begge hænder. Derfor skal pegefingrene placeres øverst på trykbeholderen, og begge tommelfingre forneden på inhalatoren.

Patienter, som synes at det er besværligt at synkronisere et pust af aerosol med indåndingen, kan bruge AeroChamber Plus *spacer*-anordningen, rengjort korrekt som beskrevet i den relevante indlægsseddel. Deres læge eller apotekspersonalet bør rådgive dem om den korrekte brug og pleje af deres inhalator og *spacer*, og deres teknik skal kontrolleres for at sikre en optimal levering af det inhalerede aktive stof til lungerne. Dette kan opnås ved at patienterne bruger AeroChamber Plus med en kontinuerlig langsom og dyb indånding gennem *spaceren*, uden nogen forsinkelse mellem pustet og inhalationen. Alternativt kan patienterne blot ind- og udånde (via munden) efter pustet, som anvist i indlægssedlen for *spaceren*, for at få lægemidlet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Rengøring

Patienterne skal fjerne låget fra mundstykket ugentligt for regelmæssig rengøring af inhalatoren, og tørre ydersiden og indersiden af mundstykket af med en tør klud. De må ikke fjerne trykbeholderen fra aktuatoren, og de må ikke bruge vand eller andre væsker til at rengøre mundstykket.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ikke til akutbehandling

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af akutte episoder med bronkospasme eller til behandling af en akut sygdomsforværring (det vil sige som akutbehandling).

Overfølsomhed

Der er rapporteret om øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration. Hvis der opstår tegn, der tyder på allergiske reaktioner, især angioødem (herunder vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse af tunge, læber og ansigt), urticaria eller hududslæt, skal behandlingen straks seponeres, og der skal iværksættes en alternativ behandling.

Paradoks bronkospasme

Der kan opstå paradoks bronkospasme med en øjeblikkeligt forværret hvæsende vejrtrækning og åndenød efter dosering. Dette skal straks behandles med en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator (lindring). Behandlingen skal straks seponeres og patienten vurderes med iværksættelse af alternativ behandling, hvis det er nødvendigt.

Sygdomsforværring

Det frarådes at stoppe behandlingen pludseligt. Hvis patienterne mener, at behandlingen ikke virker, skal de fortsætte med behandlingen, men der skal søges lægehjælp. En øget anvendelse af lindrende bronkodilatatorer indikerer en forværring af den underliggende sygdom, og en revurdering af behandlingen er nødvendig. Pludselig eller tiltagende forværring af symptomer er potentielt livstruende, og patienten skal evalueres under et akut lægebesøg.

Kardiovaskulære virkninger

Som følge af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist, bør Trydonis anvendes med forsigtighed hos patienter med hjertearytmier, især tredjegrads atrioventrikulært blok og takyarytmier (accelereret og/eller uregelmæssigt hjerteslag, inklusive atrieflimmer), idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, svær hjertesygdom (især akut myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom, kongestivt hjertesvigt), okklusiv karsygdom (især arteriosklerose), arteriel hypertension og aneurisme. Der bør også udvises forsigtighed ved behandling af patienter med kendt eller formodet forlængelse af QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder for mænd eller > 470 millisekunder for kvinder), enten medfødt eller induceret af lægemidler. Patienter diagnosticeret med de beskrevne kardiovaskulære tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier med Trydonis.

Hvis der planlægges anæstesi med halogenerede anæstetika, skal det sikres, at Trydonis ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesi, da der er en risiko for hjertearytmier.

Det er også nødvendigt at udvise forsigtighed ved behandling af patienter med tyrotoksikose, diabetes mellitus, fæokromocytom og ubehandlet hypokaliæmi.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet endegyldig klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroid til inhalation.

Lægerne skal være opmærksomme på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorerne for pneumoni hos patienter med KOL omfatter nuværende rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

Systemiske kortikosteroide virkninger

Der kan opstå systemiske virkninger med alle inhalerede kortikosteroider, især ved høje doser, der ordineres i længere perioder. Den daglige dosis af Trydonis svarer til en medium dosis af inhaleret kortikosteroid. Desuden er det meget mindre sandsynligt, at disse virkninger opstår end ved orale kortikosteroider. Mulige systemiske virkninger omfatter: Cushings syndrom, cushingoide træk, adrenal suppression, vækstretardation, nedsat knoglemineralsk tæthed og mere sjældent en række psykologiske eller adfærdsmæssige virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet,

søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn). Derfor er det vigtigt, at patienten evalueres regelmæssigt.

Trydonis skal administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose, og hos patienter med svampeinfektioner og virale infektioner i luftvejene.

Hypokaliæmi

Behandling med beta2-agonister kan føre til potentielt alvorlig hypokaliæmi. Dette har potentialet til at give kardiovaskulære bivirkninger. Der rådes til at udvise særligt hensyn ved svær sygdom, da denne virkning kan potenseres af hypoxi. Hypokaliæmi kan også potenseres af samtidig behandling med andre lægemidler, der kan inducere hypokaliæmi, såsom xanthinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5).

Det anbefales også at udvise forsigtighed, når der anvendes flere forskellige lindrende bronkodilatorer. Det anbefales, at kaliumniveauerne i serum overvåges i sådanne situationer.

Hyperglykæmi

Inhalationen af formoterol kan forårsage en stigning i glukoseniveauet i blodet. Derfor skal glukose i blodet overvåges under behandlingen i henhold til fastlagte retningslinjer hos patienter med diabetes.

Antikolinerg virkning

Glycopyrronium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med snærvinklet glaukom, prostatahyperplasi eller urinretention. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på akut snærvinklet glaukom, og de skal informeres om at stoppe Trydonis og straks kontakte deres læge, hvis der opstår nogle af disse tegn og symptomer.

Desuden bør en langvarig administration sammen med andre lægemidler, der indeholder antikolinergika, ikke anvendes, på grund af den antikolinerge virkning af glycopyrronium (se pkt. 4.5).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion:

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, herunder med nyresygdom i slutstadiet, der kræver dialyse, især hvis det er forbundet med en signifikant reduktion af legemsvægten, bør Trydonis kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2). Disse patienter skal overvåges for mulige bivirkninger.

Patienter med svært nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion må Trydonis kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2). Disse patienter skal overvåges for mulige bivirkninger.

Forebyggelse af orofaryngeale infektioner

For at reducere risikoen for orofaryngeale candidainfektioner, skal patienterne rådes til at skylle munden eller gurgle med vand uden at synke det, eller børste tænder efter inhalation af den ordinerede dosis.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Ethanolindhold

Dette lægemiddel indeholder 8,856 mg ethanol pr. pust, hvilket svarer til 17,712 mg pr. dosis med to pust. Der er en teoretisk risiko for interaktion hos særligt følsomme patienter, der tager disulfiram eller metronidazol.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Da glycopyrronium primært elimineres via nyrerne, er det muligt, at der kan opstå interaktioner med lægemidler, der påvirker mekanismen for udskillelse via nyrerne (se pkt. 5.2). Virkningen i nyrerne af en hæmning af den organiske kationtransporter (der bruger cimetidin som en *probe*-hæmmer for OCT2- og MATE1-transportere) på disponeringen af inhaleret glycopyrronium, viste en begrænset stigning i den totale systemiske eksponering (AUC_{0-t}) med 16 %, og en let reduktion i nyreclearance med 20 % på grund af den samtidige administration af cimetidin.

Beclometason er mindre afhængig af CYP3A-metabolisering end visse andre kortikosteroider, og generelt er interaktion ikke sandsynlig. Muligheden for systemiske bivirkninger ved samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir eller cobicistat) kan dog ikke udelukkes, og der skal derfor udvises forsigtighed og sikres tilstrækkelig overvågning under behandling med disse lægemidler.

Farmakodynamiske interaktioner

Med relation til formoterol

Ikke-kardioselektive betablokkere (herunder øjendråber) bør undgås hos patienter, der tager inhaleret formoterol. Hvis de administreres af tvingende årsager, vil formoterols virkning være reduceret eller helt fjernet.

Samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler kan have potentielt additive virkninger. Derfor rådes der til forsigtighed, når andre beta-adrenerge lægemidler ordineres samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med quinidin, disopyramid, procainamid, antihistaminer, monoaminoxidase-hæmmere, tricykliske antidepressiva og phenothiaziner kan forlænge QT-intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier. Desuden kan L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol hæmme hjertets tolerance mod beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidase-hæmmere, herunder lægemidler med tilsvarende egenskaber, såsom furazolidon og procarbazin, kan udløse hypertensive reaktioner.

Der er en øget risiko for arytmier hos patienter, der samtidigt får anæstetika med halogenerede kulbrinter.

Samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller diuretika kan potentielt øge risikoen for hypokaliæmisk virkning af beta2-agonister (se pkt. 4.4). Hypokaliæmi kan øge disponeringen for arytmier hos patienter, der behandles med digitalis-glykosider.

Med relation til glycopyrronium

Den langvarige administration af Trydonis sammen med andre lægemidler, der indeholder antikolinergika, er ikke blevet undersøgt, og de bør derfor ikke anvendes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ingen erfaring med, eller evidens for sikkerhedsproblematik ved anvendelsen af drivmidlet norfluran (HFA134a) under graviditet eller amning hos mennesker. Studier af virkningen af HFA134a

på reproduktionsfunktionen og embryoføtal udvikling hos dyr afdækkede imidlertid ingen klinisk relevante bivirkninger.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Trydonis til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det er kendt, at glukokortikoider forårsager virkninger i den tidlige gestationsfase, hvor beta2-sympatomimetika som formoterol har tokolytiske virkninger. For en sikkerheds skyld bør Trydonis derfor undgås under graviditeten og fødsel.

Trydonis bør kun anvendes under graviditeten, hvis de forventede fordele for patienten opvejer de mulige risici for fosteret. Spædbørn og neonatale født af mødre, der fik betragtelige doser, bør observeres for adrenal suppression.

Amning

Der er ingen relevante kliniske data for anvendelsen af Trydonis under amning hos mennesker.

Glukokortikoider udskilles i human mælk. Det er rimeligt at antage, at beclometasondipropionat og dets metabolitter også udskilles i human mælk.

Det er ukendt, om formoterol eller glycopyrronium (herunder deres metabolitter) udskilles i human mælk, men de er blevet detekteret i mælken hos lakterende dyr. Antikolinergika som glycopyrronium kunne undertrykke laktationen.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Trydonis seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med Trydonis hvad angår sikkerheden på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg har påvist en hæmmet fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trydonis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter med KOL eller astma er hhv. dysfoni (0,3 % og 1,5 %) og oral candidiasis (0,8 % og 0,3 %), hvilket normalt er forbundet med inhalerede kortikosteroider, muskelspasmer (0,4 % og 0,2 %), som kan tilskrives den langtidsvirkende beta2-agonist-komponent, mundtørhed (0,4 % og 0,5 %), som er en typisk antikolinerg virkning. Hos patienter med astma har bivirkningerne en tendens til at samle sig i løbet af de første 3 måneder efter behandlingen påbegyndes, og blive mindre hyppige med længerevarende brug (efter 6 måneders behandling).

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med beclometasondipropionat/formoterol/glycopyrronium, der opstod under kliniske studier og erfaring efter markedsføring samt bivirkninger, der er angivet for de markedsførte individuelle komponenter anføres herunder efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngitis, oral candidiasis, urinvejsinfektion ¹ , nasopharyngitis ¹	Almindelig
	Influenza ¹ , oral svampeinfektion, orofaryngeal candidiasis, øsofageal candidiasis ¹ , fungal (oro)faryngitis, sinusitis ¹ , rhinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginal candidiasis ¹	Ikke almindelig
	Infektion i de nedre luftveje (svampeinfektion)	Sjælden
Blod og lymfesystem	Granulocytopeni ¹	Ikke almindelig
	Trombocytopeni ¹	Meget sjælden
Immunsystemet	Allergisk dermatitis ¹	Ikke almindelig
	Overfølsomhedsreaktioner, herunder erytem, ødem på læber, ansigt, øjne og i svælg	Sjælden
Det endokrine system	Adrenal suppression ¹	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hyperglykæmi	Ikke almindelig
	Nedsat appetit	Sjælden
Psykiske forstyrrelser	Rastløshed ¹	Ikke almindelig
	Psykomotorisk hyperaktivitet ¹ , søvnforstyrrelser ¹ , angst, depression ¹ , aggression ¹ , adfærsændringer (hovedsageligt hos børn) ¹	Hypighed ikke kendt
	Insomni	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Tremor, svimmelhed, dysgeusi ¹ , hypoæstesi ¹	Ikke almindelig
	Hypersomni	Sjælden
Øjne	Sløret syn ¹ (se også pkt. 4.4)	Hypighed ikke kendt
	Glaukom ¹ , katarakt ¹	Meget sjælden
Øre og labyrint	Otosalpingitis ¹	Ikke almindelig
Hjerte	Atrieflimmer, QT-forlængelse på elektrokardiogram, takykardi, takyarytmi ¹ , palpitationer	Ikke almindelig
	Angina pectoris (stabil ¹ og ustabil), ventrikulære ekstrasystoler (ventrikulære ¹ og supraventrikulære), nodal rytme, sinus bradykardi	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hyperæmi ¹ , rødme ¹ , hypertension	Ikke almindelig
	Ekstravasation af blodet	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Dysfoni	Almindelig
	Astmatisk krise ¹ , hoste, produktiv hoste ¹ , halsirritation, epistaxis ¹ , faryngealt erytem	Ikke almindelig
	Paradoks bronkospasme ¹ , eksacerbation af astma, orofaryngeale smerter, faryngeal inflammation, tør i halsen	Sjælden
	Dyspnø ¹	Meget sjælden
Mave-tarm-kanalen	Diarré ¹ , mundtørhed, dysfagi ¹ , kvalme, dyspepsi ¹ , brændende fornemmelse af læberne ¹ , tandkaries ¹ , (aftøs) stomatitis	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹ , urticaria, pruritus, hyperhidrose ¹	Ikke almindelig
	Angioødem ¹	Sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasm, myalgi, smerter i ekstremiteter ¹ , muskuloskeletale brystsmerter ¹	Ikke almindelig
	Vækstretardation ¹	Meget sjælden
Nyrer og urinveje	Dysuri, urinretention, nefritis ¹	Sjælden

MedDRA systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ¹	Ikke almindelig
	Asteni	Sjælden
	Perifere ødemer ¹	Meget sjælden
Undersøgelser	Forhøjet C-reaktivt protein ¹ , forhøjet antal trombocytter ¹ , forhøjet niveau af frie fedtsyrer ¹ , forhøjet insulinindhold i blodet ¹ , forhøjet ketonindhold i blodet ¹ , nedsat kortisol ¹	Ikke almindelig
	Forhøjet blodtryk ¹ , nedsat blodtryk ¹	Sjælden
	Nedsat knoglemineralsk densitet ¹	Meget sjælden

¹ Bivirkninger rapporteret i produktresuméet for mindst én af de individuelle komponenter, men ikke observeret som bivirkninger under den kliniske udvikling af Trydonis

Blandt de observerede bivirkninger er følgende typisk forbundet med:

Beclometasondipropionat

Pneumoni, orale svampeinfektioner, svampeinfektion i de nedre luftveje, dysfoni, halsirritation, hyperglykæmi, psykiske sygdomme, nedsat kortisol, sløret syn.

Formoterol

Hypokaliæmi, hyperglykæmi, tremor, palpitationer, muskelspasmer, QT-forlængelse på elektrokardiogram, forhøjet blodtryk, nedsat blodtryk, atrieflimmer, takykardi, takyarytmi, angina pectoris (stabil og ustabil), ventrikulære ekstrasystoler, nodal rytme.

Glycopyrronium

Glaukom, atrieflimmer, takykardi, palpitationer, mundtørhed, tandkaries, dysuri, urinretention, urinvejsinfektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

En overdosering af Trydonis kan give tegn og symptomer, der kan skyldes de farmakologiske virkninger af de enkelte komponenter, herunder tegn og symptomer ved overdosering med andre beta2-agonister eller antikolinergika, og som svarer til de kendte klassevirkninger for kortikosteroider (se pkt. 4.4). Hvis der opstår en overdosering, skal patientens symptomer behandles støttende med passende overvågning, efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika kombineret med anticholinergika, inkl. 3-stofkombination med kortikosteroider. ATC-kode: R03AL09.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Trydonis indeholder beclometasondipropionat, formoterol og glycopyrronium (BDP/FF/G) i en opløsning, der er formuleret således, at der dannes en aerosol med ekstrafine partikler med en gennemsnitlig masse-median aerodynamisk diameter (MMAD) på ca. 1,1 mikrometer, og en deponering af alle tre komponenter. Trydonis' aerosolpartikler er gennemsnitligt meget mindre end de partikler, der leveres i formuleringer, som ikke er ekstrafine. For beclometasondipropionat fører dette

til en kraftigere virkning end for formuleringer med en fordeling af partikelstørrelsen, der ikke er ekstrafin (100 mikrogram ekstrafint beclometasondipropionat i Trydonis svarer til 250 mikrogram beclometasondipropionat i en formulering, der ikke er ekstrafin).

Beclometasondipropionat

Beclometasonpropionat administreret som inhalation ved de anbefalede doser giver en antiinflammatorisk glukokortikoidvirkning i lungerne. Glukokortikoider bruges udbredt til at undertrykke inflammation ved kronisk inflammatorisk sygdom i luftvejene. Deres virkning er medieret ved at binde til glukokortikoidreceptorer i cytoplasmaet, hvilket fører til en øget transkription af gener, der koder for antiinflammatoriske proteiner.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta2-adrenerg agonist, som medfører afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning indsætter hurtigt, inden for 1-3 minutter efter inhalation, med en varighed på 12 timer efter en enkelt dosis.

Glycopyrronium

Glycopyrronium er en langtidsvirkende muskarin receptorantagonist (antikolinerg) med høj affinitet, der anvendes til inhalation som en bronkodilaterende behandling. Glycopyrronium virker ved at blokere den bronkokonstriktive virkning af acetylcholin på de glatte muskelceller i luftvejene, og derved dilaterer dem. Glycopyrroniumbromid er en muskarinreceptor med en høj affinitet, og der er blevet påvist en selektivitet over for humane M3-receptorer, der var 4-gange større end for humane M2-receptorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske fase III-udviklingsprogram for KOL blev udført med BDP/FF/G 87/5/9 og omfattede to 52-ugers aktivt kontrollerede studier. TRILOGY-studiet sammenlignede BDP/FF/G med en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram givet som to inhalationer to gange dagligt (1.368 randomiserede patienter). TRINITY-studiet sammenlignede BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt. Desuden blev virkningerne sammenlignet med en ekstemporær trippelkombination, der bestod af en fast kombination af to inhalationer af beclometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram (svarende til en leveret dosis på 84,6/5,0 mikrogram) to gange dagligt plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt (2.691 randomiserede patienter). Begge studier blev udført hos patienter med en klinisk diagnose på KOL med en svær til meget svær begrænsning af luftgennemstrømningen (FEV_1 mindre end 50 % af den forventede normal), med symptomer, der blev vurderet som en score på 10 eller derover i en vurderingstest for KOL (*COPD Assessment Test*, *CAT*), og med mindst en forværring af KOL i løbet af det foregående år. De to studier inkluderede ca. 20 % patienter, der brugte en AeroChamber Plus-spacer.

Desuden blev der udført to fase IIIb-studier for at støtte BDP/FF/G's kliniske virkning og sikkerhed. TRISTAR var et 26-ugers, åbent, aktivt kontrolleret studie, der sammenlignede BDP/FF/G med en ekstemporær kombination bestående af en fastdosiskombination af fluticason/vilanterol 92/22 mikrogram inhalationspulver, en inhalation én gang dagligt plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt (1.157 randomiserede patienter). TRIBUTE var et 52-ugers aktivt kontrolleret studie, der sammenlignede BDP/FF/G med en fastdosiskombination af indacaterol/glycopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt (1.532 randomiserede patienter). Begge studier blev udført hos en population af KOL-patienter, der svarede til populationerne i studierne TRILOGY og TRINITY.

Reduktion af KOL-eksacerbationer

Sammenlignet med en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol nedsatte BDP/FF/G hyppigheden af moderate/svære eksacerbationer i løbet af 52 uger med 23 % (hyppighed: 0,41 versus 0,53 hændelser pr. patient/år, $p = 0,005$). Sammenlignet med tiotropium nedsatte BDP/FF/G hyppigheden af moderate/svære eksacerbationer i løbet af 52 uger med 20 % (hyppighed: 0,46 versus 0,57 hændelser pr. patient/år, $p = 0,003$). Sammenlignet med en fastdosiskombination af

indacaterol og glycopyrronium nedsatte BDP/FF/G hyppigheden af moderate/svære eksacerbationer i løbet af 52 uger med 15 % (hyppighed: 0,50 versus 0,59 hændelser pr. patient/år, $p = 0,043$). Sammenlignet med tiotropium nedsatte BDP/FF/G også hyppigheden af svære eksacerbationer (dvs. ekskl. moderate eksacerbationer) med 32 % (hyppighed: 0,067 versus 0,098 hændelser pr. patient/år, $p = 0,017$). Der blev ikke observeret nogen forskelle, når BDP/FF/G blev sammenlignet med den ekstemporære trippelkombination bestående af beclometasondipropionat og formoterol fastdosiskombination plus tiotropium (hyppigheden af moderate/svære eksacerbationer: 0,46 versus 0,45 hændelser pr. patient/år). Desuden forlængede BDP/FF/G signifikant tiden til den første eksacerbationer, sammenlignet med både en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol og med tiotropium (hazard ratio hhv. 0,80 og 0,84, $p =$ hhv. 0,020 og 0,015), uden nogen forskelle mellem BDP/FF/G og den ekstemporære trippelkombination bestående af beclometasondipropionat og formoterol fastdosiskombination plus tiotropium (hazard ratio 1,06).

Virkninger på lungefunktionen

FEV₁ før dosering

Sammenlignet med en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol forbedrede BDP/FF/G FEV₁ før dosering med 81 ml efter 26 ugers behandling og med 63 ml efter 52 ugers behandling. Sammenlignet med tiotropium forbedrede BDP/FF/G FEV₁ før dosering med 51 ml efter 26 ugers behandling og med 61 ml efter 52 ugers behandling. Disse forbedringer var statistisk signifikante ($p < 0,001$). Sammenlignet med en fastdosiskombination af indacaterol og glycopyrronium forbedrede BDP/FF/G den gennemsnitlige FEV₁ inden dosering i løbet af den 52-ugers behandlingsperiode med 22 ml ($p = 0,018$). Der blev observeret tilsvarende forbedringer, selvom de ikke var statistisk signifikante, ved uge 26 og 52.

Der blev ikke observeret nogen forskelle ved sammenligning af BDP/FF/G og den ekstemporære trippelkombination bestående af en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol plus tiotropium (forskel på 3 ml i FEV₁ før dosering efter 52 ugers behandling).

FEV₁ 2 timer efter dosering

Sammenlignet med en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol forbedrede BDP/FF/G FEV₁ 2-timer efter dosering med 117 ml efter 26 ugers behandling, og med 103 ml efter 52 ugers behandling ($p < 0,001$). Dette endepunkt blev kun målt i TRILOGY-studiet.

Inspirationskapacitet (IC)

Sammenlignet med tiotropium forbedrede BDP/FF/G signifikant IC med 39 ml ($p = 0,025$) og 60 ml ($p = 0,001$) efter hhv. 26 og 52 ugers behandling. Der blev observeret tilsvarende virkninger, når Trydonis blev sammenlignet med den ekstemporære trippelkombination. Dette endepunkt blev kun målt i TRILOGY-studiet.

Symptomatiske udfald

BDP/FF/G forbedrede dyspnø signifikant (målt som transitionalt dyspnøindeks - TDI - fokal score) efter 26 ugers behandling sammenlignet med baseline (med 1,71 enheder, $p < 0,001$), men den justerede gennemsnitlige forskel versus en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol var ikke statistisk signifikant (0,21 enheder, $p = 0,160$). En analyse af patienter, der responderede, viste, at en signifikant større procentdel af patienterne havde en klinisk signifikant forbedring (fokal score større end eller lig med 1) efter 26 uger med BDP/FF/G end med en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol (57,4 % versus 51,8 %; $p = 0,027$). TDI blev kun målt i TRILOGY-studiet.

BDP/FF/G var også statistisk signifikant bedre end en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol, end tiotropium og en fast kombination af indacaterol og glycopyrronium hvad angår en forbedring af livskvaliteten (målt ved *Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ - total score*). Der blev ikke observeret nogen forskel ved sammenligning med BDP/FF/G og den ekstemporære trippelkombination bestående af fluticason og vilanterol fast kombination plus tiotropium.

En analyse af patienter, der responderede, viste, at en signifikant større procentdel af patienterne havde en klinisk signifikant forbedring (reduktion versus baseline, der var større end eller lig med 4) efter 26

og 52 uger med BDP/FF/G end med en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol og med tiotropium.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trydonis i alle undergrupper af den pædiatriske population ved KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trydonis - fastkombination

Den systemiske eksponering over for beclometasondipropionat, formoterol og glycopyrronium er blevet undersøgt i et farmakokinetisk studie udført hos raske personer. Studiet sammenlignede data opnået efter behandling med en enkeltdosis Trydonis (4 inhalationer med 100/6/25 mikrogram, en ikke-markedsført formulering, der indeholder to gange den godkendte styrke af glycopyrronium), eller en enkeltdosis af den ekstemporære kombination af beclometasondipropionat/formoterol (4 inhalationer med 100/6 mikrogram) plus glycopyrronium (4 inhalationer med 25 mikrogram). Den maksimale plasmakoncentration og den systemiske eksponering af den primære aktive metabolit af beclometasondipropionat (beclometason-17-monopropionat) og formoterol var tilsvarende efter administration af den faste eller ekstemporære kombination. For glycopyrronium var den maksimale plasmakoncentration tilsvarende efter administration af den faste eller ekstemporære kombination, hvorimod den systemiske eksponering var lidt højere efter administration af Trydonis end med den ekstemporære kombination. Dette studie undersøgte også den mulige farmakokinetiske interaktion mellem de aktive komponenter af Trydonis ved at sammenligne de farmakokinetiske data, der blev opnået efter en enkeltdosis af den ekstemporære kombination, eller efter en enkeltdosis af de enkelte komponenter beclometasondipropionat/formoterol eller glycopyrronium. Der var ingen tydelig evidens for en farmakokinetisk interaktion, men den ekstemporære kombination viste imidlertid forbigående let højere niveauer af formoterol og glycopyrronium umiddelbart efter dosering sammenlignet med de enkelte komponenter. Det er blevet bemærket, at den enkelte komponent glycopyrronium, der var formuleret som en inhalationsspray med afmålte doser, og som blev anvendt i de farmakokinetiske studier, ikke findes på markedet.

Dosisproportionaliteten af systemisk eksponering og lungeeksponering for beclometasondipropionat er blevet undersøgt i et farmakokinetisk studie udført hos raske personer med ikke-markedsførte BDP/FF/G-formuleringer, der indeholdt to gange den godkendte styrke af glycopyrronium (givet som en afmålt dosis). Studiet sammenlignede data indhentet efter behandling med en enkeltdosis (4 inhalationer) af BDP/FF/G 200/6/25 mikrogram eller en enkeltdosis (4 inhalationer) af BDP/FF/G 100/6/25 mikrogram (begge er ikke-markedsførte formuleringer, der indeholder to gange den godkendte styrke af glycopyrronium). Behandling med BDP/FF/G 200/6/25 mikrogram resulterede i systemisk eksponering og lungeeksponering for beclometasondipropionat og dets primære aktive metabolit (beclometason 17-monopropionat), der var to gange højere sammenlignet med BDP/FF/G 100/6/25 mikrogram, hvilket er overensstemmende med de forskellige styrker af de to formuleringer. Den systemiske eksponering og lungeeksponeringen for glycopyrronium og formoterol var tilsvarende efter de to behandlinger, men der blev observeret en høj variabilitet for glycopyrroniumbromid C_{max} .

En sammenligning af studierne viste, at farmakokinetikken for beclometason-17-monopropionat, formoterol og glycopyrronium er tilsvarende hos patienter med KOL og hos raske personer.

Virkning af en spacer

Hos KOL-patienter øgede anvendelsen af Trydonis sammen med AeroChamber Plus-spaceren til KOL-patienter øgede leveringen af beclometason-17-monopropionat, formoterol og glycopyrronium i lungerne (maksimal plasmakoncentration var forhøjet med hhv. 15 %, 58 % og 60 %). Den totale systemiske eksponering (målt ved AUC_{0-t}) var let reduceret for beclometason-17-monopropionat (med 37 %) og formoterol (med 24 %), mens den var øget for glycopyrronium (med 45 %). Se også pkt. 4.2.

Virkning af nedsat nyrefunktion

Den systemiske eksponering (AUC_{0-t}) for beclometasondipropionat, for metabolitten beclometason-17-monopropionat og for formoterol var ikke påvirket ved en let til svært nedsat nyrefunktion. For glycopyrronium var der ingen påvirkning hos personer med let og moderat nedsat nyrefunktion. Der blev imidlertid observeret en øget total systemisk eksponering på op til 2,5 gange hos personer med svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed under $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som følge af en signifikant reduktion af den udskilte mængde i urinen (ca. 90 % reduktion af glycopyrronium nyreclearance). Simuleringer udført med en farmakokinetisk model viste, at selv når kovariaterne havde ekstreme værdier (legemsvægt under 40 kg og samtidig glomerulær filtrationshastighed under $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), forblev eksponeringen over for de aktive stoffer i Trydonis ca. 2,5 gange højere, sammenlignet med eksponeringen hos en typisk patient med mediane kovariate værdier.

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat er et prodrug med en svag bindingsaffinitet til glukokortikoidreceptoren, som hydrolyseres af esteraseenzymer til en aktiv metabolit, beclometason-17-monopropionat, der har en mere potent topikal antiinflammatorisk aktivitet, sammenlignet med beclometasondipropionat-prodrug.

Absorption, fordeling og biotransformation

Inhaleret beclometasondipropionat absorberes hurtigt gennem lungerne. Forud for absorptionen finder der en omfattende konvertering til beclometason-17-monopropionat sted via esteraseenzymerne, der findes i de fleste væv. Den systemiske tilgængelighed af den aktive metabolit stammer fra lungerne (36 %) og fra mave-tarmabsorptionen af den indtagede dosis. Biotilgængeligheden af det indtagede beclometasondipropionat er ubetydelig, men præsystematisk konvertering til beclometason-17-monopropionat fører til, at 41 % af dosis absorberes som den aktive metabolit. Der er en omtrentlig lineær forøgelse af den systemiske eksponering, når den inhalerede dosis øges. Den absolutte biotilgængelighed efter inhalationen er hhv. ca. 2 % og 62 % af den nominelle dosis af uændret beclometasondipropionat og beclometason-17-monopropionat. Efter en intravenøs dosering er disponeringen af beclometasondipropionat og den aktive metabolit karakteriseret ved en høj plasmaclearance (hhv. 150 og 120 l/t), med et lille fordelingsvolumen ved *steady state* for beclometasondipropionat (20 l) og en større vævsfordeling for dets aktive metabolit (424 l). Graden af plasmaproteinbinding er moderat høj.

Elimination

Udskillelse via fæces er den største eliminationsvej for beclometasondipropionat, primært som polære metabolitter. Nyreudskillelsen af beclometasondipropionat og dets metabolitter er ubetydelig. De terminale halveringstider for elimination er hhv. 0,5 timer og 2,7 timer for beclometasondipropionat og beclometason-17-monopropionat.

Patienter med nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af beclometasondipropionat hos patienter med nedsat leverfunktion er imidlertid ikke undersøgt, da beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisme via esteraseenzymer i intestinalvæsken, serum, lunger og lever, så der dannes de mere polære produkter beclometason-21-monopropionat, beclometason-17-monopropionat og beclometason. Den nedsatte leverfunktion forventes ikke at modificere farmakokinetikken og sikkerhedsprofilen for beclometasondipropionat.

Formoterol

Absorption og fordeling

Efter inhalation absorberes formoterol fra både lungerne og mave-tarm-kanalen. Fraktionen af en inhaleret dosis, der synkes efter administration med en inhalator med afmålte doser, kan variere fra 60 % til 90 %. Mindst 65 % af den fraktion, der synkes, absorberes fra mave-tarm-kanalen. Maksimale plasmakoncentrationer af det uændrede aktive stof opstår i løbet af 0,5 til 1 time efter oral administration. Graden af plasmaproteinbinding for formoterol er 61-64 %, hvoraf 34 % er bundet til

albumin. Der var ingen mætning i bindingen i det koncentrationsinterval, der blev opnået med terapeutiske doser. Halveringstiden for elimination bestemt efter oral administration er 2-3 timer. Absorptionen af formoterol er lineær efter inhalation af 12 til 96 mikrogram formoterol.

Biotransformation

Formoterol metaboliseres i udstrakt grad, og den største rute involverer direkte konjugation ved den fenoliske hydroxylgruppe. Glucuronidsyre-konjugatet er inaktivt. Den andenstørste rute involverer O-demethylering, efterfulgt af konjugation ved den fenoliske 2'-hydroxylgruppe.

CYP450-isoenzymene CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involveret i O-demethyleringen af formoterol. Leveren forekommer at være det primære sted for metabolismen. Formoterol hæmmer ikke CYP450-enzymene ved de terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den kumulative urinudskillelse af formoterol efter en enkelt inhalation fra en inhalator med tørpulver steg lineært i dosisintervallet fra 12-96 mikrogram. I gennemsnit blev hhv. 8 % og 25 % af dosis udskilt som uændret og totalt formoterol. Baseret på plasmakoncentrationer målt efter inhalation af en enkelt dosis på 120 mikrogram hos 12 raske personer blev den gennemsnitlige terminale halveringstid for elimination bestemt til at være 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomerer udgjorde ca. hhv. 40 % og 60 % af det uændrede aktive stof, der blev udskilt i urinen. Den relative andel af de to enantiomerer forblev konstant over det undersøgte dosisinterval, og der var ikke evidens for en relativ akkumulation af en enantiomer over den anden efter gentagen dosering. Efter oral administration (40 til 80 mikrogram) blev 6 % til 10 % af dosis genfundet i urinen som uændret aktivt stof hos de raske personer. Op til 8 % af dosis blev genfundet som glucuronid. I alt 67 % af en oral dosis af formoterol udskilles i urinen (primært som metabolitter) og resten via fæces. Nyreclearance af formoterol er 150 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af formoterol er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Da formoterol primært elimineres via levermetabolismen, kan der imidlertid forventes en øget eksponering hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Glycopyrronium

Absorption og fordeling

Glycopyrronium har en kvarternær ammoniumstruktur, der begrænser passagen over biologiske membraner, og giver en langsom, variabel og ufuldstændig mave-tarm-absorption. Efter inhalation af glycopyrronium var biotilgængeligheden i lungerne 10,5 % (med indtagelse af aktivt kul), mens den absolutte biotilgængelighed var 12,8 % (uden indtagelse af aktivt kul), hvilket bekræftede den begrænsede mave-tarm-absorption, og indikerer, at over 80 % af den systemiske eksponering af glycopyrronium var fra lungeabsorptionen. Efter gentagen inhalation af doser to gange dagligt i intervallet fra 12,5 til 50 mikrogram via en inhalationsspray med afmålte doser hos KOL-patienter, viste glycopyrronium en lineær farmakokinetik med kun en lille systemisk akkumulation ved *steady state* (median akkumulationsforhold 2,2-2,5).

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z) af det inhalerede glycopyrronium var øget, sammenlignet med en intravenøs infusion (6.420 l *versus* 323 l), hvilket afspejler den langsommere elimination efter inhalation.

Biotransformation

Det metaboliske mønster for glycopyrronium *in vitro* (levermikrosomer og hepatocytter hos mennesker, hunde, rotter, mus og kaniner) var sammenlignelig blandt arterne, og den største metaboliske reaktion fra hydroxyleringen til feny- eller ciclopentylringene. Det blev fundet, at CYP2D6 var det eneste enzym, der var ansvarligt for metabolismen af glycopyrronium.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid for elimination af glycopyrronium hos raske frivillige var ca. 6 timer efter intravenøs injektion, mens det varierede fra 5 til 12 timer ved *steady state* efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enkelt intravenøs injektion af glycopyrronium blev 40 % af dosis udskilt i

urinen i løbet af 24 timer. Hos patienter med KOL, der fik gentagen administration med inhaleret glycopyrronium to gange dagligt, var fraktionen af dosis udskilt i urinen i intervallet fra 13,0 % til 14,5 % ved *steady state*. Den gennemsnitlige nyreclearance var sammenlignelig for alle de testede doser, og efter en enkelt og gentagne inhalationer (interval 281-396 ml/min).

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi

I et inhalationsstudie af hunde i telemetri var det kardiovaskulære system et større målsystem for Trydonis' akutte virkninger (øget hjertefrekvens, nedsat blodtryk, EKG-ændringer ved større doser), virkninger, der sandsynligvis er relateret til den beta2-adrenerge aktivitet af formoterol, og den antimuskarine aktivitet af glycopyrronium. Der var ikke evidens for en overadditiv virkning af trippelkombinationen, sammenlignet med de enkelte komponenter.

Toksicitet efter gentagne doser

I inhalationsstudier af op til 13 ugers varighed med gentagne doser Trydonis af rotter og hunde, var de vigtigste observerede ændringer relateret til virkningen på immunsystemet (sandsynligvis fra de systemiske kortikosteroidvirkninger af beclometasondipropionat, og dens aktive metabolit beclometason-17-monopropionat), og på det kardiovaskulære system (sandsynligvis relateret til den beta2-adrenerge aktivitet af formoterol, og den antimuskarine aktivitet af glycopyrronium). Den toksikologiske profil af trippelkombinationen afspejlede profilerne for de enkelte, aktive komponenter, uden en relevant øget toksicitet, og uden uventede fund.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Beclometasondipropionat/beclometason-17-monopropionat blev anset for at være ansvarlig for de reproduktionstoksiske virkninger hos rotter, såsom en reduceret befrugtningshyppighed, fertilitetsindeks, tidlige embryoniske udviklingsparametre (implantationstab), forsinket knogledannelse og en øget forekomst af viscerale variationer, mens de tokolytiske og antimuskarine virkninger, der tilskrives den beta2-adrenerge aktivitet af formoterol og den antimuskarine aktivitet af glycopyrronium, påvirkede drægtige rotter i den sene gestationsfase og/eller den tidlige laktationsfase, hvilket førte til dødsfald blandt afkommet.

Genotoksicitet

Genotoksiciteten af Trydonis er ikke blevet evalueret. De enkelte aktive komponenter var imidlertid uden genotoksisk aktivitet i de konventionelle testsystemer.

Karcinogent potentiale

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med Trydonis. I et inhalations-karcinogenicitetsstudie på 104 uger af rotter og i et oralt 26 ugers karcinogenicitetsstudie af transgene Tg-rasH2-mus viste glycopyrroniumbromid imidlertid ikke karcinogenicitet, og offentliggjorte data fra langvarige studier udført med beclometasondipropionat og formoterolfumarate af rotter indikerer ikke klinisk relevant karcinogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Ethanol, vandfrit
Saltsyre
Norfluran (drivmiddel)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Trykbeholder med 60 pust

21 måneder.

Der er blevet påvist en kemisk og fysisk stabilitet ved brug i 2 måneder ved 25 °C.
Efter udlevering kan lægemidlet maks. opbevares i 2 måneder ved temperaturer op til 25 °C.

Trykbeholder med 120 (fra en enkelt- eller multipakning) og 180 pus

22 måneder.

Der er blevet påvist en kemisk og fysisk stabilitet ved brug i 4 måneder ved 25 °C.
Efter udlevering kan lægemidlet maks. opbevares i 4 måneder ved temperaturer op til 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.
Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.
Trykbeholderen må ikke perforeres.

Før udlevering

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

For opbevaringsbetingelser under brug, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Trykbeholder (belagt aluminium) med en doseringsventil. Trykbeholder er indsat i en polypropylen inhalator med et indbygget mundstykke og en dosistæller (60 pust eller 120 pust pr. trykbeholder) eller en dosisindikator (180 pust pr. trykbeholder), og den leveres med et polypropylenlåg til mundstykket.

Pakningsstørrelser:

Pakning med 1 beholder med enten 60, 120 eller 180 pust.
Multipakninger indeholdende 240 pust (2 beholdere med 120 pust i hver).
Multipakning indeholdende 360 pust (3 beholdere med 120 pust i hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Til apotekspersonalet:

Skriv datoen for udlevering til patienten på pakningen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 april 2018
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 88 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver leveret dosis (dosis, der forlader mundstykket) indeholder 88 mikrogram beclometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 9 mikrogram glycopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glycopyrroniumbromid).

Hver afmålt dosis indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) og 10 mikrogram glycopyrronium (*glycopyrronium*) (som 12,5 mikrogram glycopyrroniumbromid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver inhalation indeholder 9,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver

Hvidt eller næsten hvidt pulver i en hvid inhalator (NEXThaler).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), som ikke bliver tilstrækkeligt behandlet med en kombination af et inhaleret kortikosteroid og en langtidsvirkende beta2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist (for symptomkontrol og forebyggelse af eksacerbationer, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er to inhalationer to gange dagligt.
Den maksimale dosis er to inhalationer to gange dagligt.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (65 år og ældre).

Nedsat nyrefunktion

Trydonis kan anvendes ved den anbefalede dosis hos patienter med let (glomerulær filtrationshastighed [GFR] ≥ 50 til > 80 ml/min/1,73 m²) til moderat (GFR ≥ 30 til > 50 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion. Anvendelsen til patienter med svært (GFR $<$

30 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet der kræver dialyse, især hvis det er forbundet med en signifikant vægttab, bør kun overvejes, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen relevante data for anvendelsen af Trydonis hos patienter med svært nedsat leverfunktion (klassificeret som havende Child-Pugh, klasse C), og lægemidlet bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Trydonis hos den pædiatriske population (under 18 år) med indikationen kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Administration

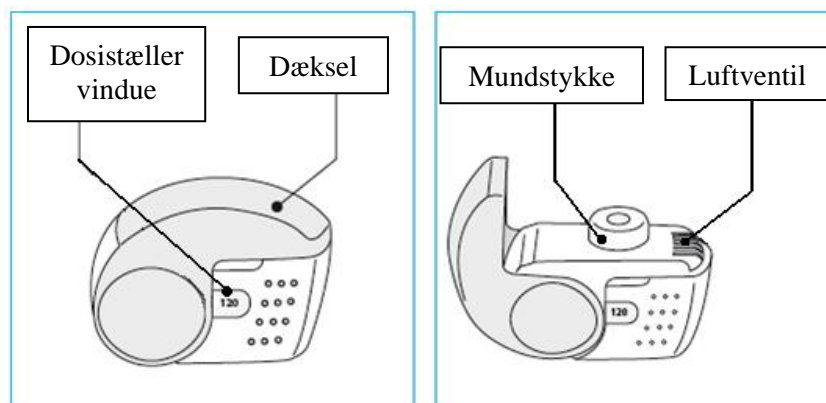
Til inhalation.

Inhalatoren er en åndedrætsbetjent inhalator. For at sikre en korrekt administration af lægemidlet skal en læge eller andet sundhedspersonale instruere patienten i at anvende inhalatoren korrekt, og de skal også regelmæssigt kontrollere, at patientens inhalationsteknik er tilstrækkelig (se "*Brugsanvisning*" herunder).

Patienten skal rådes til at læse indlægssedlen grundigt og følge de angivne brugsanvisninger i indlægssedlen.

Efter hver inhalation skal patienten skylle munden eller gurgle med vand uden at synke det eller børste tænderne (se pkt. 4.4).

Brugsanvisning



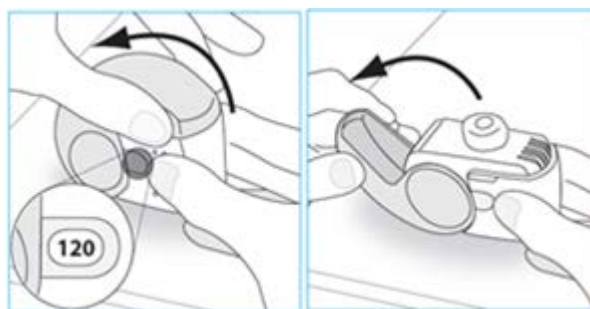
Informer patienten, når der anvendes en ny inhalator

- Hvis posen ikke er forsegleet, eller hvis den er beskadiget, eller hvis inhalatoren ser ud til at være i stykker eller beskadiget, skal patienten give den tilbage til den apoteker, som leverede den, og få en ny.
- Patienten skal skrive datoen, hvor posen blev åbnet, på etiketten på æsken.
- Dosistællervinduet skal vise "120". Hvis det viste tal er under "120", skal patienten give inhalatoren tilbage til den apoteker, som leverede den, og få en ny.

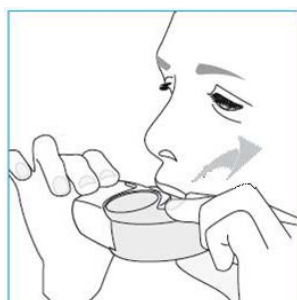
Brug af inhalatoren

Patienten skal stå eller sidde opret, når de bruger deres inhalator. De nedenstående trin skal følges:

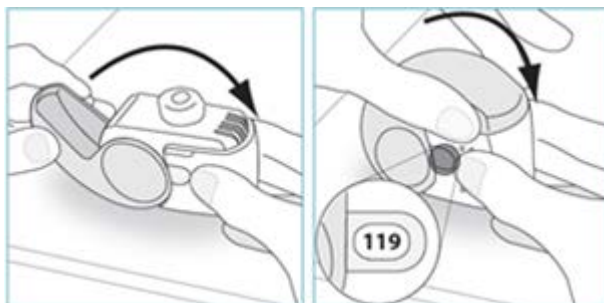
1. Patienten skal holde inhalatoren opret, kontrollere antallet af doser (alle tal fra "1" til "120" viser, at der er doser tilbage), og åbne dækslet helt.



2. Patienten skal langsomt ånde ud, så dybt som det er behageligt, for at tømme lungerne helt.
3. Patienten skal placere læberne rundt om mundstykket, uden at dække luftventilen eller trække vejret ind i luftventilen.
4. Patienten skal trække vejret kraftigt og dybt ind gennem munden. Patienten kan bemærke en smag eller høre eller mærke et klik, når de tager dosen.



5. Patienten skal dernæst fjerne inhalatoren fra munden, holde vejret så længe det er behageligt (5 til 10 sekunder), og dernæst langsomt ånde ud. Patienten må ikke ånde ud i inhalatoren.
6. Efter brug skal patienten igen bringe inhalatoren tilbage til en opret stilling, lukke dækslet helt og kontrollere dosistælleren for at sikre, at tallet nu er gået ned med en.



7. Hvis der skal tages en til dosis, skal patienten gentage trin 1-6.

BEMÆRK: Antallet af inhalationer vist i vinduet på inhalatorhylstret går ikke ned, når dækslet lukkes, hvis patienten ikke har inhaleret gennem inhalatoren. Patienten skal instrueres i kun at åbne inhalatordækslet, når det er nødvendigt. Hvis patienten har åbnet inhalatoren, men ikke har inhaleret, og dækslet lukkes, flyttes dosen tilbage til pulverreservoaret i inhalatoren, og den følgende dosis kan inhaleres på sikker vis.

Rengøring

Det er normalt ikke nødvendigt at rengøre inhalatoren regelmæssigt. Patienten kan rengøre inhalatoren efter brug med en tør klud eller serviet, men ikke med vand eller andre væsker.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ikke til akutbehandling

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af akutte episoder med bronkospasme eller til behandling af en akut sygdomsforværring (det vil sige som akutbehandling).

Overfølsomhed

Der er rapporteret om øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner efter administration. Hvis der opstår tegn, der tyder på allergiske reaktioner, især angioødem (herunder vejrtræknings- eller synkebesvær, hævelse af tunge, læber og ansigt), urticaria eller hududslæt, skal behandlingen straks seponeres, og der skal iværksættes en alternativ behandling.

Paradoks bronkospasme

Der kan opstå paradoks bronkospasme med en øjeblikkeligt forværret hvæsende vejrtrækning og åndenød efter dosering. Dette skal straks behandles med en hurtigtvirkende inhaleret bronkodilatator (lindring). Behandlingen skal straks seponeres og patienten vurderes med iværksættelse af alternativ behandling, hvis det er nødvendigt.

Sygdomsforværring

Det frarådes at stoppe behandlingen pludseligt. Hvis patienterne mener, at behandlingen ikke virker, skal de fortsætte med behandlingen, men der skal søges lægehjælp. En øget anvendelse af lindrende bronkodilatatorer indikerer en forværring af den underliggende sygdom, og en revurdering af behandlingen er nødvendig. Pludselig eller tiltagende forværring af symptomer er potentielt livstruende, og patienten skal evalueres under et akut lægebesøg.

Kardiovaskulære virkninger

Som følge af en langtidsvirkende beta2-agonist og en langtidsvirkende muskarin antagonist, bør Trydonis anvendes med forsigtighed hos patienter med hjerterytmier, især tredje-grads atrioventrikulært blok og takyarytmier (accelereret og/eller uregelmæssigt hjerteslag, inklusive atrieflimmer), idiopatisk subvalvulær aortastenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, svær hjertesygdom (især akut myokardieinfarkt, iskæmisk hjertesygdom, kongestivt hjertesvigt), okklusiv karsygdom (især arteriosklerose), arteriel hypertension og aneurisme. Der bør også udvises forsigtighed ved behandling af patienter med kendt eller formodet forlængelse af QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder for mænd eller > 470 millisekunder for kvinder), enten medfødt eller induceret af lægemidler. Patienter diagnosticeret med de beskrevne kardiovaskulære tilstande blev ekskluderet fra kliniske studier med Trydonis.

Hvis der planlægges anæstesi med halogenerede anæstetika, skal det sikres, at Trydonis ikke administreres i mindst 12 timer før start af anæstesi, da der er en risiko for hjerterytmier.

Det er også nødvendigt at udvise forsigtighed ved behandling af patienter med tyrotoksikose, diabetes mellitus, fæokromocytom og ubehandlet hypokaliæmi.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter der fik kortikosteroider til inhalation. Der er visse tegn på, at der er en øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet vist endegyldigt på tværs af studierne.

Der er ikke fundet endegyldig klinisk evidens på forskelle i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroid til inhalation.

Lægerne skal være opmærksomme på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner ligner symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorerne for pneumoni hos patienter med KOL omfatter nuværende rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

Systemiske kortikosteroid virkninger

Der kan opstå systemiske virkninger med alle inhalerede kortikosteroider, især ved høje doser, der ordineres i længere perioder. Den daglige dosis af Trydonis svarer til en medium dosis af inhaleret kortikosteroid. Desuden er det meget mindre sandsynligt, at disse virkninger opstår end ved orale kortikosteroider. Mulige systemiske virkninger omfatter: Cushings syndrom, cushingoide træk, adrenal suppression, vækstretardation, nedsat knoglemineralsk tæthed og mere sjældent en række psykologiske eller adfærdsmæssige virkninger, herunder psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depression eller aggression (især hos børn). Derfor er det vigtigt, at patienten evalueres regelmæssigt.

Trydonis skal administreres med forsigtighed hos patienter med aktiv eller latent lungetuberkulose, og hos patienter med svampeinfektioner og virale infektioner i luftvejene.

Hypokaliæmi

Behandling med beta2-agonister kan føre til potentielt alvorlig hypokaliæmi. Dette har potentialet til at give kardiovaskulære bivirkninger. Der rådes til at udvise særligt hensyn hos patienter med svær sygdom, da denne virkning kan potenseres af hypoxi. Hypokaliæmi kan også potenseres af samtidig behandling med andre lægemidler, der kan inducere hypokaliæmi, såsom xanthinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5).

Det anbefales også at udvise forsigtighed, når der anvendes flere forskellige lindrende bronkodilatorer. Det anbefales, at kaliumniveauerne i serum overvåges i sådanne situationer.

Hyperglykæmi

Inhalationen af formoterol kan forårsage en stigning i glukoseniveauet i blodet. Derfor skal glukose i blodet overvåges under behandlingen i henhold til fastlagte retningslinjer hos patienter med diabetes.

Antikolinerg virkning

Glycopyrronium bør anvendes med forsigtighed hos patienter med snærvinklet glaukom, prostatahyperplasi eller urinretention. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på akut snærvinklet glaukom, og de skal informeres om at stoppe behandlingen og straks kontakte deres læge, hvis der opstår nogle af disse tegn og symptomer.

Desuden bør en langvarig administration sammen med andre lægemidler, der indeholder antikolinergika, ikke anvendes, på grund af den antikolinerge virkning af glycopyrronium (se pkt. 4.5).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion:

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, herunder med nyresygdom i slutstadiet, der kræver dialyse, især hvis det er forbundet med en signifikant reduktion af legemsvægten, bør Trydonis kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2). Disse patienter skal overvåges for mulige bivirkninger.

Patienter med svært nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion må Trydonis kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2). Disse patienter skal overvåges for mulige bivirkninger.

Forebyggelse af orofaryngeale infektioner

For at reducere risikoen for orofaryngeale candidainfektioner, skal patienterne rådes til at skylle munden eller gurgle med vand uden at synke det, eller børste tænder efter inhalation af den ordinerede dosis.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Lactoseindhold

Dette lægemiddel indeholder lactose.

Lactose indeholder små mængder mælkeprotein, som kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Da glycopyrronium primært elimineres via nyrerne, er det muligt, at der kan opstå interaktioner med lægemidler, der påvirker mekanismen for udskillelse via nyrerne (se pkt. 5.2). Virkningen i nyrerne af en hæmning af den organiske kationstransporter (der bruger cimetidin som en *probe*-hæmmer for OCT2- og MATE1-transportere) på disponeringen af inhaleret glycopyrronium, viste en begrænset stigning i den totale systemiske eksponering (AUC_{0-t}) med 16 %, og en let reduktion i nyreclearance med 20 % på grund af den samtidige administration af cimetidin.

Beclometason er mindre afhængig af CYP3A-metabolisering end visse andre kortikosteroider, og generelt er interaktion ikke sandsynlig. Muligheden for systemiske bivirkninger ved samtidig behandling med potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir eller cobicistat) kan dog ikke udelukkes, og der skal derfor udvises forsigtighed og sikres tilstrækkelig overvågning under behandling med disse lægemidler.

Farmakodynamiske interaktioner

Med relation til formoterol

Ikke-kardioselektive betablokkere (herunder øjendråber) bør undgås hos patienter, der tager inhaleret formoterol. Hvis de administreres af tvingende årsager, vil formoterols virkning være reduceret eller helt fjernet.

Samtidig anvendelse af andre beta-adrenerge lægemidler kan have potentielt additive virkninger. Derfor rådes der til forsigtighed, når andre beta-adrenerge lægemidler ordineres samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med quinidin, disopyramid, procainamid, antihistaminer, monoaminoxidase-hæmmere, tricykliske antidepressiva og phenothiaziner kan forlænge QT-intervallet og øge risikoen for ventrikulære arytmier. Desuden kan L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol hæmme hjertets tolerance mod beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidase-hæmmere, herunder lægemidler med tilsvarende egenskaber, såsom furazolidon og procarbazin, kan udløse hypertensive reaktioner.

Der er en øget risiko for arytmier hos patienter, der samtidigt får anæstetika med halogenerede kulbrinter.

Samtidig behandling med xanthinderivater, steroider eller diuretika kan potentielt øge risikoen for hypokaliæmisk virkning af beta2-agonister (se pkt. 4.4). Hypokaliæmi kan øge disponeringen for arytmier hos patienter, der behandles med digitalis-glykosider.

Med relation til glycopyrronium

Den langvarige administration af Trydonis sammen med andre lægemidler, der indeholder antikolinergika, er ikke blevet undersøgt, og de bør derfor ikke anvendes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Trydonis til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Det er kendt, at glukokortikoider forårsager virkninger i den tidlige gestationsfase, hvor beta2-sympatomimetika som formoterol har tokolytiske virkninger. For en sikkerheds skyld bør Trydonis derfor undgås under graviditeten og fødsel.

Trydonis bør kun anvendes under graviditeten, hvis de forventede fordele for patienten opvejer de mulige risici for fosteret. Spædbørn og neonatale født af mødre, der fik betragtelige doser, bør observeres for adrenal suppression.

Amning

Der er ingen relevante kliniske data for anvendelsen af Trydonis under amning hos mennesker.

Glukokortikoider udskilles i human mælk. Det er rimeligt at antage, at beclometasondipropionat og dets metabolitter også udskilles i human mælk.

Det er ukendt, om formoterol eller glycopyrronium (herunder deres metabolitter) udskilles i human mælk, men de er blevet detekteret i mælken hos lakterende dyr. Antikolinergika som glycopyrronium kunne undertrykke laktationen.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Trydonis seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med Trydonis hvad angår sikkerheden på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg har påvist en hæmmet fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trydonis påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

I et 4-ugers studie svarede sikkerhedsprofilen for Trydonis inhalationspulver til den observerede profil for Trydonis inhalationsspray, opløsning.

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter med KOL eller astma med Trydonis inhalationsspray, opløsning er hhv. dysfoni (0,3 % og 1,5 %) og oral candidiasis (0,8 % og 0,3 %), hvilket normalt er forbundet med inhalerede kortikosteroider, muskelspasmer (0,4 % og 0,2 %), som kan tilskrives den langtidsvirkende beta2-agonist-komponent og mundtørhed (0,4 % og 0,5 %), som er en typisk antikolinerg virkning. Tilsvarende blev mundtørhed rapporteret hos 2 patienter (0,6 %) med Trydonis inhalationspulver.

Hos patienter med astma har bivirkningerne en tendens til at samle sig i løbet af de første 3 måneder efter behandlingen påbegyndes, og blive mindre hyppige med længerevarende brug (efter 6 måneders behandling).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med beclometasondipropionat/formoterol/glycopyrronium, der opstod under kliniske studier og erfaring efter markedsføring samt bivirkninger, der er angivet for de markedsførte individuelle komponenter anføres herunder efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppighederne er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngitis, oral candidiasis, urinvejsinfektion ¹ , nasopharyngitis ¹	Almindelig
	Influenza ¹ , oral svampeinfektion, orofaryngeal candidiasis, øsofageal candidiasis, fungal (oro)faryngitis, sinusitis ¹ , rhinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginal candidiasis ¹	Ikke almindelig
	Infektion i de nedre luftveje (svampeinfektion)	Sjælden
Blod og lymfesystem	Granulocytopeni ¹	Ikke almindelig
	Trombocytopeni ¹	Meget sjælden
Immunsystemet	Allergisk dermatitis ¹	Ikke almindelig
	Overfølsomhedsreaktioner, herunder erytem, ødem på læber, ansigt, øjne og i svælg	Sjælden
Det endokrine system	Adrenal suppression ¹	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi, hyperglykæmi	Ikke almindelig
	Nedsat appetit	Sjælden
Psykiske forstyrrelser	Rastløshed ¹	Ikke almindelig
	Psykomotorisk hyperaktivitet ¹ , søvnforstyrrelser ¹ , angst, depression ¹ , aggression ¹ , adfærdsændringer (hovedsageligt hos børn) ¹	Hyppighed ikke kendt
	Insomni	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Tremor, svimmelhed, dysgeusi ¹ , hypoæstesi ¹	Ikke almindelig
	Hypersomni	Sjælden
Øjne	Sløret syn ¹ (se også pkt. 4.4)	Hyppighed ikke kendt
	Glaukom ¹ , katarakt ¹	Meget sjælden
Øre og labyrint	Otosalpingitis ¹	Ikke almindelig
Hjerte	Atrieflimmer, QT-forlængelse på elektrokardiogram, takykardi, takyarytmi ¹ , palpitationer	Ikke almindelig
	Angina pectoris (stabil ¹ og ustabil), ekstrasystoler (ventrikulære ¹ og supraventrikulære), nodal rytme, sinus bradykardi	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hyperæmi ¹ , rødme ¹ , hypertension	Ikke almindelig
	Ekstravasation af blodet	Sjælden
Luftveje, thorax og mediastinum	Dysfoni	Almindelig
	Astmatisk krise ¹ , hoste, produktiv hoste ¹ , halsirritation, epistaxis ¹ , faryngealt erytem	Ikke almindelig
	Paradoks bronkospasme ¹ , eksacerbation af astma, orofaryngeale smerter, faryngeal inflammation, tør i halsen	Sjælden
	Dyspnø ¹	Meget sjælden

MedDRA systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Mave-tarm-kanalen	Diarré ¹ , mundtørhed, dysfagi ¹ , kvalme, dyspepsi ¹ , brændende fornemmelse af læberne ¹ , tandkaries ¹ , (aftøs) stomatitis	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ¹ , urticaria, pruritus, hyperhidrose ¹	Ikke almindelig
	Angioødem ¹	Sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer, myalgi, smerter i ekstremiteter ¹ , muskuloskeletale brystsmerter ¹	Ikke almindelig
	Vækstretardation ¹	Meget sjælden
Nyrer og urinveje	Dysuri, urinretention, nefritis ¹	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed ¹	Ikke almindelig
	Asteni	Sjælden
	Perifere ødemer ¹	Meget sjælden
Undersøgelser	Forhøjet C-reaktivt protein ¹ , forhøjet antal trombocytter ¹ , forhøjet niveau af frie fedtsyrer ¹ , forhøjet insulinindhold i blodet ¹ , forhøjet ketonindhold i blodet ¹ , nedsat kortisol ¹	Ikke almindelig
	Forhøjet blodtryk ¹ , nedsat blodtryk ¹	Sjælden
	Nedsat knoglemineralsk densitet ¹	Meget sjælden

¹ Bivirkninger rapporteret i produktresuméet for mindst én af de individuelle komponenter, men ikke observeret som bivirkninger under den kliniske udvikling af Trydonis

Blandt de observerede bivirkninger er følgende typisk forbundet med:

Beclometasondipropionat

Pneumoni, orale svampeinfektioner, svampeinfektion i de nedre luftveje, dysfoni, halsirritation, hyperglykæmi, psykiske sygdomme, nedsat kortisol, sløret syn.

Formoterol

Hypokaliæmi, hyperglykæmi, tremor, palpitationer, muskelspasmer, QT-forlængelse på elektrokardiogram, forhøjet blodtryk, nedsat blodtryk, atrieflimmer, takykardi, takyarytmi, angina pectoris (stabil og ustabil), ventrikulære ekstrasystoler, nodal rytme.

Glycopyrronium

Glaukom, atrieflimmer, takykardi, palpitationer, mundtørhed, tandkaries, dysuri, urinretention, urinvejsinfektion.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

En overdosering af Trydonis kan give tegn og symptomer, der kan skyldes de farmakologiske virkninger af de enkelte komponenter, herunder tegn og symptomer ved overdosering med andre beta2-agonister eller antikolinergika, og som svarer til de kendte klassevirkninger for kortikosteroider (se pkt. 4.4). Hvis der opstår en overdosering, skal patientens symptomer behandles støttende med passende overvågning, efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika kombineret med anticholinergika, inkl. 3-stofkombination med kortikosteroider. ATC-kode: R03AL09.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Trydonis indeholder beclometasondipropionat, formoterol og glycopyrronium (BDP/FF/G) i en tørpulver formulering, der fører til dannelse af en ekstrafin aerosol med ekstrafine partikler, og en deponering af alle tre komponenter. Trydonis' aerosolpartikler er gennemsnitligt meget mindre end de partikler, der leveres i formuleringer, som ikke er ekstrafine. For beclometasondipropionat fører dette til en kraftigere virkning end for formuleringer med en fordeling af partikelstørrelsen, der ikke er ekstrafin (100 mikrogram ekstrafint beclometasondipropionat i Trydonis svarer til 250 mikrogram beclometasondipropionat i en formulering, der ikke er ekstrafin).

Beclometasondipropionat

Beclometasonpropionat administreret som inhalation ved de anbefalede doser giver en antiinflammatorisk glukokortikoidvirkning i lungerne. Glukokortikoider bruges udbredt til at undertrykke inflammation ved kronisk inflammatorisk sygdom i luftvejene. Deres virkning er medieret ved at binde til glukokortikoidreceptorer i cytoplasmaet, hvilket fører til en øget transkription af gener, der koder for antiinflammatoriske proteiner.

Formoterol

Formoterol er en selektiv beta2-adrenerg agonist, som medfører afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning indsætter hurtigt, inden for 1-3 minutter efter inhalation, med en varighed på 12 timer efter en enkelt dosis.

Glycopyrronium

Glycopyrronium er en langtidsvirkende muskarin receptorantagonist (antikolinerg) med høj affinitet, der anvendes til inhalation som en bronkodilaterende behandling. Glycopyrronium virker ved at blokere den bronkokonstriktive virkning af acetylcholin på de glatte muskelceller i luftvejene, og derved dilaterer dem. Glycopyrroniumbromid er en muskarinreceptor med en høj affinitet, og der er blevet påvist en selektivitet over for humane M3-receptorer, der var 4-gange større end for humane M2-receptorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Trydonis inhalationspulver

Udviklingsprogrammet for Trydonis inhalationspulver blev udført med BDP/FF/G 88/5/9 og omfattede et 4-ugers non-inferioritetsstudie. Studie TRI-D var et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivt kontrolleret multicenterstudie med tredobbelt overkrydsning, der sammenlignede 3 behandlingsperioder på hver 4 uger med BDP/FF/G inhalationspulver, BDP/FF/G inhalationsspray, opløsning eller en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram inhalationsspray, opløsning, som hver blev givet som 2 inhalationer to gange dagligt, med 2 ugers udvaskningsperioder hos patienter med stabil, moderat til svær KOL. De co-primære virkningsendepunkter var ændring fra baseline i FEV₁ AUC_{0-12t} normaliseret pr. tid og i minimal FEV₁ efter 24 timer på dag 28.

Virkninger på lungefunktionen

366 patienter blev randomiseret. Non-inferioritet af BDP/FF/G inhalationspulver *versus* BDP/FF/G inhalationsspray, opløsning, blev vist for begge co-primære endepunkter, med de nedre grænser for konfidensintervallet for de justerede gennemsnitlige forskelle under non-inferioritetstærsklen på -50 ml: de justerede gennemsnitlige forskelle (95 % CI) var -20 ml (-35; -6) for FEV₁ AUC_{0-12t}, og 3 ml (-15; 20) for minimal FEV₁ efter 24 timer på dag 28.

Både BDP/FF/G inhalationspulver og inhalationsspray, opløsning, forbedrede signifikant FEV₁ AUC_{0-12t} versus fastdosiskombinationen af beclometasondipropionat og formoterol inhalationsspray, opløsning, med hhv. 85 ml (95 % CI: 70; 99) og 105 ml (95 % CI: 90; 120) (p < 0,001 for begge).

Inspiratorisk flow

Der blev udført et åbent placebostudie for at verificere, at det inspiratoriske flow, der kunne genereres via inhalatoren, ikke var påvirket af patientens alder, sygdom og sygdommens sværhedsgrad, og aktivering og leveringen af aktive stoffer fra udstyret kunne derved opnås hos alle patienter. Det primære endepunkt var procentdelen af patienter i hver alders- og sygdomsgruppe, der var i stand til at aktivere inhalatoren. 89 patienter i aldersintervallet 5-84 år, herunder patienter med moderat og svær astma (hhv. FEV₁ > 60 % og ≤ 60 % forventet), og patienter med moderat og svær KOL (hhv. FEV₁ ≥ 50 % og < 50 % forventet) deltog i studiet. Alle patienter, uanset alder, sygdom og sygdommens sværhedsgrad, var i stand til at generere tilstrækkeligt inspiratorisk flow til at aktivere inhalatoren. I et yderligere åbent placebostudie var patienter med let til svær KOL, uanset funktionelle begrænsninger, i stand til at aktivere og bruge inhalatoren effektivt.

Trydonis inhalationsspray, opløsning

Udviklingsprogrammet for Trydonis inhalationsspray, opløsning, til KOL blev udført med BDP/FF/G 87/5/9 og omfattede to 52-ugers aktivt kontrollerede studier. TRILOGY-studiet sammenlignede BDP/FF/G med en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram givet som to inhalationer to gange dagligt (1.368 randomiserede patienter). TRINITY-studiet sammenlignede BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt. Desuden blev virkningerne sammenlignet med en ekstemporær trippelkombination, der bestod af en fast kombination af to inhalationer af beclometasondipropionat og formoterol 100/6 mikrogram (svarende til en leveret dosis på 84,6/5,0 mikrogram) to gange dagligt plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt (2.691 randomiserede patienter). TRIBUTE-studiet sammenlignede BDP/FF/G med en fastdosiskombination af indacaterol/glycopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation én gang dagligt (1.532 randomiserede patienter).

Reduktion af KOL-eksacerbationer

BDP/FF/G nedsatte hyppigheden af moderate/svære eksacerbationer i løbet af 52 uger med 23 % sammenlignet med en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol (hyppighed: 0,41 versus 0,53 hændelser pr. patient/år, p = 0,005), med 20 % sammenlignet med tiotropium (hyppighed: 0,46 versus 0,57 hændelser pr. patient/år, p = 0,003) og med 15 % sammenlignet med en fastdosiskombination af indacaterol og glycopyrronium (hyppighed: 0,50 versus 0,59 hændelser pr. patient/år, p = 0,043). Der blev ikke observeret nogen forskelle, når BDP/FF/G blev sammenlignet med den ekstemporære trippelkombination bestående af beclometasondipropionat og formoterol fastdosiskombination plus tiotropium (hyppigheden af moderate/svære eksacerbationer: 0,46 versus 0,45 hændelser pr. patient/år).

Virninger på lungefunktionen

Sammenlignet med en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol forbedrede BDP/FF/G FEV₁ før dosering med 71 ml efter 28 dage, med 81 ml efter 26 ugers behandling og med 63 ml efter 52 ugers behandling. Sammenlignet med tiotropium forbedrede BDP/FF/G FEV₁ før dosering med 51 ml efter 26 ugers behandling og med 61 ml efter 52 ugers behandling. Disse forbedringer var statistisk signifikante (p < 0,001). Sammenlignet med en fastdosiskombination af indacaterol og glycopyrronium forbedrede BDP/FF/G den gennemsnitlige FEV₁ inden dosering i løbet af den 52-ugers behandlingsperiode med 22 ml (p = 0,018). Der blev observeret tilsvarende forbedringer, selvom de ikke var statistisk signifikante, ved uge 26 og 52.

Der blev ikke observeret nogen forskelle ved sammenligning af BDP/FF/G og den ekstemporære trippelkombination bestående af en fastdosiskombination af beclometasondipropionat og formoterol plus tiotropium (forskel på 3 ml i FEV₁ før dosering efter 52 ugers behandling).

Symptomatiske udfald

BDP/FF/G var statistisk signifikant bedre end en fast kombination af beclometasondipropionat og formoterol, end tiotropium og en fast kombination af indacaterol og glycopyrronium hvad angår en forbedring af livskvaliteten (målt ved *Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ - total score*).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Trydonis i alle undergrupper af den pædiatriske population ved KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Trydonis - fastkombination

Farmakokinetikken af beclometasondipropionat (og den aktive metabolit beclometason-17-monopropionat), formoterol og glycopyrroniumbromid er blevet undersøgt i et farmakokinetisk studie udført hos raske personer, hvor Trydonis inhalationspulver blev sammenlignet med inhalationsspray, opløsning, som begge leverer beclometasondipropionat, formoterolfumarat og glycopyrroniumbromid med en styrke på 100/6/12,5 µg/inhalation (8 inhalationer svarende til en total dosis på 800/48/100 µg). Den relative totale systemiske eksponering blev vurderet uden indtagelse af aktivt kul til at redegøre for både det aktive stof absorberet fra lungerne og fra mave-tarm-kanalen, mens den relative biotilgængelighed i lungerne blev undersøgt ved indtagelse af aktivt kul til at ekskludere absorption af aktivt stof fra mave-tarm-kanalen.

Beclometasondipropionat blev hurtigt absorberet og viste en maksimal plasmakoncentration 10 minutter efter dosis for både Trydonis inhalationspulver og inhalationsspray, opløsning.

Administration af inhalationspulveret førte til en øget total systemisk eksponering (1,2 gange for C_{max} og 2,4 gange for AUC_{0-t}) og biotilgængelighed i lungerne (1,3 gange for C_{max} og 2,5 gange for AUC_{0-t}), sammenlignet med inhalationsspray, opløsning. Beclometason-17-monopropionat blev hurtigt dannet og viste en maksimal plasmakoncentration ca. 15-30 minutter efter administration af lægemidlet. Administration af inhalationspulveret førte til en let nedsat total systemisk eksponering, sammenlignet med inhalationsspray, opløsning (-17 % for C_{max} og -16 % for AUC_{0-t}), mens biotilgængeligheden i lungerne var ækvivalent med AUC_{0-t} , men lidt mindre for C_{max} (-13 %).

Formoterol blev hurtigt absorberet og viste en maksimal plasmakoncentration 10 min efter dosis for både inhalationspulver og inhalationsspray, opløsning. Administration af inhalationspulveret førte til en øget total systemisk eksponering (1,6 gange for C_{max} , og 1,2 gange for AUC_{0-t}) og biotilgængelighed i lungerne (1,8 gange for C_{max} , og 1,9 gange for AUC_{0-t}), sammenlignet med inhalationsspray, opløsning.

Den farmakokinetiske profil af glycopyrroniumbromid var karakteriseret ved en hurtig absorption med en maksimal plasmakoncentration 10 min efter dosis for både inhalationspulver og inhalationsspray, opløsning. Den resulterende totale systemiske eksponering var ækvivalent for inhalationspulver sammenlignet med inhalationsspray, opløsning, men 2,2 gange højere målt, når den blev målt som maksimal koncentration. Biotilgængeligheden i lungerne var højere for inhalationspulveret, med en 2,9 gange stigning i C_{max} , og en 1,2 gange stigning i AUC_{0-t} .

Virkning af nedsat nyrefunktion

Den systemiske eksponering (AUC_{0-t}) for beclometasondipropionat, for metabolitten beclometason-17-monopropionat og for formoterol var ikke påvirket ved en let til svært nedsat nyrefunktion. For glycopyrronium var der ingen påvirkning hos personer med let og moderat nedsat nyrefunktion. Der blev imidlertid observeret en øget total systemisk eksponering på op til 2,5 gange hos personer med svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed under 30 ml/min/1,73 m²), som følge af en signifikant reduktion af den udskilte mængde i urinen (ca. 90 % reduktion af glycopyrronium nyreclearance). Simuleringer udført med en farmakokinetisk model viste, at selv når kovariaterne havde ekstreme værdier (legemsvægt under 40 kg og samtidig glomerulær filtrationshastighed under 27 ml/min/1,73 m²), forblev eksponeringen over for de aktive stoffer i Trydonis ca. 2,5 gange højere, sammenlignet med eksponeringen hos en typisk patient med mediane kovariate værdier.

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat er et prodrug med en svag bindingsaffinitet til glukokortikoidreceptoren, som hydrolyseres af esteraseenzymer til en aktiv metabolit, beclometason-17-monopropionat, der har en mere potent topikal antiinflammatorisk aktivitet, sammenlignet med beclometasondipropionat-prodrug.

Absorption, fordeling og biotransformation

Inhaleret beclometasondipropionat absorberes hurtigt gennem lungerne. Forud for absorptionen finder der en omfattende konvertering til beclometason-17-monopropionat sted via esteraseenzymerne, der findes i de fleste væv. Den systemiske tilgængelighed af den aktive metabolit stammer fra lungerne (36 %) og fra mave-tarmabsorptionen af den indtagede dosis. Biotilgængeligheden af det indtagede beclometasondipropionat er ubetydelig, men præsystematisk konvertering til beclometason-17-monopropionat fører til, at 41 % af dosis absorberes som den aktive metabolit. Der er en omtrentlig lineær forøgelse af den systemiske eksponering, når den inhalerede dosis øges. Den absolutte biotilgængelighed efter inhalationen er hhv. ca. 2 % og 62 % af den nominelle dosis af uændret beclometasondipropionat og beclometason-17-monopropionat. Efter en intravenøs dosering er disponeringen af beclometasondipropionat og den aktive metabolit karakteriseret ved en høj plasmaclearance (hhv. 150 og 120 l/t), med et lille fordelingsvolumen ved *steady state* for beclometasondipropionat (20 l) og en større vævsfordeling for dets aktive metabolit (424 l). Graden af plasmaproteinbinding er moderat høj.

Elimination

Udskillelse via fæces er den største eliminationsvej for beclometasondipropionat, primært som polære metabolitter. Nyreudskillelsen af beclometasondipropionat og dets metabolitter er ubetydelig. De terminale halveringstider for elimination er hhv. 0,5 timer og 2,7 timer for beclometasondipropionat og beclometason-17-monopropionat.

Patienter med nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af beclometasondipropionat hos patienter med nedsat leverfunktion er imidlertid ikke undersøgt, da beclometasondipropionat gennemgår en meget hurtig metabolisme via esteraseenzymer i intestinalvæsken, serum, lunger og lever, så der dannes de mere polære produkter beclometason-21-monopropionat, beclometason-17-monopropionat og beclometason. Den nedsatte leverfunktion forventes ikke at modificere farmakokinetikken og sikkerhedsprofilen for beclometasondipropionat.

Formoterol

Absorption og fordeling

Efter inhalation absorberes formoterol fra både lungerne og mave-tarm-kanalen. Fraktionen af en inhaleret dosis, der synkes efter administration med en inhalator med afmålte doser, kan variere fra 60 % til 90 %. Mindst 65 % af den fraktion, der synkes, absorberes fra mave-tarm-kanalen. Maksimale plasmakoncentrationer af det uændrede aktive stof opstår i løbet af 0,5 til 1 time efter oral administration. Graden af plasmaproteinbinding for formoterol er 61-64 %, hvoraf 34 % er bundet til albumin. Der var ingen mætning i bindingen i det koncentrationsinterval, der blev opnået med terapeutiske doser. Halveringstiden for elimination bestemt efter oral administration er 2-3 timer. Absorptionen af formoterol er lineær efter inhalation af 12 til 96 mikrogram formoterol.

Biotransformation

Formoterol metaboliseres i udstrakt grad, og den største rute involverer direkte konjugation ved den fenoliske hydroxylgruppe. Glucuronidsyre-konjugatet er inaktivt. Den andenstørste rute involverer O-demetylering, efterfulgt af konjugation ved den fenoliske 2'-hydroxylgruppe. CYP450-isoenzymene CYP2D6, CYP2C19 og CYP2C9 er involveret i O-demetyleringen af formoterol. Leveren forekommer at være det primære sted for metabolismen. Formoterol hæmmer ikke CYP450-enzymene ved de terapeutisk relevante koncentrationer.

Elimination

Den kumulative urinudskillelse af formoterol efter en enkelt inhalation fra en inhalator med tørpulver steg lineært i dosisintervallet fra 12-96 mikrogram. I gennemsnit blev hhv. 8 % og 25 % af dosis udskilt som uændret og totalt formoterol. Baseret på plasmakoncentrationer målt efter inhalation af en enkelt dosis på 120 mikrogram hos 12 raske personer blev den gennemsnitlige terminale halveringstid for elimination bestemt til at være 10 timer. (R,R)- og (S,S)-enantiomerer udgjorde ca. hhv. 40 % og 60 % af det uændrede aktive stof, der blev udskilt i urinen. Den relative andel af de to enantiomerer forblev konstant over det undersøgte dosisinterval, og der var ikke evidens for en relativ akkumulation af en enantiomer over den anden efter gentagen dosering. Efter oral administration (40 til 80 mikrogram) blev 6 % til 10 % af dosis genfundet i urinen som uændret aktivt stof hos de raske personer. Op til 8 % af dosis blev genfundet som glucuronid. I alt 67 % af en oral dosis af formoterol udskilles i urinen (primært som metabolitter) og resten via fæces. Nyreclearance af formoterol er 150 ml/min.

Patienter med nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af formoterol er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Da formoterol primært elimineres via levermetabolismen, kan der imidlertid forventes en øget eksponering hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Glycopyrronium

Absorption og fordeling

Glycopyrronium har en kvarternær ammoniumstruktur, der begrænser passagen over biologiske membraner, og giver en langsom, variabel og ufuldstændig mave-tarm-absorption. Efter inhalation af glycopyrronium var biotilgængeligheden i lungerne 10,5 % (med indtagelse af aktivt kul), mens den absolutte biotilgængelighed var 12,8 % (uden indtagelse af aktivt kul), hvilket bekræftede den begrænsede mave-tarm-absorption, og indikerer, at over 80 % af den systemiske eksponering af glycopyrronium var fra lungeabsorptionen. Efter gentagen inhalation af doser to gange dagligt i intervallet fra 12,5 til 50 mikrogram via en inhalationsspray med afmålte doser hos KOL-patienter, viste glycopyrronium en lineær farmakokinetik med kun en lille systemisk akkumulation ved *steady state* (median akkumulationsforhold 2,2-2,5).

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_z) af det inhalerede glycopyrronium var øget, sammenlignet med en intravenøs infusion (6.420 l *versus* 323 l), hvilket afspejler den langsommere elimination efter inhalation.

Biotransformation

Det metaboliske mønster for glycopyrronium *in vitro* (levermikrosomer og hepatocytter hos mennesker, hunde, rotter, mus og kaniner) var sammenlignelig blandt arterne, og den største metaboliske reaktion fra hydroxyleringen til fenyl- eller ciclopentylingene. Det blev fundet, at CYP2D6 var det eneste enzym, der var ansvarligt for metabolismen af glycopyrronium.

Elimination

Den gennemsnitlige halveringstid for elimination af glycopyrronium hos raske frivillige var ca. 6 timer efter intravenøs injektion, mens det varierede fra 5 til 12 timer ved *steady state* efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enkelt intravenøs injektion af glycopyrronium blev 40 % af dosis udskilt i urinen i løbet af 24 timer. Hos patienter med KOL, der fik gentagen administration med inhaleret glycopyrronium to gange dagligt, var fraktionen af dosis udskilt i urinen i intervallet fra 13,0 % til 14,5 % ved *steady state*. Den gennemsnitlige nyreclearance var sammenlignelig for alle de testede doser, og efter en enkelt og gentagne inhalationer (interval 281-396 ml/min).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi

I et inhalationsstudie af hunde i telemetri var det kardiovaskulære system et større målsystem for Trydonis' akutte virkninger (øget hjerterefrekvens, nedsat blodtryk, EKG-ændringer ved større doser), virkninger, der sandsynligvis er relateret til den beta2-adrenerge aktivitet af formoterol, og den

antimuskarine aktivitet af glycopyrronium. Der var ikke evidens for en overadditiv virkning af trippelkombinationen, sammenlignet med de enkelte komponenter.

Toksicitet efter gentagne doser

I inhalationsstudier af op til 13 ugers varighed med gentagne doser Trydonis af rotter og hunde, var de vigtigste observerede ændringer relateret til virkningen på immunsystemet (sandsynligvis fra de systemiske kortikosteroidvirkninger af beclometasondipropionat, og dens aktive metabolit beclometason-17-monopropionat), og på det kardiovaskulære system (sandsynligvis relateret til den beta2-adrenerge aktivitet af formoterol, og den antimuskarine aktivitet af glycopyrronium). Den toksikologiske profil af trippelkombinationen afspejlede profilerne for de enkelte, aktive komponenter, uden en relevant øget toksicitet, og uden uventede fund.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Beclometasondipropionat/beclometason-17-monopropionat blev anset for at være ansvarlig for de reproduktionstoksiske virkninger hos rotter, såsom en reduceret befrugtningshyppighed, fertilitetsindeks, tidlige embryoniske udviklingsparametre (implantationstab), forsinket knogledannelse og en øget forekomst af viscerale variationer, mens de tokolytiske og antimuskarine virkninger, der tilskrives den beta2-adrenerge aktivitet af formoterol og den antimuskarine aktivitet af glycopyrronium, påvirkede drægtige rotter i den sene gestationsfase og/eller den tidlige laktationsfase, hvilket førte til dødsfald blandt afkommet.

Genotoksicitet

Genotoksiciteten af Trydonis er ikke blevet evalueret. De enkelte aktive komponenter var imidlertid uden genotoksisk aktivitet i de konventionelle testsystemer.

Karcinogent potentiale

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med Trydonis. I et inhalations-karcinogenicitetsstudie på 104 uger af rotter og i et oralt 26 ugers karcinogenicitetsstudie af transgene Tg-rasH2-mus viste glycopyrroniumbromid imidlertid ikke karcinogent potentiale, og offentliggjorte data fra langvarige studier udført med beclometasondipropionat og formoterolfumarate af rotter indikerer ikke klinisk relevant karcinogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat (kan indeholde mælkeproteiner)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

21 måneder.

Efter anbrud på posen skal lægemidlet bruges i løbet af 6 uger, og det skal opbevares tørt.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar inhalatoren i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt, og tag den først ud af posen umiddelbart før den første anvendelse.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Inhalatoren er en hvid inhalator med et gråt mundstykkedæksel og en tæller til inhalationerne. Den består af et hylster med en nedre skal med vinduet, der viser antallet af resterende inhalationer og et indbygget dæksel. Når dækslet, som også driver dosistællermekanismen, åbnes afdækkes et mundstykke, som lægemidlet skal inhaleres igennem.

Den nedre skal og mundstykket er fremstillet af acrylnitrilbutadienstyren, og dækslet er fremstillet af polypropylen.

Inhalatoren er pakket i en termoforet pose af polyamid/aluminium/polyethylen (PA/Al/PE) eller polyethylen-terephthalat/aluminium/polyethylen (PET/Al/PE).

Pakningsstørrelser:

Pakning med 1 inhalator indeholdende 120 inhalationer

Multipakning indeholdende 240 inhalationer (2 inhalatorer, hver med 120 inhalationer).

Multipakning indeholdende 360 inhalationer (3 inhalatorer, hver med 120 inhalationer).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 april 2018

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE FOR ENKELTPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, opløsning
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 87 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium.

Hver afmålt dosis (dosis, der forlader ventilen) indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: vandfri ethanol, saltsyre, drivmiddel: norfluran.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, opløsning.

1 trykbeholder med **60 pust**.

1 trykbeholder med **120 pust**.

1 trykbeholder med **180 pust**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Trykbeholder med 60 pust:

Efter udlevering:

Opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 2 måneder.

Trykbeholder med 120 eller 180 pust:

Efter udlevering:

Opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 4 måneder.

Udleveringsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Trykbeholderen må ikke perforeres.

Før udlevering:

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/001
EU/1/18/1274/002
EU/1/18/1274/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Trydonis 87/5/9 mikrog

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE FOR MULTIPAKNING (med Blå Boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, opløsning
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 87 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium.

Hver afmålt dosis (dosis, der forlader ventilen) indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: vandfri ethanol, saltsyre, drivmiddel: norfluran.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, opløsning.

Multipakning: **240 pust** (2 trykbeholdere med 120 pust i hver).

Multipakning: **360 pust** (3 trykbeholdere med 120 pust i hver).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter udlevering:

Opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 4 måneder.

Udleveringsdato

Skriv også datoen for udlevering på den enkelte pakning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Trykbeholderen må ikke perforeres.

Før udlevering:

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Trydonis 87/5/9 mikrog

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEMSTE ÆSKE - MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, opløsning
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 87 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium.

Hver afmålt dosis (dosis, der forlader ventilen) indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: vandfri ethanol, saltsyre, drivmiddel: norfluran.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, opløsning.

1 trykbeholder med **120 pust**.

Komponent af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter udlevering:

Opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 4 måneder.

Udleveringsdato**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses.

Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Trykbeholderen må ikke perforeres.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Trydonis 87/5/9 mikrog

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ALUMINIUMSBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

60 pust
120 pust
180 pust

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PLASTICAKTUATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trydonis 87/5/9 mikrog

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE FOR ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 88/5/9 mikrogram inhalationspulver
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 88 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium.

Hver afmålt dosis indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver

1 NEXThaler inhalator indeholdende **120 inhalationer**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter anbrud på posen skal lægemidlet bruges i løbet af 6 uger, og det skal opbevares tørt.

Til patienten: registrer datoen, hvor posen blev åbnet, og sæt denne etiket forned på inhalatoren.

[Plads til klæbeetiketten, med den følgende tekst:]

Trydonis 88/5/9 Åbningsdato for posen: ../../..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Opbevar inhalatoren i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt, og tag den først ud af posen umiddelbart før den første anvendelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/006 (1 inhalator med 120 inhalationer)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Trydonis 88/5/9 microg inhalationspulver

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE FOR MULTIPAKNING (med Blå Boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 88/5/9 mikrogram inhalationspulver
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 88 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium.

Hver afmålt dosis indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver

Multipakning: **240 inhalationer** (2 NEXThaler inhalatorer, hver med 120 inhalationer).
Multipakning: **360 inhalationer** (3 NEXThaler inhalatorer, hver med 120 inhalationer).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter anbrud på posen skal lægemidlet bruges i løbet af 6 uger, og det skal opbevares tørt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar inhalatoren i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt, og tag den først ud af posen umiddelbart før den første anvendelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatorer, hver med 120 inhalationer)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatorer, hver med 120 inhalationer)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalationspulver

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MELLEEMSTE ÆSKE - MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 88/5/9 mikrogram inhalationspulver
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver leveret dosis indeholder 88 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium.

Hver afmålt dosis indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: lactose monohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver.

1 NEXThaler indeholder **120 inhalationer**.

Komponent af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter anbrud på posen skal lægemidlet bruges i løbet af 6 uger, og det skal opbevares tørt.

Til patienten: registrer datoen, hvor posen blev åbnet, og sæt denne etiket forinden på inhalatoren.

[Plads til klæbeetiketten, med den følgende tekst:]

Trydonis 88/5/9 Åbningsdato for posen: ../../..

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Opbevar inhalatoren i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt, og tag den først ud af posen umiddelbart før den første anvendelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatorer, hver med 120 inhalationer)

EU/1/18/1274/008 (3 inhalatorer, hver med 120 inhalationer)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalationspulver

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trydonis 88/5/9 mikrogram inhalationspulver
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: lactosemonohydrat og magnesiumstearat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver.

1 NEXThaler indeholder **120 inhalationer**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til inhalation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter anbrud på posen skal lægemidlet bruges i løbet af 6 uger, og det skal opbevares tørt.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Opbevar inhalatoren i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt, og tag den først ud af posen umiddelbart før den første anvendelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INHALATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalationspulver
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

120 inhalationer

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Trydonis 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationsspray, opløsning beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glycopyrronium (*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Trydonis
3. Sådan skal du bruge Trydonis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Trydonis er et lægemiddel, der hjælper dig med at trække vejret, og indeholder de tre aktive stoffer:

- beclometasondipropionat
- formoterolfumaratdihydrat og
- glycopyrronium.

Beclometasondipropionat tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes kortikosteroider, som virker ved at reducere hævelse og irritation i lungerne.

Formoterol og glycopyrronium er lægemidler, der kaldes langtidsvirkende bronkodilatorer. De virker på forskellige måder for at afslappe musklerne i luftvejene, hvorved luftvejene får hjælp til at åbne mere, og gøre det muligt for dig nemmere at trække vejret.

Regelmæssig behandling med disse tre aktive stoffer hjælper med at lindre og forhindre symptomer såsom stakåndethed, hvæsende vejrtrækning og hoste hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Trydonis kan nedsætte eksacerbationer (pludselige forværringer) af KOL-symptomer. KOL er en alvorlig langvarig sygdom, hvor luftvejene blokeres, og luftsækkene i lungerne beskadiges, hvilket fører til vejrtrækningsbesvær.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Trydonis

Brug ikke Trydonis

Hvis du er allergisk over for beclometasondipropionat formoterolfumaratdihydrat og/eller glycopyrronium eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trydonis (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Trydonis anvendes som vedligeholdelsesbehandling af din obstruktive lungesygdom. Du må ikke bruge dette lægemiddel til at behandle pludselige anfald af åndenød eller en hvæsende vejrtrækning.

Hvis din vejrtrækning bliver værre

Hvis du udvikler en forværring af din stakåndethed eller hvæsende vejrtrækning (vejrtrækningen har en pibende lyd) umiddelbart efter du indånder dit lægemiddel, skal du holde op med at bruge Trydonis-inhalatoren, og du skal øjeblikkeligt bruge din hurtigtvirkende "lindrende" inhalator. Du bør straks kontakte lægen. Lægen vil vurdere dine symptomer, og kan starte dig på en anden behandling, hvis det er nødvendigt.

Se også punkt 4, "Bivirkninger".

Hvis din lungesygdom bliver værre

Hvis dine symptomer bliver værre, eller de er svære at kontrollere (f.eks. hvis du hyppigere bruger en separat "lindrende" inhalator), eller hvis din "lindrende" inhalator ikke forbedrer dine symptomer, skal du straks gå til lægen. Din lungesygdom kan være blevet værre, og det kan være nødvendigt, at lægen ordinerer en anden behandling.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Trydonis:

- hvis du har hjerteproblemer, såsom angina (hjertesmerter, smerter i brystet), har haft et hjerteanfald for nylig (myokardieinfarkt), hjertesvigt, forsnævring af arterierne rundt om hjertet (koronar hjertesygdom), sygdom i hjerteklapperne eller andre anomalier af hjertet, eller hvis du har en sygdom, der kaldes hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (også kaldet HOCM, en sygdom, hvor hjertemuskulaturen er unormal).
- hvis du har hjerterytmeforstyrrelser, såsom en øget eller uregelmæssig hjerterefrekvens, en hurtig puls eller hjertebanken, eller hvis du har fået at vide, at dit hjertediagram (EKG) er unormalt.
- hvis du har en forsnævring af arterierne (også kaldet arteriosklerose), hvis du har højt blodtryk eller hvis du ved, at du har et aneurisme (en unormal udposning af væggen på et blodkar).
- hvis du har en overaktiv skjoldbruskkirtel.
- hvis du har lave niveauer af kalium i blodet (hypokaliæmi). Kombinationen af Trydonis med nogle andre lægemidler mod KOL, eller lægemidler som f.eks. diuretika (lægemidler, der får kroppen til at udskille vand, til at behandle hjertesygdom eller højt blodtryk), kan forårsage et brat fald i niveauet af kalium i blodet. Derfor kan det være, at lægen gerne vil måle kaliumniveauet i blodet fra tid til anden.
- hvis du har lever- eller nyresygdomme.
- hvis du har sukkersyge. Store doser formoterol kan øge dit sukkerindhold i blodet, og derfor kan det være nødvendigt at tage nogle ekstra blodprøver for at kontrollere dit blodsukker, når du begynder at bruge dette lægemiddel, og fra tid til anden i løbet af behandlingen.
- hvis du har en svulst i binyrerne (som kaldes et fæokromocytom).
- hvis du skal bedøves. Afhængigt af typen af bedøvelse kan det være nødvendigt at stoppe med at bruge Trydonis i mindst 12 timer før bedøvelsen.
- hvis du bliver, eller nogensinde er blevet, behandlet for tuberkulose (TB), eller hvis du har en infektion i brystet.

- hvis du har et øjenproblem, der kaldes snærvinklet grøn stær.
- hvis du har svært ved at lade vandet.
- hvis du har en infektion i munden eller halsen.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du bruger Trydonis. Hvis du har eller har haft nogle medicinske problemer eller allergier, eller hvis du er i tvivl om du kan bruge Trydonis, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger inhalatoren.

Hvis du allerede bruger Trydonis

Hvis du bruger Trydonis eller højere doser af andre inhalerede kortikosteroider i lange perioder, og du kommer i en situation med stress (f.eks. hvis du bringes på hospitalet efter et uheld, hvis du har en alvorlig skade eller før en operation), kan du have behov for mere af dette lægemiddel. I sådanne tilfælde kan lægen øge din dosis kortikosteroider, så du kan klare den stressede situation, og lægen kan ordinere dem som tabletter eller injektioner.

Sig det til lægen, hvis du oplever sløret syn eller andre synsforstyrrelser.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Trydonis

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også for lægemidler, der ligner Trydonis og bruges til din lungesygdom.

Nogle lægemidler kan øge virkningen af Trydonis, og din læge vil overvåge dig omhyggeligt, hvis du tager sådanne lægemidler (inklusive visse former for hiv-medicin, herunder ritonavir og cobicistat).

Du må ikke bruge dette lægemiddel sammen med beta-blokkere (anvendes til at behandle visse hjerteproblemer, såsom angina eller til at sænke blodtrykket), medmindre lægen har valgt en betablokker, der ikke påvirker din vejrtrækning. Beta-blokkere (herunder øjendråber med beta-blokkere) kan reducere virkningen af formoterol, eller få det til slet ikke at virke. På den anden side kan det øge virkningen af formoterol, hvis der bruges andre beta2-agonist lægemidler (der virker på samme måde som formoterol).

Brug af Trydonis sammen med:

- lægemidler til behandling af
 - unormale hjerterytmer (quinidin, disopyramid, procainamid),
 - allergiske reaktioner (antihistaminer),
 - symptomer på depression eller psykiske sygdomme, såsom monoaminoxidase-hæmmere (for eksempel phenelzin og isocarboxazid), tricykliske antidepressiva (for eksempel amitriptylin og imipramin), phenothiaziner
 kan forårsage nogle ændringer i elektrokardiogrammet (EKG, hjertediagrammet). Det kan også øge risikoen for forstyrrelser af hjerterytmen (ventrikulære arytmier).
- lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom (levodopa), til behandling af en underaktiv skjoldbruskkirtel (levothyroxin), lægemidler, der indeholder oxytocin (som forårsager livmodersammentrækninger) og alkohol øge risikoen for bivirkninger fra formoterol på hjertet.
- monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er), herunder lægemidler med tilsvarende egenskaber, såsom furazolidon og procarbazin, bruges til at behandle psykiske sygdomme, kan forårsage en forhøjelse af blodtrykket.

- lægemidler til at behandle hjertesygdomme (digoxin) kan forårsage en reduktion af dit kaliumniveau i blodet. Dette kan øge sandsynligheden for unormale hjerterytmer.
- andre lægemidler, der bruges til at behandle KOL (theophyllin, aminophyllin eller kortikosteroider) og diuretika kan også forårsage en reduktion af dit kaliumniveau.
- nogle bedøvelser kan øge risikoen for unormale hjerterytmer.
- disulfiram, et lægemiddel, der bruges til at behandle personer med alkoholisme (alkoholproblemer) eller metronidazol, et antibiotikum, der bruges til at behandle infektion i din krop kan forårsage bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter) på grund af den lille mængde alkohol i Trydonis.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må kun anvende Trydonis under graviditet, hvis lægen har rådet dig til det. Det er bedst ikke at anvende Trydonis under fødslen, på grund af den hæmmende virkning af formoterol på livmoderkontraktioner.

Du må ikke anvende Trydonis under amning. Du skal sammen med lægen beslutte, om amning skal ophøre eller behandling med Trydonis stoppes, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Trydonis vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Trydonis indeholder ethanol

Trydonis indeholder 8,856 mg alkohol (ethanol) pr. pust, svarende til 17,712 mg pr. dosis med to pust. Mængden i to pust af dette lægemiddel svarer til mindre end 1 ml vin eller øl. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

3. Sådan skal du bruge Trydonis

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er to pust om morgenen og to pust om aftenen.

Hvis du mener, at lægemidlet ikke virker ret godt, skal du kontakte lægen.

Hvis du tidligere har brugt en anden inhalator, der indeholdt beclometasondipropionat, skal du spørge lægen til råds, da den effektive dosis af beclometasondipropionat i Trydonis til behandling af KOL kan være lavere end dosis for andre inhalatorer.

Administrationsvej

Trydonis er til inhalation.

Du skal inhalere lægemidlet gennem munden, og dette bringer lægemidlet direkte ned i lungerne.

Dette lægemiddel er indkapslet i en trykbeholder i en plasticinhalator med et mundstykke.

Trydonis fås i tre beholderstørrelser:

- en beholder, der leverer 60 pust
- en beholder, der leverer 120 pust
- en beholder, der leverer 180 pust.

Hvis du har fået ordineret en beholder, der leverer 60 pust eller 120 pust

Der er en dosistæller bag på inhalatoren, som viser dig hvor mange doser, der er tilbage. Hver gang du trykker på trykbeholderen, leveres et pust af medicin, og dosistælleren vil tælle ned med en. Sørg for ikke at tabe inhalatoren, da det kan få dosistælleren til at tælle ned.

Hvis du har fået ordineret en beholder, der leverer 180 pust

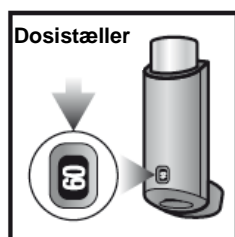
Der er en indikator bag på inhalatoren, som viser dig, hvor mange doser der er tilbage. Hver gang du trykker på trykbeholderen, leveres et pust af medicin, og dosisindikatoren roterer lidt. Antallet af pust vises med intervaller på 20. Sørg for ikke at tabe inhalatoren, da det kan få dosisindikatoren til at tælle ned.

Test af din inhalator

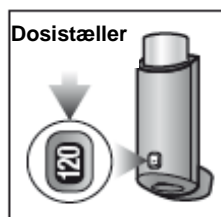
Før du bruger inhalatoren første gang, skal du teste din inhalator for at sikre, at den virker korrekt, på følgende måde.

1. Afhængig af den beholderstørrelse, du har fået ordineret, skal du kontrollere, at dosistælleren står på 61 eller 121, og at dosisindikatoren står på 180
2. Fjern beskyttelseslåget fra mundstykket
3. Hold din inhalator lodret med mundstykket forned
4. Sørg for, at mundstykket vender væk fra dig, og tryk med en fast hånd ned på trykbeholderen, for at levere et pust
5. Kontroller dosistælleren eller dosisindikatoren. Hvis du tester din inhalator for første gang, skal tælleren stå på:

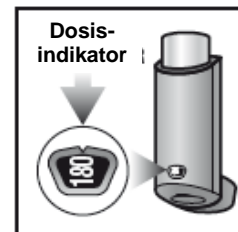
60
- når du bruger beholderen,
der leverer 60 pust



120
- når du bruger beholderen,
der leverer 120 pust



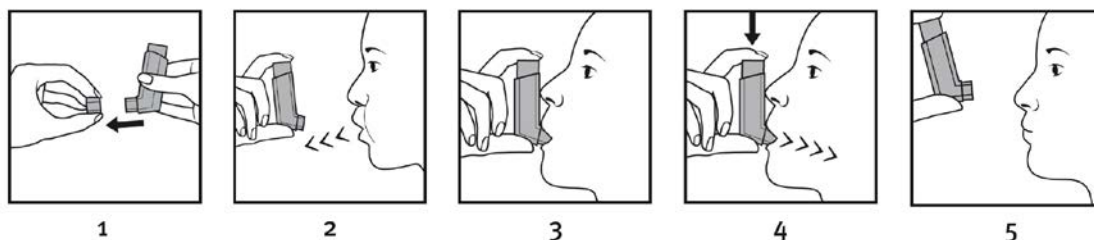
180
- når du bruger beholderen,
der leverer 180 pust



Sådan skal du bruge din inhalator

Stå eller sid op, mens du bruger din inhalator.

VIGTIGT: Udfør ikke trin 2 til 5 for hurtigt.



1. Fjern beskyttelseslåget fra mundstykket, og kontroller, at mundstykket er rent og uden støv og snavs.
2. Pust ud så langsomt og dybt som muligt for at tømme lungerne.
3. Hold inhalatoren opret med mundstykket forned, og placer mundstykket mellem tænderne uden at bide i det. Luk læberne rundt om mundstykket med en flad tunge nedenunder.
4. Træk vejret langsomt og dybt ind gennem munden for at fylde lungerne med luft (dette bør tage omtrent 4–5 sekunder). Lige efter du begynder at trække vejret ind, skal du med en fast hånd trykke ned foroven på trykbeholderen for at levere et pust.

5. Hold vejret så længe som muligt, og fjern til sidst inhalatoren fra munden, og pust langsomt ud. Du må ikke puste ud i inhalatoren.
6. Kontroller, at dosistælleren (60/120 pust) har talt ned med en, eller at dosisindikatoren (180 pust) har roteret lidt.

For det andet pust skal du holde inhalatoren opret i ca. et halvt minut, og så gentage trin 2 til 5.

Hvis du ser en 'vandtåge' fra toppen af inhalatoren, eller fra mundvigene, betyder det, at Trydonis ikke kommer ned i lungerne, som det skal. Tag et til pust, og følg anvisningerne fra trin 2.

Sæt beskyttelseslåget på igen efter brug.

For at undgå en svampeinfektion i munden og halsen, skal du skylle munden og gurgle med vand uden at sluge det, eller børste tænder efter hver brug af din inhalator.

Hvornår skal du have en ny inhalator?

Du bør få en ny inhalator, når dosistælleren eller indikatoren viser tallet 20. Hold op med at bruge inhalatoren, når dosistælleren eller indikatoren viser 0, da det resterende lægemiddel i inhalatoren måske ikke er nok til at give dig et helt pust.

Hvis du har et svagt greb, kan det være nemmere at holde inhalatoren med begge hænder. Hold den øvre del af inhalatoren med begge pegefingre, og den lavere del med begge tommelfingre.

Hvis du finder det svært at bruge inhalatoren, når du begynder at trække vejret ind, kan du bruge AeroChamber Plus *spacer*-anordningen. Spørg lægen eller apotekspersonalet om denne anordning. Det er vigtigt, at du læser indlægssedlen, som leveres sammen med din AeroChamber Plus *spacer*-anordning, og at du nøje følger anvisningerne i, hvordan du skal bruge AeroChamber Plus *spacer*-anordningen, og hvordan du skal rengøre den.

Rengøring af Trydonis-inhalatoren

Du bør rengøre din inhalator én gang om ugen.

1. Du må ikke fjerne trykbeholderen fra inhalatoren, og brug ikke vand eller andre væsker til at rengøre inhalatoren.
2. Fjern beskyttelseslåget fra mundstykket ved at trække det væk fra inhalatoren.
3. Tør indersiden og ydersiden af mundstykket og inhalatoren af med en ren, tør klud eller serviet.
4. Sæt låget på mundstykket på igen.

Hvis du har brugt for meget Trydonis

Det er vigtigt, at du tager din dosis efter lægens anvisninger. Du må ikke overskride din ordinerede dosis uden at kontakte lægen.

Hvis du har brugt for meget Trydonis, kan der forekomme bivirkninger, som beskrevet i punkt 4. Fortæl lægen, hvis du har brugt for meget Trydonis, og hvis du oplever nogle af disse symptomer. Det kan være, at lægen gerne vil tage nogle blodprøver.

Hvis du har glemt at bruge Trydonis

Brug det så snart, som du husker på det. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, må du ikke tage den glemte dosis, men tag kun den næste dosis på det korrekte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis.

Hvis du holder op med at bruge Trydonis

Det er vigtigt, at du bruger Trydonis hver dag. Du må ikke holde op med at bruge Trydonis eller bruge en lavere dosis, selvom du har det bedre, eller du ikke har nogen symptomer. Hvis du gerne vil gøre dette, skal du kontakte lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er en risiko for forværret stakåndethed og en hvæsende vejrtrækning umiddelbart efter brug af Trydonis, og dette kaldes paradoks bronkospasme (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer). Hvis dette opstår, skal du straks holde op med at bruge Trydonis, og bruge din hurtigtvirkende "lindrende" inhalator for at behandle stakåndethed og en hvæsende vejrtrækning. Du bør straks kontakte lægen.

Fortæl det straks til lægen

- hvis du oplever allergiske reaktioner, såsom hudallergier, nældefeber, hudkløe, hududslæt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), hudrødmen, hævelse af hud eller slimhinder, især i øjnene, ansigtet, læber og hals (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- hvis du oplever øjensmerter eller -besvær, forbigående sløret syn, visuelle haloer eller farvet syn i forbindelse med røde øjne. Det kan være tegn på et akut anfald af snærvinklet grøn stær (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer).

Kontakt lægen, hvis du oplever nogle af følgende symptomer, mens du bruger Trydonis. De kan være tegn på lungebetændelse (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- feber eller kulderystelser
- øget slimproduktion, ændring i slimens farve
- tiltagende hoste eller tiltagende vejrtrækningsbesvær.

Mulige bivirkninger er opstillet nedenfor efter hyppighed.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ondt i halsen
- løbende eller tilstoppet næse og nysen
- svampeinfektioner i munden. Hvis du skyller mund eller gurgler med vand og børster tænder umiddelbart efter inhalationen, kan det hjælpe med at undgå disse bivirkninger
- hæshed
- hovedpine
- urinvejsinfektion.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- | | |
|--|--|
| • influenza | • halsirritation |
| • bihulebetændelse | • næseblod |
| • kløende, løbende eller tilstoppet næse | • rødme i svælget |
| • svampeinfektioner i halsen eller i spiserøret (øsofagus) | • mundtørhed |
| • svampeinfektioner i skeden | • diarré |
| • rastløshed | • synkebesvær |
| • rysten | • kvalme |
| • svimmelhed | • dårlig mave |
| • unormal eller nedsat smagssans | • mavebesvær efter måltider |
| • følelsesløshed | • brændende fornemmelse på læberne |
| • ørebetændelse | • huller i tænderne |
| • uregelmæssigt hjerteslag | • hududslæt, nældefeber, hudkløe |
| • ændringer i elektrokardiogrammet (hjertediagrammet) | • betændelse i mundens slimhinder med eller uden mundsår |
| • usædvanligt hurtigt hjerteslag og hjerterytmeforstyrrelser | • øget svedtendens |
| • hjertebanken (følelse af, at hjertet banker unormalt) | • muskelkramper og smerter i musklerne |
| | • smerter i arme og ben |
| | • smerter i muskler, knogler eller led i brystet |
| | • træthed |

- rødme i ansigtet
- øget blodtilførsel til noget væv i kroppen
- astmaanfald
- hoste og produktiv hoste
- forhøjet blodtryk
- en reduktion af nogle af bestanddelene i blodet: af visse hvide blodlegemer, der kaldes granulocytter, af kalium eller af kortisol
- øget niveau af nogle af bestanddelene i blodet: af glucose, C-reaktivt protein, af antallet af blodplader, af frie fedtsyrer eller af ketoner.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- svampeinfektioner i brystet
- nedsat appetit
- søvnforstyrrelser (for lidt eller for meget søvn)
- trykkende brystmerter
- en fornemmelse af, at hjertet springer et slag over, eller fornemmelse af ekstra hjerteslag, usædvanligt langsomt hjerteslag
- forværring af astma
- udsivning af blod fra et kar til det omgivende væv
- nedsat blodtryk
- svaghed
- smerter bagest i munden og halsen
- betændelse i svelget
- tør i halsen
- smertefuld og hyppig vandladning
- besvær og smerter under vandladning
- nyrebetændelse.

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- lavt antal af visse blodlegemer, der kaldes trombocytter
- åndenød eller stakåndethed
- hævelse af hænder og fødder
- væksthæmning hos børn og unge.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- sløret syn

Hvis højdosis inhalerede kortikosteroider bruges i en lang periode, kan det føre til virkninger på kroppen i meget sjældne tilfælde:

- problemer med, hvordan dine binyrer virker (adrenal suppression)
- nedsat knoglemineralsk densitet (knoglerne bliver mere skøre)
- uklarer linse i øjnene (grå stær).

Trydonis indeholder ikke et højdosis, inhaleret kortikosteroid, men lægen kan ønske at måle kortisolniveauet i dit blod fra tid til anden.

De følgende bivirkninger kan også forekomme med højdosis, inhalerede kortikosteroider, der bruges i en lang periode, men hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) på nuværende tidspunkt:

- depression
- bekymret, nervøs, overspændt eller irriteret.

Det er mere sandsynligt, at disse hændelser forekommer hos børn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke nedfryses.

Må ikke udsættes for temperaturer over 50 °C.

Trykbeholderen må ikke perforeres.

Før udlevering:

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Efter udlevering (du får udleveret dette lægemiddel af apotekspersonalet):

Trykbeholder med 60 pust: Inhalatoren opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 2 måneder.

Trykbeholder med 120 (fra en enkelt- eller multipakning) og 180 pust: Inhalatoren opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimalt 4 måneder.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trydonis indeholder:

Aktive stoffer: beclometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat og glycopyrronium.

Hver leveret dosis (der forlader mundstykket) indeholder 87 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium (som 11 mikrogram glycopyrroniumbromid).

Hver afmålt dosis (der forlader ventilen) indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium (som 12,5 mg glycopyrroniumbromid).

Øvrige indholdsstoffer: vandfrit ethanol (se punkt 2), saltsyre, drivmiddel: norfluran.

Udseende og pakningsstørrelser

Trydonis er en inhalationsspray, opløsning.

Trydonis leveres i en trykbeholder (belagt aluminium) med en doseringsventil. Trykbeholderen er indsat i en plasticinhalator. Denne består af et mundstykke, der leveres med et beskyttelseslåg af plastic, og enten en dosistæller (beholdere med 60 og 120 pust) eller en dosisindikator (beholdere med 180 pust).

Hver pakning indeholder en trykbeholder, der lever 60 pust, 120 pust eller 180 pust. Desuden er der multipakninger, der indeholder enten 240 pust (2 trykbeholdere, hver med 120 pust) eller 360 pust (3 trykbeholdere, hver med 120 pust).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Fremstiller

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

Chiesi SAS

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Trydonis 88 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver
beclometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glycopyrronium
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Trydonis
3. Sådan skal du bruge Trydonis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Trydonis er et lægemiddel, der hjælper dig med at trække vejret, og indeholder de tre aktive stoffer:

- beclometasondipropionat
- formoterolfumaratdihydrat og
- glycopyrronium.

Beclometasondipropionat tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes kortikosteroider, som virker ved at reducere hævelse og irritation i lungerne.

Formoterol og glycopyrronium er lægemidler, der kaldes langtidsvirkende bronkodilatorer. De virker på forskellige måder for at afslappe musklerne i luftvejene, hvorved luftvejene får hjælp til at åbne mere, og gøre det muligt for dig nemmere at trække vejret.

Regelmæssig behandling med disse tre aktive stoffer hjælper med at lindre og forhindre symptomer såsom stakåndethed, hvæsende vejrtrækning og hoste hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Trydonis kan nedsætte eksacerbationer (pludselige forværringer) af KOL-symptomer. KOL er en alvorlig langvarig sygdom, hvor luftvejene blokeres, og luftsækkene i lungerne beskadiges, hvilket fører til vejrtrækningsbesvær.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Trydonis

Brug ikke Trydonis

Hvis du er allergisk over for beclometasondipropionat formoterolfumaratdihydrat og/eller glycopyrronium eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trydonis (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Trydonis anvendes som vedligeholdelsesbehandling af din obstruktive lungesygdom. Du må ikke bruge dette lægemiddel til at behandle pludselige anfald af åndenød eller en hvæsende vejrtrækning.

Hvis din vejrtrækning bliver værre

Hvis du udvikler en forværring af din stakåndethed eller hvæsende vejrtrækning (vejrtrækningen har en pibende lyd) umiddelbart efter du indånder dit lægemiddel, skal du holde op med at bruge Trydonis-inhalatoren, og du skal øjeblikkeligt bruge din hurtigtvirkende "lindrende" inhalator. Du bør straks kontakte lægen. Lægen vil vurdere dine symptomer, og kan starte dig på en anden behandling, hvis det er nødvendigt.

Se også punkt 4, "Bivirkninger".

Hvis din lungesygdom bliver værre

Hvis dine symptomer bliver værre, eller de er svære at kontrollere (f.eks. hvis du hyppigere bruger en separat "lindrende" inhalator), eller hvis din "lindrende" inhalator ikke forbedrer dine symptomer, skal du straks gå til lægen. Din lungesygdom kan være blevet værre, og det kan være nødvendigt, at lægen ordinerer en anden behandling.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Trydonis:

- hvis du har hjerteproblemer, såsom angina (hjertesmerter, smerter i brystet), har haft et hjerteanfald for nylig (myokardieinfarkt), hjertesvigt, forsnævring af arterierne rundt om hjertet (koronar hjertesygdom), sygdom i hjerteklapperne eller andre anomalier af hjertet, eller hvis du har en sygdom, der kaldes hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (også kaldet HOCM, en sygdom, hvor hjertemuskulaturen er unormal).
- hvis du har hjerterytmeforstyrrelser, såsom en øget eller uregelmæssig hjerterefrekvens, en hurtig puls eller hjertebanken, eller hvis du har fået at vide, at dit hjertediagram (EKG) er unormalt.
- hvis du har en forsnævring af arterierne (også kaldet arteriosklerose), hvis du har højt blodtryk eller hvis du ved, at du har et aneurisme (en unormal udposning af væggen på et blodkar).
- hvis du har en overaktiv skjoldbruskkirtel.
- hvis du har lave niveauer af kalium i blodet (hypokaliæmi). Kombinationen af Trydonis med nogle andre lægemidler mod lungesygdom, eller lægemidler som f.eks. diuretika (lægemidler, der får kroppen til at udskille vand, til at behandle hjertesygdom eller højt blodtryk), kan forårsage et brat fald i niveauet i kalium i blodet. Derfor kan det være, at lægen gerne vil måle kaliumniveauet i blodet fra tid til anden.
- hvis du har lever- eller nyresygdomme.
- hvis du har sukkersyge. Store doser formoterol kan øge dit sukkerindhold i blodet, og derfor kan det være nødvendigt at tage nogle ekstra blodprøver for at kontrollere dit blodsukker, når du begynder at bruge dette lægemiddel, og fra tid til anden i løbet af behandlingen.
- hvis du har en svulst i binyrerne (som kaldes et fæokromocytom).
- hvis du skal bedøves. Afhængigt af typen af bedøvelse kan det være nødvendigt at stoppe med at bruge Trydonis i mindst 12 timer før bedøvelsen.
- hvis du bliver, eller nogensinde er blevet, behandlet for tuberkulose (TB), eller hvis du har en infektion i brystet.

- hvis du har et øjenproblem, der kaldes snærvinklet grøn stær.
- hvis du har svært ved at lade vandet.
- hvis du har en infektion i munden eller halsen.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du bruger Trydonis. Hvis du har eller har haft nogle medicinske problemer eller allergier, eller hvis du er i tvivl om du kan bruge Trydonis, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, før du bruger inhalatoren.

Hvis du allerede bruger Trydonis

Hvis du bruger Trydonis eller højere doser af andre inhalerede kortikosteroider i lange perioder, og du kommer i en situation med stress (f.eks. hvis du bringes på hospitalet efter et uheld, hvis du har en alvorlig skade eller før en operation), kan du have behov for mere af dette lægemiddel. I sådanne tilfælde kan lægen øge din dosis kortikosteroider, så du kan klare den stressede situation, og lægen kan ordinere dem som tabletter eller injektioner.

Sig det til lægen, hvis du oplever sløret syn eller andre synsforstyrrelser.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Trydonis

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også for lægemidler, der ligner Trydonis og bruges til din lungesygdom.

Nogle lægemidler kan øge virkningen af Trydonis, og din læge vil overvåge dig omhyggeligt, hvis du tager sådanne lægemidler (inklusive visse former for hiv-medicin, herunder ritonavir og cobicistat).

Du må ikke bruge dette lægemiddel sammen med beta-blokkere (anvendes til at behandle visse hjerteproblemer, såsom angina eller til at sænke blodtrykket), medmindre lægen har valgt en betablokker, der ikke påvirker din vejrtrækning. Beta-blokkere (herunder øjendråber med beta-blokkere) kan reducere virkningen af formoterol, eller få det til slet ikke at virke. På den anden side kan det øge virkningen af formoterol, hvis der bruges andre beta2-agonist lægemidler (der virker på samme måde som formoterol).

Brug af Trydonis sammen med:

- lægemidler til behandling af
 - unormale hjerterytmer (quinidin, disopyramid, procainamid),
 - allergiske reaktioner (antihistaminer),
 - symptomer på depression eller psykiske sygdomme, såsom monoaminoxidase-hæmmere (for eksempel phenelzin og isocarboxazid), tricykliske antidepressiva (for eksempel amitriptylin og imipramin), phenothiaziner
 kan forårsage nogle ændringer i elektrokardiogrammet (EKG, hjertediagrammet). Det kan også øge risikoen for forstyrrelser af hjerterytmen (ventrikulære arytmier).
- lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom (levodopa), til behandling af en underaktiv skjoldbruskkirtel (levothyroxin), lægemidler, der indeholder oxytocin (som forårsager livmodersammentrækninger) og alkohol øge risikoen for bivirkninger fra formoterol på hjertet.
- monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er), herunder lægemidler med tilsvarende egenskaber, såsom furazolidon og procarbazin, bruges til at behandle psykiske sygdomme, kan forårsage en forhøjelse af blodtrykket.

- lægemidler til at behandle hjertesygdomme (digoxin) kan forårsage en reduktion af dit kaliumniveau i blodet. Dette kan øge sandsynligheden for unormale hjerterytmer.
- andre lægemidler, der bruges til at behandle obstruktiv lungesygdom (theophyllin, aminophyllin eller kortikosteroider) og diuretika kan også forårsage en reduktion af dit kaliumniveau.
- nogle bedøvelser kan øge risikoen for unormale hjerterytmer.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må kun anvende Trydonis under graviditet, hvis lægen har rådet dig til det. Det er bedst ikke at anvende Trydonis under fødslen, på grund af den hæmmende virkning af formoterol på livmoderkontraktioner.

Du må ikke anvende Trydonis under amning. Du skal sammen med lægen beslutte, om amning skal ophøre eller behandling med Trydonis stoppes, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Trydonis vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Trydonis indeholder lactose

Lactose indeholder små mængder mælkeprotein, som kan forårsage allergiske reaktioner.

3. Sådan skal du bruge Trydonis

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er to inhalationer om morgenen og to inhalationer om aftenen.

Hvis du mener, at lægemidlet ikke virker ret godt, skal du kontakte lægen.

Hvis du tidligere har brugt en anden inhalator, der indeholdt beclometasondipropionat, skal du spørge lægen til råds, da den effektive dosis af beclometasondipropionat i Trydonis til behandling af din obstruktive lungesygdom kan være lavere end dosis for andre inhalatorer.

Administrationsvej

Trydonis er til inhalation.

Du skal inhalere lægemidlet gennem munden, og dette bringer lægemidlet direkte ned i lungerne.

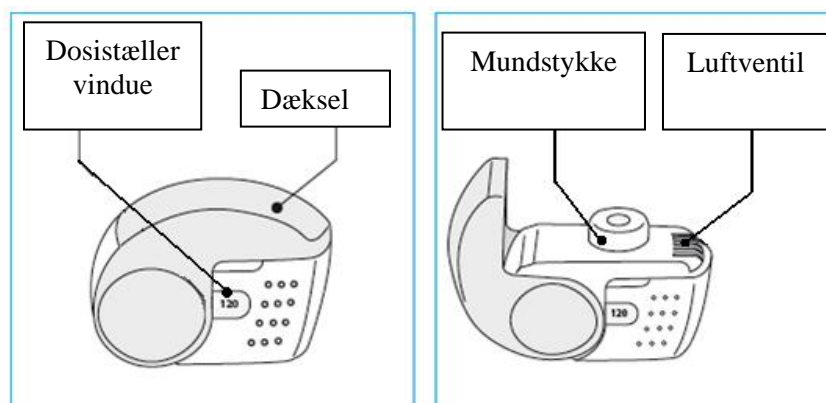
Brugsanvisning

For information om pakningens indhold, se punkt 6.

Hvis pakningens indhold ikke stemmer overens med det beskrevne indhold i punkt 6, skal du give inhalatoren tilbage til den person, som gav dig den, og få en ny.

- Du **må ikke** tage inhalatoren ud af posen, hvis det ikke er din hensigt straks at bruge den.
- Brug kun din inhalator som beskrevet nedenfor.
- Hold dækslet lukket, indtil du skal tage en dosis fra din inhalator.
- Når du ikke bruger din inhalator, skal du opbevare den på et rent og tørt sted.
- Du **må ikke** af nogen årsag forsøge at skille din inhalator ad.

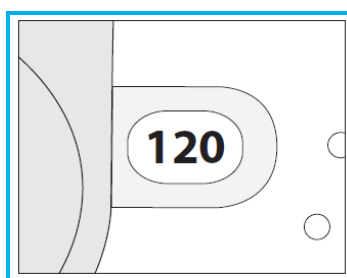
A. Vigtigste funktioner ved din inhalator



Når du skal tage en dosis fra din inhalator, skal du gøre tre ting: Åbne, inhalere, lukke.

B. Før du bruger en ny inhalator

- 1. Åbn posen og tag din inhalator ud.**
 - **Brug ikke** din inhalator, hvis posen ikke er forseglet, eller hvis den er beskadiget – giv den tilbage til den apoteker, der gav den til dig, og få en ny.
 - Skriv datoen, hvor du åbner posen, på etiketten på æsken.
- 2. Inspicer din inhalator.**
 - Hvis din inhalator ser ud til at være i stykker, skal du give den tilbage til den apoteker, der gav den til dig, og få en ny.
- 3. Kontroller dosistællervinduet. Hvis din inhalator er ny, vil du se tallet "120" i dosistællervinduet.**
 - **Brug ikke** en ny inhalator, hvis det viste tal er mindre end "120" – giv den tilbage til den apoteker, der gav den til dig, og få en ny.

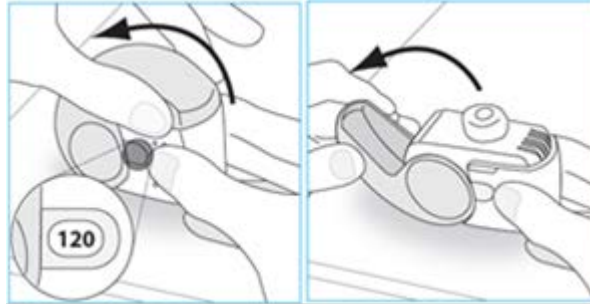


C. Sådan skal du bruge din inhalator

C.1. Åbn

- 1. Hold godt fast på din inhalator i opret stilling.**
- 2. Kontroller det antal doser, der er tilbage: et tal fra "1" til "120" viser, at der stadig er doser tilbage.**
 - Hvis dosistællervinduet viser "0", er der ingen doser tilbage – bortskaf din inhalator, og få en ny.

3. Åbn dækslet helt.

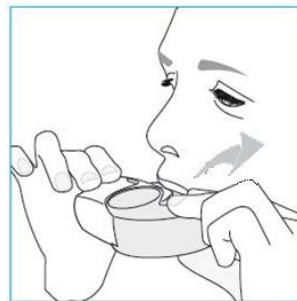


- 4. Før inhalationen skal du ånde så meget ud, som er behageligt.**
- Du **må ikke** ånde ud gennem inhalatoren.

C.2. Inhaler

Stå eller sid opret, mens du bruger din inhalator, når det er muligt.

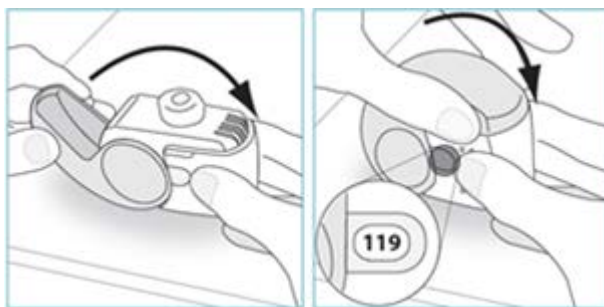
- 1. Løft inhalatoren op til munden, og placer læberne rundt om mundstykket.**
 - Du **må ikke** dække luftventilen, når du holder din inhalator.
 - Du **må ikke** inhalere gennem luftventilen.
- 2. Træk vejret kraftigt og dybt ind via munden.**
 - Du kan bemærke en smag, når du tager din dosis.
 - Du kan høre eller mærke et klik, når du tager din dosis.
 - Du **må ikke** inhalere gennem næsen.
 - Du **må ikke** fjerne inhalatoren fra læberne under inhalationen.



- 3. Fjern inhalatoren fra din mund.**
 - 4. Hold vejret i 5 til 10 sekunder, eller i så lang tid, som det føles behageligt.**
 - 5. Ånd langsomt ud.**
 - Du **må ikke** ånde ud gennem inhalatoren.
- Hvis du ikke er sikker på, at du får din dosis korrekt, skal du kontakte apotekspersonalet eller lægen.

C.3. Luk

- 1. Bring inhalatoren tilbage til den oprette position og luk dækslet helt.**
- 2. Kontroller, at dosistælleren har talt ned med en.**



- Hvis du ikke er sikker på, at dosistælleren blev et tal mindre efter inhalationen, skal du vente til din næste planlagte dosis, og tage denne som normalt. Tag ikke en ekstra dosis.

3. Hvis du skal tage en til dosis, gentager du trin C.1 til C.3.

D. Rengøring

- Det er normalt ikke nødvendigt at rengøre din inhalator.
- Hvis det er nødvendigt, kan du rengøre din inhalator efter brug med en tør klud eller en serviet.
 - Du **må ikke** rengøre din inhalator med vand eller andre væsker. Holdes tør.

Hvis du har brugt for meget Trydonis

Det er vigtigt, at du tager din dosis efter lægens anvisninger. Du må ikke overskride din ordinerede dosis uden at kontakte lægen.

Hvis du har brugt for meget Trydonis, kan der forekomme bivirkninger, som beskrevet i punkt 4.

Fortæl lægen, hvis du har brugt for meget Trydonis, og hvis du oplever nogle af disse symptomer. Det kan være, at lægen gerne vil tage nogle blodprøver.

Hvis du har glemt at bruge Trydonis

Brug det så snart, som du husker på det. Hvis det næsten er tid til din næste dosis, må du ikke tage den glemte dosis, men tag kun den næste dosis på det korrekte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis.

Hvis du holder op med at bruge Trydonis

Det er vigtigt, at du bruger Trydonis hver dag. Du må ikke holde op med at bruge Trydonis eller bruge en lavere dosis, selvom du har det bedre, eller du ikke har nogen symptomer. Hvis du gerne vil gøre dette, skal du kontakte lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er en risiko for forværret stakåndethed og en hvæsende vejrtrækning umiddelbart efter brug af Trydonis, og dette kaldes paradoks bronkospasme (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer). Hvis dette opstår, skal du straks holde op med at bruge Trydonis, og bruge din hurtigtvirkende ”lindrende” inhalator for at behandle stakåndethed og en hvæsende vejrtrækning. Du bør straks kontakte lægen.

Fortæl det straks til lægen

- hvis du oplever allergiske reaktioner, såsom hudallergier, nældefeber, hudkløe, hududslæt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), hudrødmen, hævelse af hud eller slimhinder, især i øjnene, ansigtet, læber og hals (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- hvis du oplever øjensmerter eller -besvær, forbigående sløret syn, visuelle haloer eller farvet syn i forbindelse med røde øjne. Det kan være tegn på et akut anfald af snævervinklet grøn stær (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer).

Kontakt lægen, hvis du oplever nogle af følgende symptomer, mens du bruger Trydonis. De kan være tegn på lungebetændelse (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- feber eller kulderystelser
- øget slimproduktion, ændring i slimens farve
- tiltagende hoste eller tiltagende vejrtrækningsbesvær.

Mulige bivirkninger er opstillet nedenfor efter hyppighed.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ondt i halsen
- løbende eller tilstoppet næse og nysen
- svampeinfektioner i munden. Hvis du skyller mund eller gurgler med vand og børster tænder umiddelbart efter inhalationen, kan det hjælpe med at undgå disse bivirkninger
- hæshed
- hovedpine
- urinvejsinfektion.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- influenza
- bihulebetændelse
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- svampeinfektioner i halsen eller i spiserøret (øsofagus)
- svampeinfektioner i skeden
- rastløshed
- rysten
- svimmelhed
- unormal eller nedsat smagssans
- følelsesløshed
- ørebetændelse
- uregelmæssigt hjerteslag
- ændringer i elektrokardiogrammet (hjertediagrammet)
- usædvanligt hurtigt hjerteslag og hjerterytmeforstyrrelser
- hjertebanken (følelse af, at hjertet banker unormalt)
- rødme i ansigtet
- øget blodtilførsel til noget væv i kroppen
- astmaanfald
- hoste og produktiv hoste
- halsirritation
- næseblod
- rødme i svælget
- mundtørhed
- diarré
- synkebesvær
- kvalme
- dårlig mave
- mavebesvær efter måltider
- brændende fornemmelse på læberne
- huller i tænderne
- hududslæt, nældefeber, hudkløe
- betændelse i mundens slimhinder med eller uden mundsår
- øget svedtendens
- muskelkramper og smerter i musklerne
- smerter i arme og ben
- smerter i muskler, knogler eller led i brystet
- træthed
- forhøjet blodtryk
- en reduktion af nogle af bestanddelene i blodet: af visse hvide blodlegemer, der kaldes granulocytter, af kalium eller af kortisol
- øget niveau af nogle af bestanddelene i blodet: af glucose, C-reaktivt protein, af antallet af blodplader, af frie fedtsyrer eller af ketoner.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- svampeinfektioner i brystet
- nedsat appetit
- søvnforstyrrelser (for lidt eller for meget søvn)
- trykkende brystmerter
- en fornemmelse af, at hjertet springer et slag over eller fornemmelse af ekstra hjerteslag, usædvanligt langsomt hjerteslag
- forværring af astma
- udsivning af blod fra et kar til det omgivende væv
- nedsat blodtryk
- svaghed
- smerter bagest i munden og halsen
- betændelsestilstand i svælget
- tør i halsen
- smertefuld og hyppig vandladning
- besvær og smerter under vandladning
- nyrebetændelse.

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- lavt antal af visse blodlegemer, der kaldes trombocytter
- åndenød eller stakåndethed
- hævelse af hænder og fødder
- væksthæmning hos børn og unge.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- sløret syn

Hvis højdosis inhalerede kortikosteroider bruges i en lang periode, kan det føre til virkninger på kroppen i meget sjældne tilfælde:

- problemer med, hvordan dine binyrer virker (adrenal suppression)
- nedsat knoglemineralsk densitet (knoglerne bliver mere skøre)
- uklart syn i øjnene (grå stær).

Trydonis indeholder ikke et højdosis, inhaleret kortikosteroid, men lægen kan ønske at måle kortisolniveauet i dit blod fra tid til anden.

De følgende bivirkninger kan også forekomme med højdosis, inhalerede kortikosteroider, der bruges i en lang periode, men hyppigheden er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) på nuværende tidspunkt:

- depression
- bekymret, nervøs, overspændt eller irriteret.

Det er mere sandsynligt, at disse hændelser forekommer hos børn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar inhalatoren i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt, og tag den først ud af posen umiddelbart før den første anvendelse.

Efter anbrud på posen skal lægemidlet bruges i løbet af 6 uger, og det skal opbevares tørt. Skriv datoen, hvor du åbner posen, på klæbeetiketten på den ydre æske, og sæt denne etiket forned på inhalatoren.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trydonis indeholder:

Aktive stoffer: beclometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat og glycopyrronium.

Hver leveret dosis (der forlader mundstykket) indeholder 88 mikrogram beclometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 9 mikrogram glycopyrronium (som 11 mikrogram glycopyrroniumbromid).

Hver afmålt dosis indeholder 100 mikrogram beclometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat og 10 mikrogram glycopyrronium (som 12,5 mg glycopyrroniumbromid).

Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2) og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Trydonis er et hvidt til næsten hvidt inhalationspulver.

Det leveres i en hvid plasticinhalator, kaldet NEXThaler, med et gråt mundstykkedæksel og en tæller til inhalationerne.

Hver inhalator er pakket i en forseglet beskyttelsespose.

Trydonis fås i pakninger, der indeholder en inhalator, og i multipakninger, der består af to eller tre inhalatorer, som hver giver 120 inhalationer (120, 240 eller 360 inhalationer).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.