ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) (beclometasone dipropionate), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) (beclometasone dipropionate), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Trydonis enthält 8,856 mg Ethanol pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Lösung (Druckgasinhalation)

Farblose bis gelbliche flüssige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamem Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.
Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 50 bis < 80 ml/min/1,73 m^2) bis mittelschwerer (GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung kann Trydonis in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) sollte, insbesondere wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, die Anwendung nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von Trydonis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als vorliegende Child-Pugh-Klasse C) vor. Das Arzneimittel ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Trydonis bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder sonstiges medizinisches Fachpersonal dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird, und auch regelmäßig die richtige Inhalationstechnik des Patienten überprüfen (siehe „*Hinweise zur Anwendung*“ weiter unten). Der Patient sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die Anwendungshinweise, wie in der Packungsbeilage beschrieben, zu befolgen.

Dieses Arzneimittel ist auf der Rückseite des Inhalators mit einem Dosiszähler oder einer Dosisanzeige ausgestattet, der/die anzeigt, wie viele Sprühstöße noch verfügbar sind. Bei den Druckbehältnissen mit 60 und 120 Hüben wird jedes Mal, wenn der Patient auf das Behältnis drückt, ein Sprühstoß der Lösung freigesetzt und der Dosiszähler zählt um eins herunter.
Beim Druckbehältnis mit 180 Hüben wird jedes Mal, wenn der Patient auf das Behältnis drückt, ein Sprühstoß der Lösung freigesetzt und die Dosisanzeige dreht sich um ein kleines Stück weiter; die verbleibende Menge an Sprühstößen wird in 20er-Schritten heruntergezählt.

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler weiter zählt.

Hinweise zur Anwendung

Vorbereiten des Inhalators
Vor der ersten Anwendung des Inhalators soll der Patient einen Sprühstoß in die Luft abgeben, um eine einwandfreie Funktion des Inhalators sicherzustellen (Vorbereitung). Vor dieser Vorbereitung soll der Dosiszähler/Dosisanzeiger der Druckbehältnisse mit 60, 120 bzw. 180 Hüben die Zahlen 61, 121 bzw. 180 anzeigen. Nach der Vorbereitung soll der Dosiszähler/Dosisanzeiger die Zahlen 60, 120 bzw. 180 anzeigen.

Anwenden des Inhalators
Der Patient soll bei der Inhalation aus dem Inhalator stehen oder aufrecht sitzen. Die nachfolgenden Schritte sollen eingehalten werden:
WICHTIG: Die Schritte 2 bis 5 sollten nicht überhastet vorgenommen werden:

1. Der Patient soll die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und überprüfen, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub sowie anderen Fremdkörpern ist.
2. Der Patient soll langsam und so tief wie möglich ausatmen, um die Lunge zu leeren.
3. Der Patient soll den Inhalator mit dem Behälterboden senkrecht nach oben halten und das Mundstück zwischen die Zähne nehmen, ohne auf das Mundstück zu beißen. Die Lippen sollten dann das Mundstück umschließen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Gleichzeitig soll der Patient langsam und tief durch den Mund einatmen, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4-5 Sekunden dauern). Unmittelbar nachdem mit dem Einatmen begonnen wurde, soll er fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses drücken, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Der Patient soll dann den Atem so lange wie ohne Mühe möglich anhalten, anschließend den Inhalator aus dem Mund nehmen und langsam ausatmen. Er soll nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
6. Anschließend soll der Patient den Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser/diese entsprechend heruntergezählt hat.

Um den zweiten Sprühstoß zu inhalieren, soll der Patient den Inhalator etwa 30 Sekunden weiterhin senkrecht halten und anschließend die Schritte 2 bis 6 wiederholen.

Sollte nach der Inhalation ein feiner Nebel aus dem Inhalator oder seitlich aus dem Mund entweichen, so ist die Inhalation ab Schritt 2 zu wiederholen.

Nach der Anwendung soll der Patient den Inhalator mit der Schutzkappe für das Mundstück verschließen und den Dosiszähler/Dosisanzeiger überprüfen.

Nach der Inhalation soll der Patient mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ersetzen des Inhalators
Der Patient soll darauf hingewiesen werden, sich einen neuen Inhalator zu besorgen, wenn der Dosiszähler bzw. der Dosisanzeiger die Zahl „20“ anzeigt. Er soll den Inhalator nicht mehr verwenden, wenn der Zähler/Anzeiger den Wert „0“ zeigt, da die noch im Behältnis verbleibende Menge dann möglicherweise nicht mehr ausreicht, um eine vollständige Dosis abzugeben.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen
Für Patienten mit wenig Kraft in den Händen kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird das Druckbehältnis mit beiden Zeigefingern von oben und der Boden des Inhalators mit beiden Daumen von unten gehalten.

Patienten, die Schwierigkeiten haben, die Aerosolstöße mit der Einatmung zu synchronisieren, können den AeroChamber-Plus-Spacer verwenden, der gemäß der Herstelleranleitung zu reinigen ist. Sie sollen durch ihren Arzt oder Apotheker in die korrekte Anwendung und Pflege ihres Inhalators und Spacers eingewiesen werden und ihre Technik sollte überprüft werden, um eine optimale Abgabe des inhalierten Arzneimittels in die Lunge zu gewährleisten. Dies kann der Patient durch die Verwendung des AeroChamber Plus-Spacer erreichen, indem er direkt nach Abgeben des Sprühstoßes einen kontinuierlichen langsamen und tiefen Atemzug durch den Spacer macht. Alternativ können die Patienten auch, wie in der Anleitung des Spacers beschrieben, nach Abgabe des Sprühstoßes einfach (durch den Mund) ein- und ausatmen, um so das Arzneimittel aufzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Reinigung
Zur regelmäßigen Reinigung des Inhalators sollen die Patienten wöchentlich die Schutzkappe vom Mundstück entfernen und die Außenseite und Innenseite des Mundstücks mit einem trockenen Tuch abwischen. Sie dürfen das Druckbehältnis nicht aus dem Inhalator entfernen und kein Wasser oder andere Flüssigkeiten zur Reinigung des Mundstücks verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

Dieses Arzneimittel ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder bei einer akuten Exazerbation der Erkrankung (d. h. als Notfallmedikation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung ist von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet worden. Bei Anzeichen auf eine allergische Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag muss die Behandlung unverzüglich abgesetzt und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Paradoxer Bronchospasmus

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Giemen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Dieser sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. Die Behandlung sollte umgehend abgesetzt, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung nicht abrupt zu beenden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin, was ein Überdenken der Therapie erforderlich macht. Eine plötzliche oder zunehmende Verschlechterung der Symptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient soll dringend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Aufgrund der Anwesenheit eines langwirksamen Beta-2-Agonisten und eines langwirksamen Muskarin-Antagonisten sollte Trydonis bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag einschließlich Vorhofflimmern), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma.
Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern bzw. > 470 Millisekunden bei Frauen), die angeboren oder durch Arzneimittel hervorgerufen worden sein kann. Patienten, bei denen die beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen diagnostiziert wurden, waren von klinischen Studien mit Trydonis ausgeschlossen.

Bei einer Narkose mit halogenierten Anästhetika ist aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen darauf zu achten, dass Trydonis mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie angewendet wird.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Systemische Kortikosteroid-Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Die Tagesdosis Trydonis entspricht einer mittelhohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Es ist deshalb wichtig, dass der Patient regelmäßig kontrolliert wird.

Trydonis sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose und bei Patienten mit Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Hypokaliämie

Durch eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie hervorgerufen werden. Dies kann zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit schwerer Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die ebenfalls eine Hypokaliämie auslösen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5).
Vorsicht ist auch geboten, wenn mehrere Bronchodilatatoren als Bedarfstherapie angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Hyperglykämie

Die Inhalation von Formoterol kann zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Daher ist bei Patienten mit Diabetes während der Behandlung der Blutglukosespiegel gemäß den geltenden Leitlinien zu überwachen.

Anticholinerge Wirkung

Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufgeklärt und angewiesen werden, die Anwendung von Trydonis zu beenden und sofort ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich bemerken.
Zudem wird die langfristige gemeinsame Anwendung mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln angesichts der anticholinergen Wirkung von Glycopyrronium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, vor allem wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, sollte Trydonis nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Trydonis nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Prävention von Infektionen des Mund- und Rachenraums

Um das Risiko einer Candida-Infektion des Mund- und Rachenraums zu vermindern, sollten die Patienten angewiesen werden, nach jeder Inhalation mit Wasser den Mund auszuspülen, oder zu gurgeln, ohne zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Ethanolgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 8,856 mg Ethanol pro Sprühstoß, entsprechend 17,712 mg pro zwei Sprühstöße. Es besteht die theoretische Möglichkeit einer Wechselwirkung bei besonders empfindlichen Patienten, die Disulfiram oder Metronidazol erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen der Hemmung des organischen Kationentransports (mit Cimetidin als Hemmer der Transporter OCT2 und MATE1) in den Nieren auf die Verteilung von inhaliertem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen

Gesamtexposition (AUC_{0-t}) um 16 % und eine geringfügige Abnahme der renalen Clearance um 20 %, die auf die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin zurückzuführen waren.

Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Allerdings kann die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Arzneimittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In Bezug auf Formoterol
Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z.B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen.

Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

In Bezug auf Glycopyrronium
Die langfristige gemeinsame Anwendung von Trydonis mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung des Treibmittels Norfluran (HFA134a) beim Menschen während der Schwangerschaft oder Stillzeit gibt es keine Erfahrungen oder Nachweise für Sicherheitsprobleme. In tierexperimentellen Studien zur Wirkung von HFA134a auf die reproduktive Funktion und die embryofetale Entwicklung konnten jedoch keine klinisch relevanten Nebenwirkungen festgestellt werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trydonis bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Glukokortikoide die frühe Schwangerschaft beeinflussen, während Beta-2-Sympathomimetika wie Formoterol tokolytische Wirkungen haben. Daher soll aus Vorsichtsgründen

eine Anwendung von Trydonis während der Schwangerschaft und während der Geburt vermieden werden.

Trydonis soll nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Säuglinge und Neugeborene von Müttern, die erhebliche Mengen erhalten, sind auf eine Nebennierensuppression zu überwachen.

Stillzeit

Es liegen keine relevanten klinischen Daten zur Anwendung von Trydonis beim Menschen während der Stillzeit vor.

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat und seine Metaboliten ebenfalls in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol oder Glycopyrronium (einschließlich ihrer Metaboliten) in die Muttermilch übergehen, sie wurden jedoch in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Anticholinergika wie Glycopyrronium können die Laktation möglicherweise unterdrücken.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trydonis verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trydonis zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien mit Trydonis zur Sicherheit hinsichtlich der Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trydonis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit COPD oder Asthma sind Dysphonie (0,3 % bzw. 1,5 %) und orale Candidose (0,8 % bzw. 0,3 %), die üblicherweise mit inhalativen Kortikosteroiden auftritt, Muskelkrämpfe (0,4 % bzw. 0,2 %), die auf den enthaltenen langwirksamen Beta-2-Agonisten zurückgeführt werden können, und Mundtrockenheit (0,4 % bzw. 0,5 %), eine typische Wirkung von Anticholinergika.
Bei Asthmapatienten treten die unerwünschten Wirkungen in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Therapie tendenziell gehäuft auf und werden bei längerer Anwendung (nach 6 Monaten Behandlung) seltener.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Beclometasondipropionat/Formoterol/Glycopyrronium, die im Rahmen von klinischen Studien und Post-Marketing-Beobachtungen aufgetreten sind, sowie Nebenwirkungen, die für die auf dem Markt erhältlichen Einzelkomponenten bekannt sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.
Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie (bei COPD-Patienten), Pharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinfektion[1], Nasopharyngitis[1]	Häufig
	Grippe[1], orale Pilzinfektion, Candidose des Oropharynx, Candidose des Ösophagus[1], Pilzinfektion des (Mund-)Rachenraumes, Sinusitis[1], Rhinitis[1], Gastroenteritis[1], vulvovaginale Candidose[1]	Gelegentlich
	(Pilz-)Infektion der unteren Atemwege	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie[1]	Gelegentlich
	Thrombozytopenie[1]	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis[1]	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Erythem und Ödem von Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierensuppression[1]	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
	Verminderter Appetit	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe[1]	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität[1], Schlafstörungen[1], Angstzustände, Depression[1], Aggression[1], Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)[1]	Häufigkeit nicht bekannt
	Schlaflosigkeit	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
	Tremor, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung[1], Hypoästhesie[1]	Gelegentlich
	Hypersomnie	Selten
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen[1] (siehe auch Abschnitt 4.4)	Häufigkeit nicht bekannt
	Glaukom[1], Katarakt[1]	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis[1]	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Tachykardie, Tachyarrhythmie[1], Palpitationen	Gelegentlich
	Angina pectoris (stabil[1] und instabil), Extrasystolen (ventrikulär[1] und supraventrikulär), Knotenrhythmus, Sinusbradykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie[1], Hautrötung[1], Hypertonie	Gelegentlich
	Austritt von Blut	Selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Asthmakrise[1], Husten, Husten mit Auswurf[1], Rachenreizung, Epistaxis[1], Pharynxerythem	Gelegentlich
	Paradoxer Bronchospasmus[1], Exazerbation des Asthmas, Schmerzen im Oropharynx, Rachenentzündung, Halstrockenheit	Selten
	Dyspnoe[1]	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö[1], Mundtrockenheit, Dysphagie[1], Übelkeit, Dyspepsie[1], brennendes Gefühl auf den Lippen[1], Zahnkaries[1], (aphthöse) Stomatitis	Gelegentlich

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag[1], Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose[1]	Gelegentlich
	Angioödem[1]	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerz in den Extremitäten[1], die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen[1]	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerung[1]	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harnretention, Nephritis[1]	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung[1]	Gelegentlich
	Asthenie	Selten
	Peripheres Ödem[1]	Sehr selten
Untersuchungen	C-reaktives Protein erhöht[1], Thrombozytenzahl erhöht[1], freie Fettsäuren erhöht[1], Insulin im Blut erhöht[1], Ketonkörper im Blut erhöht[1], Kortisol erniedrigt[1]	Gelegentlich
	Blutdruck erhöht[1], Blutdruck erniedrigt[1]	Selten
	Knochendichte erniedrigt[1]	Sehr selten

[1] Nebenwirkungen, die bei mindestens einem der Einzelwirkstoffe in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ aufgeführt sind, aber bei der klinischen Entwicklung von Trydonis nicht beobachtet wurden.

Unter den beobachteten Nebenwirkungen sind die folgenden typischerweise verbunden mit:

Beclometasondipropionat
Pneumonie, orale Pilzinfektionen, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Dysphonie, Rachenreizung, Hyperglykämie, psychiatrische Erkrankungen, Kortisol erniedrigt, verschwommenes Sehen.

Formoterol
Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor, Palpitationen, Muskelkrämpfe, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Vorhofflimmern, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus.

Glycopyrronium
Glaukom, Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitationen, Mundtrockenheit, Zahnkaries, Dysurie, Harnretention, Harnwegsinfektion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Trydonis kann die typischen Anzeichen und Symptome der pharmakologischen Wirkungen der Einzelwirkstoffe zeigen, darunter auch solche, die bei einer Überdosierung anderer Beta-2-Agonisten oder Anticholinergika auftreten und mit den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Überdosierung sind die Symptome des Patienten zu behandeln und gegebenenfalls eine geeignete Überwachung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, einschl. Dreifachkombinationen mit Kortikosteroiden. ATC-Code: R03AL09.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Trydonis enthält Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium (BDP/FF/G) in einer Lösungszubereitung, die in einem Aerosol mit extrafeinen Partikeln mit einem medianen massenbezogenen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) von ca. 1,1 Mikrometer und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe resultiert. Die Aerosolpartikel von Trydonis sind im Durchschnitt viel kleiner als Partikel in Zubereitungen ohne extrafeine Partikelgröße. Im Fall von Beclometasondipropionat führt dies zu einer stärkeren Wirkung als bei Formulierungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung von Trydonis entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer Formulierung ohne extrafeine Partikel).

Beclometasondipropionat
Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosen eine entzündungshemmende Glukokortikoidwirkung in der Lunge. Glukokortikoide werden häufig zur Unterdrückung der Entzündung bei chronischen entzündlichen Atemwegserkrankungen eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren.

Formoterol
Formoterol ist ein selektiver Beta-2-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1-3 Minuten nach Inhalation ein und hält nach Gabe einer Einzeldosis 12 Stunden lang an.

Glycopyrronium
Glycopyrronium ist ein hochaffiner, langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (Anticholinergikum), der als inhalative bronchialerweiternde Therapie eingesetzt wird. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht auf einer Blockade der bronchokonstriktiven Wirkung von Acetylcholin auf die Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur und der daraus folgenden Weitung der Atemwege. Glycopyrroniumbromid ist ein Muskarinrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität und zeigte eine 4-fach größere Selektivität für humane M3-Rezeptoren im Vergleich zum humanen M2-Rezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Entwicklungsprogramm der Phase III zur COPD wurde mit BDP/FF/G 87/5/9 durchgeführt und umfasste zwei 52-wöchige aktiv kontrollierte Studien. In der TRILOGY-Studie wurde BDP/FF/G verglichen mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (zwei Inhalationen zweimal täglich) (1.368 randomisierte Patienten). In der TRINITY-Studie wurde BDP/FF/G verglichen mit Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich). Zusätzlich wurden die Wirkungen verglichen mit einer freien Dreifachkombination, bestehend aus einer fixen Kombination Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (entsprechend einer abgegebenen Dosis von 84,6/5,0 Mikrogramm; zwei Inhalationen zweimal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) (2.691 randomisierte Patienten). Beide Studien wurden bei Patienten mit klinischer Diagnose einer COPD mit stark bis sehr stark eingeschränkter Lungenfunktion (FEV_1 kleiner als 50 % des Normwerts), Symptomen mit einem Score von 10 oder mehr im COPD Assessment Test (CAT) und mindestens einer COPD-Exazerbation im

vorangegangenen Jahr durchgeführt. In den beiden Studien wendeten circa 20 % der Patienten den AeroChamber-Plus-Spacer an.
Außerdem wurden zwei Phase-IIIb-Studien durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von BDP/FF/G zu bestätigen. TRISTAR war eine 26-wöchige aktiv kontrollierte unverblindete Studie (1.157 randomisierte Patienten), in der BDP/FF/G mit einer freien Kombination, bestehend aus einer Fixkombination aus Fluticason/Vilanterol 92/22 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich), verglichen wurde. TRIBUTE war eine 52-wöchige aktiv kontrollierte Studie (1.532 randomisierte Patienten), in der BDP/FF/G mit einer Fixkombination aus Indacaterol/Glycopyrronium 85/43 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) verglichen wurde. Beide Studien wurden mit einer ähnlichen Population von COPD-Patienten durchgeführt wie die Studien TRILOGY und TRINITY.

Reduktion von COPD-Exazerbationen
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol verringerte BDP/FF/G die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 23 % (Rate: 0,41 *versus* 0,53 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,005). Im Vergleich zu Tiotropium verringerte BDP/FF/G die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 20 % (Rate: 0,46 *versus* 0,57 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,003). Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium verringerte BDP/FF/G die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 15 % (Rate: 0,50 *versus* 0,59 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,043). Im Vergleich zu Tiotropium verringerte BDP/FF/G zudem die Häufigkeit schwerer Exazerbationen (d. h. ohne mittelschwere Exazerbationen) um 32 % (Rate: 0,067 *versus* 0,098 Ereignisse pro Patient pro Jahr; p = 0,017). Beim Vergleich von BDP/FF/G mit der freien Dreifachkombination aus der Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium wurden keine Unterschiede beobachtet (Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen: 0,46 *versus* 0,45 Ereignisse pro Patient pro Jahr).
Darüber hinaus führte BDP/FF/G sowohl im Vergleich mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol als auch im Vergleich zu Tiotropium zu einer signifikant verlängerten Zeit bis zur ersten Exazerbation (Hazard Ratio 0,80 bzw. 0,84; p = 0,020 bzw. 0,015), während es zwischen BDP/FF/G und der freien Dreifachkombination aus der Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium keine Unterschiede gab (Hazard Ratio 1,06).

Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Prä-Dosis FEV_1
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die Prä-Dosis FEV_1 unter BDP/FF/G nach 26 Behandlungswochen um 81 ml und nach 52 Behandlungswochen um 63 ml verbessert. Im Vergleich zu Tiotropium war die Prä-Dosis FEV_1 unter BDP/FF/G nach 26 Behandlungswochen um 51 ml und nach 52 Behandlungswochen um 61 ml verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch signifikant (p < 0,001). Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium war die durchschnittliche Prä-Dosis FEV_1 unter BDP/FF/G während der 52 Behandlungswochen um 22 ml (p = 0,018) verbessert. Vergleichbare Verbesserungen waren, wenngleich nicht statistisch signifikant, in den Wochen 26 und 52 zu sehen. Beim Vergleich von BDP/FF/G mit der freien Dreifachkombination aus einer Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium wurden keine Unterschiede festgestellt (Unterschied bei der Prä-Dosis FEV_1 von 3 ml nach 52 Behandlungswochen).

FEV_1 2 Stunden nach Inhalation *(2-h post-dose FEV_1)*
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die FEV_1 2 Stunden nach Inhalation unter BDP/FF/G nach 26 Behandlungswochen um 117 ml und nach 52 Behandlungswochen um 103 ml signifikant verbessert (p < 0,001). Dieser Endpunkt wurde nur in der TRILOGY-Studie bestimmt.

Inspiratorische Kapazität (IC)
Im Vergleich zu Tiotropium war die IC unter BDP/FF/G nach 26 Behandlungswochen um 39 ml (p = 0,025) und nach 52 Behandlungswochen um 60 ml (p = 0,001) signifikant verbessert. Beim Vergleich von Trydonis mit der freien Dreifachkombination wurden ähnliche Wirkungen beobachtet. Dieser Endpunkt wurde nur in der TRINITY-Studie bestimmt.

Auswirkungen auf die Symptomatik
BDP/FF/G führte nach 26 Behandlungswochen zu einer signifikanten Besserung der Dyspnoe (bestimmt mittels Transitional Dyspnoea Index [TDI]) im Vergleich zum Ausgangswert (um 1,71 Punkte; p < 0,001), der adjustierte mittlere Unterschied im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war jedoch statistisch nicht signifikant (0,21 Punkte; p = 0,160). Eine Responder Analyse zeigte, dass ein signifikant höherer Anteil der Patienten Trydonisnach 26 Wochen mit BDP/FF/G eine klinisch signifikante Verbesserung (Focal Score 1 oder höher) zeigte als unter einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol (57,4 % *versus* 51,8 %; p = 0,027). Der TDI wurde nur in der TRILOGY-Studie bestimmt.
BDP/FF/G war zudem einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol, zu Tiotropium sowie einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt als Gesamtscore im *Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ]*) statistisch signifikant überlegen. Keine Unterschiede waren zu beobachten beim Vergleich von BDP/FF/G und der freien Dreifachkombination, die aus der Fixkombination aus Fluticason und Vilanterol plus Tiotropium bestand.
Eine Analyse zum klinisch relevanten Ansprechen der Patienten ergab, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil der Patienten unter BDP/FF/G nach 26 und 52 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung (Reduktion gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 4 Punkte) aufwies als unter einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol oder unter Tiotropium.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trydonis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Trydonis – Fixe Kombination

Die systemische Exposition gegenüber Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden untersucht. In der Studie wurde eine Behandlung mit einer Einzeldosis Trydonis (4 Inhalationen zu 100/6/25 Mikrogramm einer nicht auf dem Markt erhältlichen Formulierung mit dem Doppelten der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium) mit einer Einzeldosis der freien Kombination aus Beclometasondipropionat/Formoterol (4 Inhalationen zu 100/6 Mikrogramm) plus Glycopyrronium (4 Inhalationen zu 25 Mikrogramm) verglichen. Die Plasmaspitzenkonzentration und die systemische Exposition gegenüber dem aktiven Hauptmetaboliten von Beclometasondipropionat (Beclometason-17-monopropionat) und Formoterol waren nach der Gabe der Fix- oder der freien Kombination ähnlich. Bei Glycopyrronium war die Plasmaspitzenkonzentration nach Gabe der Fix- oder der freien Kombination ähnlich, während die systemische Exposition nach der Verabreichung von Trydonis geringfügig höher war als bei der freien Kombination. In dieser Studie wurden auch die möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Trydonis verglichen, indem die pharmakokinetischen Daten nach einer Einzeldosis der freien Kombination und nach einer Einzeldosis der Einzelwirkstoffe Beclometasondipropionat/Formoterol bzw. Glycopyrronium verglichen wurden. Es gab keine eindeutigen Belege für pharmakokinetische Wechselwirkungen, bei der freien Kombination waren jedoch die Spiegel von Formoterol und Glycopyrronium unmittelbar nach der Dosisgabe vorübergehend geringfügig höher als bei den Einzelwirkstoffen. Es ist zu beachten, dass der in den pharmakokinetischen Studien verwendete Einzelwirkstoff Glycopyrronium als Dosieraerosol formuliert war, welches nicht auf dem Markt erhältlich ist.

Die Dosisproportionalität der systemischen und der Lungenexposition gegenüber Beclometasondipropionat wurde in einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden mit nicht auf dem Markt erhältlichen BDP/FF/G-Zubereitungen geprüft, die das Zweifache der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium (angewendet als abgemessene Dosis) enthielten. Die Studie verglich Daten, die nach der Behandlung mit einer Einzeldosis (4 Inhalationen) BDP/FF/G 200/6/25 Mikrogramm oder einer Einzeldosis (4 Inhalationen) BDP/FF/G 100/6/25 Mikrogramm (beides nicht auf dem Markt erhältliche Zubereitungen, die das Zweifache der zugelassenen Stärke von Glycopyrronium enthielten) erfasst wurden. Die Behandlung mit BDP/FF/G 200/6/25 Mikrogramm führte zu einer doppelt so hohen systemischen und Lungenexposition gegenüber Beclometasondipropionat und seines wichtigsten aktiven Metaboliten (Beclometason-17-monopropionat) im Vergleich zu BDP/FF/G 100/6/25 Mikrogramm, was mit den unterschiedlichen Stärken der zwei Zubereitungen übereinstimmt. Die systemische und Lungenexposition gegenüber Glycopyrronium und Formoterol nach den zwei Behandlungen war vergleichbar, obwohl eine hohe Variabilität für die C_{max} von Glycopyrroniumbromid beobachtet wurde.

Ein Vergleich verschiedener Studien zeigte, dass die Pharmakokinetik von Beclometason-17-monopropionat, Formoterol und Glycopyrronium bei COPD-Patienten und bei gesunden Probanden ähnlich ist.

Auswirkung eines Spacers
Bei COPD-Patienten erhöhte die Anwendung von Trydonis mit einem AeroChamber-Plus-Spacer die Lungendeposition von Beclometason-17-monopropionat, Formoterol und Glycopyrronium (Plasmaspitzenkonzentration um 15 %, 58 % bzw. 60 % erhöht). Die systemische Gesamtexposition (bestimmt als AUC_{0-t}) war geringfügig erniedrigt für Beclometason-17-monopropionat (um 37 %) und Formoterol (um 24 %), während sie für Glycopyrronium um 45 % erhöht war. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung
Die systemische Exposition (AUC_{0-t}) gegenüber Beclometasondipropionat, dessen Metaboliten Beclometason-17-monopropionat und gegenüber Formoterol wurde durch eine leichte bis schwere Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst. Die systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium war bei Probanden mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m^2) war die systemische Gesamtexposition jedoch um das bis zu 2,5-Fache erhöht, da die mit dem Harn ausgeschiedene Menge signifikant verringert war (ungefähr 90%ige Abnahme der renalen Clearance von Glycopyrronium). Mithilfe eines pharmakokinetischen Modells durchgeführte Simulationen zeigten, dass die Exposition gegenüber den Wirkstoffen von Trydonis auch bei Extremwerten der Kovariablen (Körpergewicht unter 40 kg und gleichzeitige glomeruläre Filtrationsrate unter 27 ml/min/1,73 m^2) in einem Bereich von ungefähr dem 2,5-Fachen der Exposition bei einem typischen Patienten mit Medianwerten der Kovariablen verbleibt.

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität für den Glukokortikoid-Rezeptor, welche über Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert wird. Dieser hat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung als die Ausgangssubstanz Beclometasondipropionat.

Resorption, Verteilung und Biotransformation
Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lunge resorbiert. Vor der Resorption erfolgt eine weitgehende Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat mittels Esterasen, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 %) und der gastrointestinalen Resorption der geschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von geschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar, allerdings führt die präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat dazu, dass 41 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten resorbiert werden. Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zur steigenden inhalierten Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation

beträgt etwa 2 % der nominalen Dosis für unverändertes Beclometasondipropionat bzw. 62 % für Beclometason-17-monopropionat. Nach intravenöser Gabe ist die Deposition von Beclometasondipropionat und dessen aktivem Metaboliten durch eine hohe Plasma-Clearance (150 l/h und 120 l/h) mit einem geringen Verteilungsvolumen im *Steady State* für Beclometasondipropionat (20 l) und einer größeren Gewebeverteilung für seinen aktiven Metaboliten (424 l) charakterisiert. Die Plasmaproteinbindung liegt in einem mittleren Bereich.

Elimination
Beclometasondipropionat wird hauptsächlich mit den Fäzes, überwiegend als polare Metaboliten, ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Beclometasondipropionat und seinen Metaboliten ist vernachlässigbar. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen 0,5 Stunden für Beclometasondipropionat und 2,7 Stunden für Beclometason-17-monopropionat.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat allerdings sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, der Lunge und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-monopropionat, Beclometason-17-monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat verändert.

Formoterol

Resorption und Verteilung
Nach Inhalation wird Formoterol sowohl aus der Lunge als auch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Gabe mithilfe eines Dosieraerosols *(metered dose inhaler, MDI)* geschluckt wird, beträgt zwischen 60 % und 90 %. Mindestens 65 % des geschluckten Anteils werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen des unveränderten Wirkstoffs liegen innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe vor. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61-64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind. Eine Sättigung der Bindung trat innerhalb des Konzentrationsbereichs, der mit therapeutischen Dosen erreicht wird, nicht auf. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2-3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 Mikrogramm Formoterol zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

Biotransformation
Formoterol wird umfangreich abgebaut und überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Konjugation an der phenolischen 2'-Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind an der O-Demethylierung von Formoterol beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. Bei therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterol die CYP450-Enzyme nicht.

Elimination
Die kumulative Ausscheidung von Formoterol im Urin nahm nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator im Dosisbereich von 12-96 Mikrogramm linear zu. Durchschnittlich wurden 8 % der Dosis unverändert und insgesamt 25 % der Formoteroldosis ausgeschieden. Berechnet anhand der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bestimmt. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere machten etwa 40 % bzw. 60 % des unverändert mit dem Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb über den untersuchten Dosisbereich konstant. Nach Mehrfachgabe gab es keinen Hinweis auf eine relative Kumulation des einen Enantiomers im Verhältnis zum anderen Enantiomer. Nach oraler Gabe (40 bis 80 Mikrogramm) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderter Wirkstoff gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden. Insgesamt 67 % einer oralen Dosis von Formoterol werden mit dem Urin

(hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Formoterol bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Formoterol jedoch vorrangig über die Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Glycopyrronium

Resorption und Verteilung
Glycopyrronium ist eine quartäre Ammoniumverbindung, weshalb der Transport über biologische Membranen eingeschränkt ist. Dies führt zu einer langsamen, variablen und unvollständigen gastrointestinalen Resorption. Nach Inhalation von Glycopyrronium betrug die Bioverfügbarkeit in der Lunge 10,5 % (bei Einnahme von Aktivkohle), während die absolute Bioverfügbarkeit 12,8 % betrug (ohne Einnahme von Aktivkohle). Dies bestätigt die eingeschränkte gastrointestinale Resorption und deutet darauf hin, dass über 80 % der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium aus der Resorption in der Lunge stammt. Nach wiederholter Inhalation von täglich zwei Dosen zwischen 12,5 und 50 Mikrogramm mittels Dosieraerosol bei COPD-Patienten zeigte Glycopyrronium eine lineare Pharmakokinetik mit geringer systemischer Akkumulation im *Steady State* (medianes Akkumulationsverhältnis 2,2-2,5).
Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) von inhaliertem Glycopyrronium war im Vergleich zu einer intravenösen Infusion erhöht (6.420 l versus 323 l), was auf die langsamere Elimination nach Inhalation zurückzuführen ist.

Biotransformation
Das Stoffwechselmuster von Glycopyrronium *in vitro* (Lebermikrosomen und Hepatozyten von Menschen, Hunden, Ratten, Mäusen und Kaninchen) war zwischen den verschiedenen Arten ähnlich und die Hauptstoffwechselreaktion war die Hydroxylierung des Phenyl- oder Cyclopentylrings. CYP2D6 ist das einzige Enzym, das am Stoffwechsel von Glycopyrronium beteiligt ist.

Elimination
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium bei gesunden Probanden betrug nach intravenöser Injektion ungefähr 6 Stunden, während sie nach Inhalation bei COPD-Patienten im *Steady State* von 5 bis 12 Stunden reichte. Nach einer einzelnen intravenösen Injektion von Glycopyrronium wurden 40 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Bei COPD-Patienten, die wiederholt zweimal tägliche Inhalationen von Glycopyrronium erhielten, betrug der Anteil der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis im *Steady State* 13,0 % bis 14,5 %. Die mittlere renale Clearance war über den getesteten Dosisbereich und nach einmaliger und wiederholter Inhalation ähnlich (Bereich: 281-396 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

In einer Inhalationsstudie mit telemetrisch überwachten Hunden war das kardiovaskuläre System ein wesentliches Zielsystem für die akuten Auswirkungen von Trydonis (Anstieg der Herzfrequenz, Abfall des Blutdrucks, EKG-Veränderungen unter höheren Dosen), die wahrscheinlich überwiegend auf die Beta-2-adrenerge Aktivität von Formoterol und die anti-muskarinische Aktivität von Glycopyrronium zurückzuführen waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf überadditive Wirkungen der Dreifachkombination im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit wiederholter Inhalation von Trydonis an Ratten und Hunden von bis zu 13 Wochen Dauer bestanden die hauptsächlich beobachteten Veränderungen in Auswirkungen auf das Immunsystem (vermutlich aufgrund systemischer Kortikosteroidwirkungen von Beclometasondipropionat und seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat) und auf das kardiovaskuläre System (vermutlich in Zusammenhang mit der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium). Das toxikologische Profil der Dreifachkombination entsprach dem der Einzelwirkstoffe und ging weder mit einer relevanten Zunahme der Toxizität noch mit unerwarteten Befunden einher.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Beclometasondipropionat/Beclometason-17-monopropionat wurden für reproduktionstoxische Wirkungen bei Ratten wie z. B. Beeinträchtigung von Empfängnisrate, Fertilitätsindex und Parametern der frühen Embryonalentwicklung (Implantationsverlust), verzögerte Knochenbildung und vermehrtes Auftreten von viszeralen Abweichungen verantwortlich gemacht. Tokolytische und anti-muskarinische Wirkungen wurden dagegen der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium zugeschrieben, welche bei trächtigen Ratten Auswirkungen auf die Spätphase der Trächtigkeit und/oder die frühe Laktationsphase mit anschließendem Verlust der Jungtiere hatten.

Genotoxizität

Die Genotoxizität von Trydonis wurde nicht untersucht, jedoch haben die Einzelwirkstoffe in den herkömmlichen Testsystemen keine genotoxische Aktivität gezeigt.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Trydonis durchgeführt. In einer 104-wöchigen Inhalationsstudie zum kanzerogenen Potential an Ratten und einer 26-wöchigen Studie zum kanzerogenen Potential bei oraler Applikation bei transgenen Tg-rasH2-Mäusen zeigte Glycopyrroniumbromid kein kanzerogenes Potential. Veröffentlichte Daten zu Langzeitstudien mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat an Ratten ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Salzsäure
Norfluran (Treibmittel)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Druckbehältnis mit 60 Hüben

21 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 2 Monate bei 25°C nachgewiesen.

Nach Abgabe kann das Arzneimittel für maximal 2 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25°C gelagert werden.

Druckbehältnis mit 120 (aus einer Einzel- oder Mehrfachpackung) und 180 Hüben

22 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 4 Monate bei 25°C nachgewiesen. Nach Abgabe kann das Arzneimittel für maximal 4 Monate bei einer Temperatur von bis zu 25°C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.
Druckbehältnis nicht durchbohren.

Vor Abgabe

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Druckbehältnis (aus beschichtetem Aluminium) mit Dosierventil. Das Druckbehältnis befindet sich in einem Inhalator aus Polypropylen, der mit einem Mundstück und einem Dosiszähler (bei Druckbehältnissen mit 60 Hüben oder 120 Hüben) oder einer Dosisanzeige (bei Druckbehältnissen mit 180 Hüben) sowie einer Schutzkappe aus Polypropylen für das Mundstück ausgestattet ist.

Packungsgrößen:
Packung mit 1 Behältnis mit entweder 60, 120 oder 180 Hüben.
Mehrfachpackung mit 240 Hüben (2 Behältnisse mit jeweils 120 Hüben).
Mehrfachpackung mit 360 Hüben (3 Behältnisse mit jeweils 120 Hüben).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für Apotheker:

Datum der Abgabe an den Patienten auf der Packung vermerken.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1274/001
EU/1/18/1274/002
EU/1/18/1274/003
EU/1/18/1274/004
EU/1/18/1274/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 88 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 88 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) (beclometasone dipropionate), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Jede abgemessene Dosis enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.) (beclometasone dipropionate), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) (formoterol fumarate dihydrate) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Inhalation enthält 9,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Inhalation

Weißes oder weißliches Pulver in einem weißen Inhalator (NEXThaler).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamenBeta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.
Die maximale Dosis beträgt zwei Inhalationen zweimal täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 50 bis < 80 ml/min/1,73 m^2) bis mittelschwerer (GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung kann Trydonis in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2) sollte, insbesondere wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, die Anwendung nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von Trydonis bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als vorliegende Child-Pugh-Klasse C) vor. Das Arzneimittel ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Trydonis bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

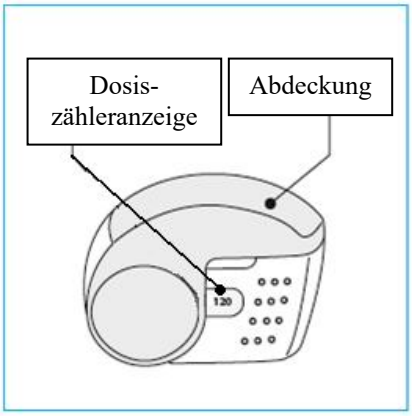
Zur Inhalation.

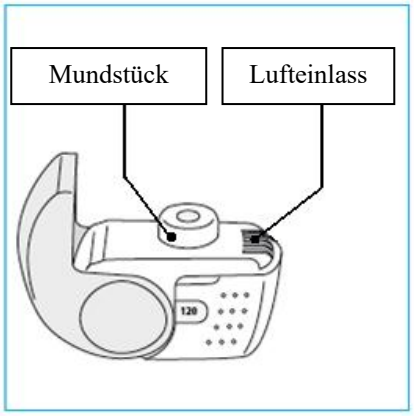
Der Inhalator ist atemzuggesteuert. Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels sicherzustellen, sollte ein Arzt oder sonstiges medizinisches Fachpersonal dem Patienten zeigen, wie der Inhalator richtig angewendet wird, und auch regelmäßig die richtige Inhalationstechnik des Patienten überprüfen (siehe *„Hinweise zur Anwendung“* weiter unten).

Der Patient sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die Anwendungshinweise, wie in der Packungsbeilage beschrieben, zu befolgen.

Nach jeder Inhalation soll der Patient mit Wasser den Mund ausspülen oder gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne putzen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Anwendung



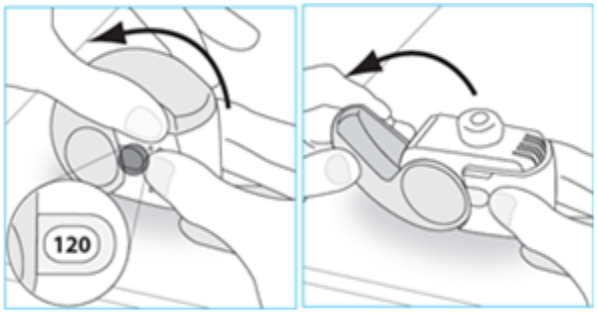


Bei Anwendung eines neuen Inhalators ist der Patient über Folgendes zu informieren
- Falls der Schutzbeutel nicht verschlossen oder falls er beschädigt ist oder wenn der Inhalator zerbrochen oder beschädigt aussieht, soll der Patient den Inhalator zu dem Apotheker zurückbringen, bei dem er ihn erhalten hat, und sich einen neuen Inhalator geben lassen.
- Der Patient soll das Datum des Öffnens des Schutzbeutels auf dem Etikett notieren, das sich auf dem Umkarton befindet.

- Die Dosiszähleranzeige muss „120“ anzeigen. Falls die angezeigte Zahl kleiner als „120“ ist, soll der Patient den Inhalator zu dem Apotheker zurückbringen, bei dem er ihn erhalten hat, und sich einen neuen Inhalator geben lassen.

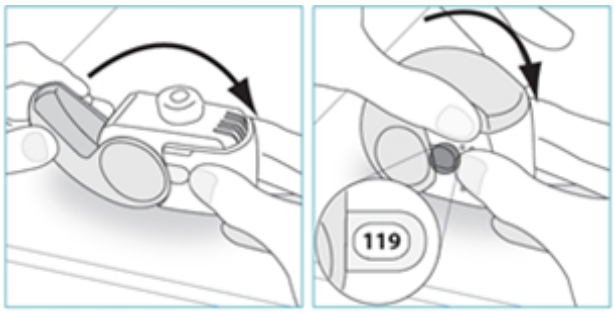
Anwendung des Inhalators
Während der Inhalation aus dem Inhalator soll der Patient aufrecht stehen oder sitzen. Folgende Schritte sind zu befolgen.

1. Der Patient soll den Inhalator senkrecht halten, die Anzahl der Dosen prüfen (Zahlen zwischen „1“ und „120“ zeigen an, dass noch Dosen vorhanden sind) und die Abdeckung vollständig öffnen.



2. Der Patient soll langsam und so tief wie es für ihn angenehm ist ausatmen, um die Lunge zu leeren.
3. Der Patient soll seine Lippen um das Mundstück schließen, ohne den Lufteinlass zu verdecken oder durch den Lufteinlass zu inhalieren.
4. Der Patient soll kräftig und tief durch den Mund einatmen. Wenn er die Dosis erhält, wird der Patient möglicherweise einen Geschmack wahrnehmen und/oder ein Klicken hören bzw. spüren.

5. Anschließend soll der Patient den Inhalator vom Mund nehmen, den Atem solange wie möglich anhalten (5–10 Sekunden) und dann langsam ausatmen. Der Patient soll nicht in den Inhalator hinein ausatmen.
6. Nach der Anwendung soll der Patient den Inhalator wieder senkrecht halten, die Abdeckung vollständig schließen und den Dosiszähler überprüfen, um sicherzugehen, dass dieser um eins heruntergezählt hat.



7. Falls eine weitere Dosis angewendet werden muss, sind die Schritte 1-6 zu wiederholen.

HINWEIS: Wenn die Abdeckung geschlossen wird, der Patient aber nicht durch den Inhalator inhaliert hat, geht die Anzahl der Inhalationen in der Anzeige auf dem Gehäuse nicht zurück. Der Patient ist anzuweisen, die Abdeckung des Inhalators nur bei Bedarf zu öffnen. Falls der Patient den Inhalator geöffnet, aber nicht inhaliert hat, und die Abdeckung wieder geschlossen wird, wird die Dosis zurück in das Pulverreservoir im Inneren des Inhalators geleitet. Die nächste Dosis kann sicher inhaliert werden.

Reinigung
Normalerweise ist es nicht nötig, den Inhalator regelmäßig zu reinigen. Nach der Anwendung kann der Patient den Inhalator mit einem trockenen Tuch/Kosmetiktuch reinigen, jedoch nicht mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht zur Akuttherapie

Dieses Arzneimittel ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder bei einer akuten Verschlimmerung der Erkrankung (d. h. als Notfallmedikation).

Überempfindlichkeit

Nach der Anwendung ist von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet worden. Bei Anzeichen auf eine allergische Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), Urtikaria oder Hautausschlag muss die Behandlung unverzüglich beendet und eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Paradoxer Bronchospasmus

Es kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten, der mit stärkerem Giemen und Atemnot unmittelbar nach der Anwendung verbunden ist. Dieser sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. Die Behandlung sollte umgehend beendet, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung der Erkrankung

Es wird empfohlen, die Behandlung nicht abrupt zu beenden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin, was ein Überdenken der Therapie erforderlich macht. Eine plötzliche oder zunehmende Verschlechterung der Symptome ist potenziell lebensbedrohlich und der Patient sollte dringend ärztlich untersucht werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Aufgrund der Anwesenheit eines langwirksamen Beta-2-Agonisten und eines langwirksamen Muskarin-Antagonisten sollte Trydonis bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag einschließlich Vorhofflimmern), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische

Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma.
Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern bzw. > 470 Millisekunden bei Frauen), die angeboren oder durch Arzneimittel hervorgerufen worden sein kann. Patienten, bei denen die beschriebenen kardiovaskulären Erkrankungen diagnostiziert wurden, waren von klinischen Studien mit Trydonis ausgeschlossen.

Bei einer Narkose mit halogenierten Anästhetika ist aufgrund des Risikos von Herzrhythmusstörungen darauf zu achten, dass Trydonis mindestens 12 Stunden vor Narkosebeginn nicht mehr angewendet wird.

Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom oder unbehandelter Hypokaliämie.

Pneumonie bei COPD-Patienten

Eine Zunahme der Inzidenz von Pneumonien, einschließlich Pneumonien, die eine Krankenhauseinweisung erfordern, wurde bei COPD-Patienten beobachtet, die inhalative Kortikosteroide erhalten. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein erhöhtes Risiko für Pneumonien mit einer erhöhten Steroid-Dosierung einhergeht. Dies konnte jedoch nicht eindeutig in allen Studien gezeigt werden.

Es gibt keinen eindeutigen klinischen Nachweis für Unterschiede im Ausmaß des Pneumonierisikos innerhalb der Klasse der inhalativen Kortikosteroide.

Ärzte sollten bei COPD-Patienten auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie achten, da sich die klinischen Merkmale einer solchen Entzündung mit den Symptomen von COPD-Exazerbationen überschneiden.

Risikofaktoren für eine Pneumonie bei COPD-Patienten umfassen derzeitiges Rauchen, höheres Alter, niedrigen Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

Systemische Kortikosteroid-Wirkungen

Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, besonders wenn das Arzneimittel in hohen Dosen über einen längeren Zeitraum verordnet wird. Die Tagesdosis Trydonis entspricht einer mittelhohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids; zudem treten diese Wirkungen viel weniger wahrscheinlich auf als mit oralen Kortikosteroiden. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression (vor allem bei Kindern). Es ist deshalb wichtig, dass der Patient regelmäßig kontrolliert wird.

Trydonis sollte bei Patienten mit aktiver oder nicht aktiver Lungentuberkulose und bei Patienten mit Mykosen und viralen Infektionen der Atemwege mit Vorsicht angewendet werden.

Hypokaliämie

Durch eine Therapie mit einem Beta-2-Agonisten kann eine potenziell schwerwiegende Hypokaliämie hervorgerufen werden. Dies kann zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit schwerer Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wirkung durch Hypoxie verstärkt werden kann. Eine Hypokaliämie kann auch durch eine Begleitbehandlung mit anderen Arzneimitteln verstärkt werden, die ebenfalls eine Hypokaliämie auslösen können, wie z. B. Xanthinderivate, Steroide und Diuretika (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist auch geboten, wenn mehrere Bronchodilatatoren als Bedarfstherapie angewendet werden. Bei betroffenen Patienten wird eine Überwachung der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Hyperglykämie

Die Inhalation von Formoterol kann zu einer Erhöhung des Blutglukosespiegels führen. Daher ist bei Patienten mit Diabetes während der Behandlung der Blutglukosespiegel gemäß den geltenden Leitlinien zu überwachen.

Anticholinerge Wirkung

Glycopyrronium ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie oder Harnverhalt mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome eines akuten Engwinkelglaukoms aufgeklärt und angewiesen werden, die Behandlung zu beenden und sofort ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eines dieser Anzeichen oder Symptome bei sich bemerken.
Zudem wird die langfristige gemeinsame Anwendung mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln angesichts der anticholinergen Wirkung von Glycopyrronium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz, vor allem wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, sollte Trydonis nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte Trydonis nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind auf das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zu überwachen.

Prävention von Infektionen des Mund- und Rachenraums

Um das Risiko einer Candida-Infektion des Mund- und Rachenraums zu vermindern, sollten die Patienten angewiesen werden, nach jeder Inhalation mit Wasser den Mund auszuspülen oder zu gurgeln, ohne es zu schlucken, oder sich die Zähne zu putzen.

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.
Lactose enthält geringe Mengen Milcheiweiß, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Die Auswirkungen der Hemmung des organischen Kationentransports (mit Cimetidin als Hemmer der Transporter OCT2 und MATE1) in den Nieren auf die Verteilung von inhaliertem Glycopyrronium zeigte einen begrenzten Anstieg der systemischen Gesamtexposition (AUC_{0-t}) um 16 % und eine geringfügige Abnahme der renalen Clearance um 20 %, die auf die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin zurückzuführen waren.

Beclometason ist weniger abhängig vom CYP3A-Metabolismus als einige andere Kortikosteroide, und Wechselwirkungen sind im Allgemeinen unwahrscheinlich. Allerdings kann die Möglichkeit systemischer Wirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Cobicistat) nicht ausgeschlossen werden, weshalb bei der Anwendung solcher Arzneimittel Vorsicht geboten ist und eine entsprechende Überwachung empfohlen wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In Bezug auf Formoterol
Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen Beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Sympathomimetika beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z.B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen.

Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.

Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

In Bezug auf Glycopyrronium
Die langfristige gemeinsame Anwendung von Trydonis mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Trydonis bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Glukokortikoide die frühe Schwangerschaft beeinflussen, während Beta-2-Sympathomimetika wie Formoterol tokolytische Wirkungen haben. Daher soll aus Vorsichtsgründen eine Anwendung von Trydonis während der Schwangerschaft und während der Geburt vermieden werden.

Trydonis soll nur dann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt. Säuglinge und Neugeborene von Müttern, die erhebliche Mengen erhalten, sind auf eine Nebennierensuppression zu überwachen.

Stillzeit

Es liegen keine relevanten klinischen Daten zur Anwendung von Trydonis beim Menschen während der Stillzeit vor.

Glukokortikoide werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist zu erwarten, dass Beclometasondipropionat und seine Metaboliten ebenfalls in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Formoterol oder Glycopyrronium (einschließlich ihrer Metaboliten) in die Muttermilch übergehen, sie wurden jedoch in der Milch von säugenden Tieren nachgewiesen. Anticholinergika wie Glycopyrronium können die Laktation möglicherweise unterdrücken.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trydonis verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trydonis zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien mit Trydonis zur Sicherheit hinsichtlich der Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien haben eine Beeinträchtigung der Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trydonis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer 4-wöchigen Studie waren die Sicherheitsprofile von Trydonis Pulver zur Inhalation vergleichbar mit denen von Trydonis Druckgasinhalation, Lösung.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit COPD oder Asthma unter Trydonis Druckgasinhalation, Lösung sind Dysphonie (0,3 % bzw. 1,5 %) und orale Candidose (0,8 % bzw. 0,3 %), die üblicherweise unter inhalativen Kortikosteroiden auftreten können; Muskelkrämpfe (0,4 % bzw. 0,2 %), die auf den enthaltenen langwirksamen Beta-2-Agonisten zurückgeführt werden können; und Mundtrockenheit (0,4 % bzw. 0,5 %), eine typische Wirkung von Anticholinergika. Unter Trydonis Pulver zur Inhalation wurde in vergleichbarer Häufigkeit bei 2 Patienten (0,6 %) über Mundtrockenheit berichtet.
Bei asthmatischen Patienten neigen die Nebenwirkungen dazu, in den ersten 3 Monaten nach Einleitung der Therapie gehäuft aufzutreten und bei längerer Anwendung (nach 6 Monaten Behandlung) abzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Beclometasondipropionat/Formoterol/Glycopyrronium, die im Rahmen von klinischen Studien und Post-Marketing-Beobachtungen aufgetreten sind, sowie Nebenwirkungen, die für die auf dem Markt erhältlichen Einzelkomponenten bekannt sind, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet.
Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse gemäß MedDRA	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie (bei COPD-Patienten), Pharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinfektion[1], Nasopharyngitis[1]	Häufig
	Grippe[1], orale Pilzinfektion, Candidose des Oropharynx, Candidose des Ösophagus, Pilzinfektion des (Mund-)Rachenraumes, Sinusitis[1], Rhinitis[1], Gastroenteritis[1], vulvovaginale Candidose[1]	Gelegentlich
	(Pilz-)Infektion der unteren Atemwege	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Granulozytopenie[1]	Gelegentlich
	Thrombozytopenie[1]	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Dermatitis[1]	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Erythem und Ödem von Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx	Selten
Endokrine Erkrankungen	Nebennierensuppression[1]	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie, Hyperglykämie	Gelegentlich
	Verminderter Appetit	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe[1]	Gelegentlich
	Psychomotorische Hyperaktivität[1], Schlafstörungen[1], Angstzustände, Depression[1], Aggression[1], Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)[1]	Häufigkeit nicht bekannt
	Schlaflosigkeit	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
	Tremor, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung[1], Hypoästhesie[1]	Gelegentlich
	Hypersomnie	Selten
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen[1] (siehe auch Abschnitt 4.4)	Häufigkeit nicht bekannt
	Glaukom[1], Katarakt[1]	Sehr selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Otosalpingitis[1]	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Tachykardie, Tachyarrhythmie[1], Palpitationen	Gelegentlich
	Angina pectoris (stabil[1] und instabil), Extrasystolen (ventrikulär[1] und supraventrikulär), Knotenrhythmus, Sinusbradykardie	Selten
Gefäßerkrankungen	Hyperämie[1], Hautrötung[1], Hypertonie	Gelegentlich
	Austritt von Blut	Selten

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Häufig
	Asthmakrise[1], Husten, Husten mit Auswurf[1], Rachenreizung, Epistaxis[1], Pharynxerythem	Gelegentlich
	Paradoxer Bronchospasmus[1], Exazerbation des Asthmas, Schmerzen im Oropharynx, Rachenentzündung, Halstrockenheit	Selten
	Dyspnoe[1]	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö[1], Mundtrockenheit, Dysphagie[1], Übelkeit, Dyspepsie[1], brennendes Gefühl auf den Lippen[1], Zahnkaries[1], (aphthöse) Stomatitis	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag[1], Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose[1]	Gelegentlich
	Angioödem[1]	Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerz in den Extremitäten[1], die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen[1]	Gelegentlich
	Wachstumsverzögerung[1]	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harnretention, Nephritis[1]	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung[1]	Gelegentlich
	Asthenie	Selten
	Peripheres Ödem[1]	Sehr selten
Untersuchungen	C-reaktives Protein erhöht[1], Thrombozytenzahl erhöht[1], freie Fettsäuren erhöht[1], Insulin im Blut erhöht[1], Ketonkörper im Blut erhöht[1], Kortisol erniedrigt[1]	Gelegentlich
	Blutdruck erhöht[1], Blutdruck erniedrigt[1]	Selten
	Knochendichte erniedrigt[1]	Sehr selten

[1] Nebenwirkungen, die bei mindestens einem der Einzelwirkstoffe in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ aufgeführt sind, aber bei der klinischen Entwicklung von Trydonis nicht beobachtet wurden.

Unter den beobachteten Nebenwirkungen sind die folgenden typischerweise verbunden mit:

Beclometasondipropionat
Pneumonie, orale Pilzinfektionen, Pilzinfektion der unteren Atemwege, Dysphonie, Rachenreizung, Hyperglykämie, psychiatrische Erkrankungen, Kortisol erniedrigt, verschwommenes Sehen.

Formoterol
Hypokaliämie, Hyperglykämie, Tremor, Palpitationen, Muskelkrämpfe, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt, Vorhofflimmern, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus.

Glycopyrronium
Glaukom, Vorhofflimmern, Tachykardie, Palpitationen, Mundtrockenheit, Zahnkaries, Dysurie, Harnretention, Harnwegsinfektion.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Trydonis kann die typischen Anzeichen und Symptome der pharmakologischen Wirkungen der Einzelwirkstoffe zeigen, darunter auch solche, die bei einer Überdosierung anderer Beta-2-Agonisten oder Anticholinergika auftreten und mit den bekannten Klasseneffekten inhalativer Kortikosteroide übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Überdosierung sind die Symptome des Patienten zu behandeln und gegebenenfalls eine geeignete Überwachung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sympathomimetika in Kombination mit Anticholinergika, einschl. Dreifachkombinationen mit Kortikosteroiden. ATC-Code: R03AL09.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Trydonis enthält Beclometasondipropionat, Formoterol und Glycopyrronium (BDP/FF/G) in einer Trockenpulverformulierung, die in einem extrafeinen Aerosol mit extrafeinen Partikeln und einer gemeinsamen Deposition der drei Einzelwirkstoffe resultiert. Die Aerosolpartikel von Trydonis sind im Durchschnitt viel kleiner als Partikel in Zubereitungen ohne extrafeine Partikelgröße. Im Fall von Beclometasondipropionat führt dies zu einer stärkeren Wirkung als bei Formulierungen, die keine extrafeine Partikelgrößenverteilung aufweisen (100 Mikrogramm Beclometasondipropionat der extrafeinen Formulierung von Trydonis entsprechen 250 Mikrogramm Beclometasondipropionat einer Formulierung ohne extrafeine Partikel).

Beclometasondipropionat
Beclometasondipropionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosen eine entzündungshemmende Glukokortikoidwirkung in der Lunge. Glukokortikoide werden häufig zur Unterdrückung der Entzündung bei chronischen entzündlichen Atemwegserkrankungen eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an Glukokortikoid-Rezeptoren im Zytoplasma, was zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die für antiinflammatorische Proteine kodieren.

Formoterol
Formoterol ist ein selektiver Beta-2-adrenerger Agonist, der bei Patienten mit reversibler Obstruktion der Atemwege eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur bewirkt. Die bronchodilatatorische Wirkung setzt rasch innerhalb von 1-3 Minuten nach Inhalation ein und hält nach Gabe einer Einzeldosis 12 Stunden lang an.

Glycopyrronium
Glycopyrronium ist ein hochaffiner, langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (Anticholinergikum), der als inhalative bronchialerweiternde Therapie eingesetzt wird. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht auf einer Blockade der bronchokonstriktiven Wirkung von Acetylcholin auf die Zellen der glatten Atemwegsmuskulatur und der daraus folgenden Weitung der Atemwege. Glycopyrroniumbromid ist ein Muskarinrezeptor-Antagonist mit hoher Affinität und zeigte eine 4-fach größere Selektivität für humane M3-Rezeptoren im Vergleich zum humanen M2-Rezeptor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Trydonis Pulver zur Inhalation
Das Entwicklungsprogramm von Trydonis Pulver zur Inhalation wurde mit BDP/FF/G 88/5/9 durchgeführt und umfasste eine 4-wöchige Nichtunterlegenheitsstudie. Bei der Studie TRI-D handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Double-Dummy-Studie mit einem 3-Wege-Crossover-Design. Es wurden drei je 4 Wochen dauernde

Behandlungsphasen mit BDP/FF/G Pulver zur Inhalation, BDP/FF/G Druckgasinhalation, Lösung, und einer Fixdosiskombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung, verglichen. Die teilnehmenden Patienten hatten eine stabile, mittelgradig bis schwere COPD. Sie erhielten jeweils zweimal täglich 2 Inhalationen und zwischen den Behandlungsphasen lag eine 2-wöchige Auswaschphase. Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung der FEV_1-AUC_{0-12h} gegenüber dem Ausgangswert (zeitlich normalisiert) und die Prä-Dosis FEV_1 (Trough-FEV_1) nach 24 Stunden an Tag 28.

Auswirkungen auf die Lungenfunktion
Es wurden 366 Patienten randomisiert. Für beide co-primären Endpunkte konnte die Nichtunterlegenheit von BDP/FF/G Pulver zur Inhalation gegenüber BDP/FF/G Druckgasinhalation, Lösung, nachgewiesen werden. Die Untergrenzen des Konfidenzintervalls für die bereinigten mittleren Differenzen liegen dabei oberhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von -50 ml: die bereinigten mittleren Differenzen (95%-KI) betrugen -20 ml (-35; -6) für die FEV_1-AUC_{0-12h} und 3 ml (-15; 20) für die Prä-Dosis FEV_1 (Trough-FEV_1) nach 24 Stunden an Tag 28.

Beide Darreichungsformen von BDP/FF/G führten zu einer signifikanten Verbesserung der FEV_1-AUC_{0-12h} im Vergleich zur Fixdosiskombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol Druckgasinhalation, Lösung: um 85 ml (95%-KI: 70; 99) für das Pulver zur Inhalation und um 105 ml (95%-KI: 90; 120) für die Druckgasinhalation, Lösung ($p < 0,001$ für beide).

Inspiratorischer Fluss
Es wurde eine unverblindete Placebostudie durchgeführt, um zu bestätigen, dass der durch den Inhalator erzielbare inspiratorische Fluss nicht durch Alter, Art der Erkrankung und Krankheitsschweregrad des Patienten beeinflusst wird und daher bei allen Patienten eine Aktivierung und Wirkstoffzufuhr aus dem Gerät erreicht werden kann. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten in jeder Alters- und Krankheitsgruppe, die in der Lage waren, den Inhalator zu aktivieren. An der Studie nahmen 89 Patienten im Alter von 5–84 Jahren teil, darunter auch Patienten mit mittelgradig schwerem und schwerem Asthma ($FEV_1 > 60$ % bzw. ≤ 60 % vom Soll) sowie Patienten mit mittelgradig schwerer und schwerer COPD ($FEV_1 \geq 50$ % bzw. < 50 % vom Soll). Unabhängig von Alter sowie Art und Schwere der Erkrankung waren alle Patienten in der Lage, einen für die Aktivierung des Inhalators ausreichenden inspiratorischen Fluss zu erzeugen. In einer weiteren unverblindeten Placebostudie konnten Patienten mit leichter bis schwerer COPD – unabhängig von ihren funktionellen Einschränkungen – den Inhalator effektiv aktivieren und anwenden.

Trydonis Druckgasinhalation, Lösung
Das Entwicklungsprogramm von Trydonis Druckgasinhalation, Lösung zur COPD wurde mit BDP/FF/G 87/5/9 durchgeführt und umfasste zwei 52-wöchige aktiv kontrollierte Studien. In der TRILOGY-Studie wurde BDP/FF/G verglichen mit einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (zwei Inhalationen zweimal täglich) (1.368 randomisierte Patienten). In der TRINITY-Studie wurde BDP/FF/G verglichen mit Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich). Zusätzlich wurden die Wirkungen verglichen mit einer freien Dreifachkombination, bestehend aus einer fixen Kombination Beclometasondipropionat und Formoterol 100/6 Mikrogramm (entsprechend einer abgegebenen Dosis von 84,6/5,0 Mikrogramm; zwei Inhalationen zweimal täglich) plus Tiotropium 18 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) (2.691 randomisierte Patienten). In der Studie TRIBUTE wurde BDP/FF/G mit einer Fixkombination aus Indacaterol/Glycopyrronium 85/43 Mikrogramm Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (eine Inhalation einmal täglich) verglichen (1.532 randomisierte Patienten).

Reduktion von COPD-Exazerbationen
BDP/FF/G verringerte die Häufigkeit mittelschwerer/schwerer Exazerbationen über 52 Wochen um 23 % im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol (Rate: 0,41 *versus* 0,53 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p = 0,005$), um 20 % im Vergleich zu Tiotropium (Rate: 0,46 *versus* 0,57 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p = 0,003$) und um 15 % im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium (Rate: 0,50 *versus* 0,59 Ereignisse pro Patient pro Jahr; $p = 0,043$). Beim Vergleich von BDP/FF/G mit der freien Dreifachkombination aus der

Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium wurden keine Unterschiede beobachtet (Rate mittelschwerer/schwerer Exazerbationen: 0,46 *versus* 0,45 Ereignisse pro Patient pro Jahr).

Auswirkungen auf die Lungenfunktion
Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol war die Prä-Dosis FEV_1 unter BDP/FF/G nach 28 Tagen um 71 ml, nach 26 Behandlungswochen um 81 ml und nach 52 Behandlungswochen um 63 ml verbessert. Im Vergleich zu Tiotropium war die Prä-Dosis FEV_1 unter BDP/FF/G nach 26 Behandlungswochen um 51 ml und nach 52 Behandlungswochen um 61 ml verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch signifikant ($p < 0,001$). Im Vergleich zu einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium war die durchschnittliche Prä-Dosis FEV_1 unter BDP/FF/G während der 52 Behandlungswochen um 22 ml ($p = 0,018$) verbessert. Vergleichbare Verbesserungen waren, wenngleich nicht statistisch signifikant, in den Wochen 26 und 52 zu sehen. Beim Vergleich von BDP/FF/G mit der freien Dreifachkombination aus einer Fixkombination Beclometasondipropionat und Formoterol plus Tiotropium wurden keine Unterschiede festgestellt (Unterschied bei der Prä-Dosis FEV_1 von 3 ml nach 52 Behandlungswochen).

Auswirkungen auf die Symptomatik
BDP/FF/G war einer Fixkombination aus Beclometasondipropionat und Formoterol, zu Tiotropium sowie einer Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (bestimmt als Gesamtscore im *Saint George Respiratory Questionnaire [SGRQ]*) statistisch signifikant überlegen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trydonis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in COPD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Trydonis – Fixe Kombination

Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat (und seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat), Formoterol und Glycopyrroniumbromid wurde im Rahmen einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Probanden untersucht. Es erfolgte ein Vergleich von Trydonis Pulver zur Inhalation mit der Druckgasinhalation, Lösung. Bei beiden Formulierungen wurden Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat und Glycopyrroniumbromid in einer Stärke von 100/6/12,5 µg/Inhalation angewendet (8 Inhalationen entsprechend einer Gesamtdosis von 800/48/100 µg). Um die Resorption der Wirkstoffe sowohl in der Lunge als auch im Gastrointestinaltrakt zu berücksichtigen, wurde die relative systemische Gesamtexposition ohne die Einnahme von Aktivkohle beurteilt. Zur Untersuchung der relativen Bioverfügbarkeit in der Lunge kam hingegen eine Einnahme von Aktivkohle zum Einsatz, um eine Wirkstoffresorption im Gastrointestinaltrakt auszuschließen.
Beclometasondipropionat wurde rasch resorbiert; sowohl für Trydonis Pulver zur Inhalation als auch für die Druckgasinhalation, Lösung, wurde die Plasmaspitzenkonzentration 10 min nach Dosisgabe erreicht. Die Anwendung des Pulvers zur Inhalation führte im Vergleich zur Druckgasinhalation, Lösung, zu einer höheren systemischen Gesamtexposition (1,2-fach für die C_{max} und 2,4-fach für die AUC_{0-t}) und Bioverfügbarkeit in der Lunge (1,3-fach für die C_{max} und 2,5-fach für die AUC_{0-t}). Es kam schnell zu einer Bildung von Beclometason-17-monopropionat; der Peak der Plasmakonzentration wurde etwa 15–30 min nach Verabreichung des Arzneimittels erreicht. Ein Vergleich der systemischen Gesamtexposition ergab für das Pulver zur Inhalation niedrigere Werte als bei der Druckgasinhalation, Lösung (-17 % für die C_{max} und -16 % für die AUC_{0-t}). Die Bioverfügbarkeit in der Lunge war hinsichtlich der AUC_{0-t} äquivalent, in Bezug auf die C_{max} jedoch etwas geringer (-13 %).

Formoterol wurde rasch resorbiert; für beide Formulierungen (Pulver zur Inhalation und Druckgasinhalation, Lösung) zeigte sich der Peak der Plasmakonzentration 10 min nach Dosisgabe. Die Anwendung des Pulvers zur Inhalation führte im Vergleich zur Druckgasinhalation, Lösung, zu einer höheren systemischen Gesamtexposition (1,6-fach für die C_{max} und 1,2-fach für die AUC_{0-t}) und Bioverfügbarkeit in der Lunge (1,8-fach für die C_{max} und 1,9-fach für die AUC_{0-t}).
Das pharmakokinetische Profil von Glycopyrroniumbromid war durch eine rasche Resorption gekennzeichnet; die Plasmaspitzenkonzentration wurde sowohl beim Pulver zur Inhalation als auch bei der Druckgasinhalation, Lösung, 10 min nach Dosisgabe erreicht. Die systemischen Gesamtexpositionen waren für beide Formulierungen äquivalent, bei einer Beurteilung in Hinblick auf die Maximalkonzentration war der Wert für das Pulver zur Inhalation gegenüber der Druckgasinhalation, Lösung, jedoch 2,2-mal höher. Die Bioverfügbarkeit in der Lunge war für das Pulver zur Inhalation höher: die C_{max} war um das 2,9-Fache und die AUC_{0-t} um das 1,2-Fache erhöht.

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung
Die systemische Exposition (AUC_{0-t}) gegenüber Beclometasondipropionat, dessen Metaboliten Beclometason-17-monopropionat und gegenüber Formoterol wurde durch eine leichte bis schwere Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst. Die systemische Exposition gegenüber Glycopyrronium war bei Probanden mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m^2) war die systemische Gesamtexposition jedoch um das bis zu 2,5-Fache erhöht, da die mit dem Harn ausgeschiedene Menge signifikant verringert war (ungefähr 90%ige Abnahme der renalen Clearance von Glycopyrronium). Mithilfe eines pharmakokinetischen Modells durchgeführte Simulationen zeigten, dass die Exposition gegenüber den Wirkstoffen von Trydonis auch bei Extremwerten der Kovariablen (Körpergewicht unter 40 kg und gleichzeitige glomeruläre Filtrationsrate unter 27 ml/min/1,73 m^2) in einem Bereich von ungefähr dem 2,5-Fachen der Exposition bei einem typischen Patienten mit Medianwerten der Kovariablen verbleibt.

Beclometasondipropionat

Beclometasondipropionat ist eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit schwacher Bindungsaffinität für den Glukokortikoid-Rezeptor, welche über Esterasen zum aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat hydrolysiert wird. Dieser hat eine stärkere topische entzündungshemmende Wirkung als die Ausgangssubstanz Beclometasondipropionat.

Resorption, Verteilung und Biotransformation
Inhaliertes Beclometasondipropionat wird rasch über die Lunge resorbiert. Vor der Resorption erfolgt eine weitgehende Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat mittels Esterasen, die in den meisten Geweben vorkommen. Die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten resultiert aus der Deposition in der Lunge (36 %) und der gastrointestinalen Resorption der geschluckten Dosis. Die Bioverfügbarkeit von geschlucktem Beclometasondipropionat ist vernachlässigbar, allerdings führt die präsystemische Umwandlung zu Beclometason-17-monopropionat dazu, dass 41 % der Dosis in Form des aktiven Metaboliten resorbiert werden. Die systemische Exposition zeigt einen ungefähr linearen Anstieg parallel zur steigenden inhalierten Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit nach Inhalation beträgt etwa 2 % der nominalen Dosis für unverändertes Beclometasondipropionat bzw. 62 % für Beclometason-17-monopropionat. Nach intravenöser Gabe ist die Deposition von Beclometasondipropionat und dessen aktivem Metaboliten durch eine hohe Plasma-Clearance (150 l/h und 120 l/h) mit einem geringen Verteilungsvolumen im *Steady State* für Beclometasondipropionat (20 l) und einer größeren Gewebeverteilung für seinen aktiven Metaboliten (424 l) charakterisiert. Die Plasmaproteinbindung liegt in einem mittleren Bereich.

Elimination
Beclometasondipropionat wird hauptsächlich mit den Fäzes, überwiegend als polare Metaboliten, ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von Beclometasondipropionat und seinen Metaboliten ist vernachlässigbar. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen 0,5 Stunden für Beclometasondipropionat und 2,7 Stunden für Beclometason-17-monopropionat.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Beclometasondipropionat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Beclometasondipropionat allerdings sehr rasch über Esterasen, die sich in der Darmflüssigkeit, dem Serum, der Lunge und der Leber befinden, zu den stärker polaren Produkten Beclometason-21-monopropionat, Beclometason-17-monopropionat und Beclometason abgebaut wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil von Beclometasondipropionat verändert.

Formoterol

Resorption und Verteilung
Nach Inhalation wird Formoterol sowohl aus der Lunge als auch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Der Anteil einer inhalierten Dosis, der nach Gabe mithilfe eines Dosieraerosols *(metered dose inhaler, MDI)* geschluckt wird, beträgt zwischen 60 % und 90 %. Mindestens 65 % des geschluckten Anteils werden aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen des unveränderten Wirkstoffs liegen innerhalb von einer halben bis einer Stunde nach oraler Gabe vor. Die Plasmaproteinbindung von Formoterol beträgt 61-64 %, wobei 34 % an Albumin gebunden sind. Eine Sättigung der Bindung trat innerhalb des Konzentrationsbereichs, der mit therapeutischen Dosen erreicht wird, nicht auf. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Verabreichung beträgt 2-3 Stunden. Nach Inhalation von 12 bis 96 Mikrogramm Formoterol zeigt die Resorption von Formoterol einen linearen Verlauf.

Biotransformation
Formoterol wird umfangreich abgebaut und überwiegend durch die direkte Konjugation an der phenolischen Hydroxylgruppe verstoffwechselt. Das Glukuronsäurekonjugat ist nicht aktiv. Der zweite Hauptabbauweg ist die O-Demethylierung mit nachfolgender Konjugation an der phenolischen 2'-Hydroxylgruppe. Die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP2C19 und CYP2C9 sind an der O-Demethylierung von Formoterol beteiligt. Die Leber scheint der Hauptabbauort zu sein. Bei therapeutisch relevanten Konzentrationen hemmt Formoterol die CYP450-Enzyme nicht.

Elimination
Die kumulative Ausscheidung von Formoterol im Urin nahm nach einmaliger Inhalation mit einem Trockenpulverinhalator im Dosisbereich von 12-96 Mikrogramm linear zu. Durchschnittlich wurden 8 % der Dosis unverändert und insgesamt 25 % der Formoteroldosis ausgeschieden. Berechnet anhand der Plasmakonzentrationen, die nach Inhalation einer Einzeldosis von 120 Mikrogramm bei 12 gesunden Probanden gemessen wurden, wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden bestimmt. Die (R,R)- und (S,S)-Enantiomere machten etwa 40 % bzw. 60 % des unverändert mit dem Urin ausgeschiedenen Wirkstoffs aus. Der relative Anteil der beiden Enantiomere blieb über den untersuchten Dosisbereich konstant. Nach Mehrfachgabe gab es keinen Hinweis auf eine relative Kumulation des einen Enantiomers im Verhältnis zum anderen Enantiomer. Nach oraler Gabe (40 bis 80 Mikrogramm) wurden bei gesunden Probanden 6 % bis 10 % der Dosis im Urin als unveränderter Wirkstoff gefunden. Bis zu 8 % der Dosis wurde als Glukuronid wiedergefunden. Insgesamt 67 % einer oralen Dosis von Formoterol werden mit dem Urin (hauptsächlich als Metaboliten) ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Die renale Clearance von Formoterol beträgt 150 ml/min.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Formoterol bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Da Formoterol jedoch vorrangig über die Leber verstoffwechselt wird, ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition zu erwarten.

Glycopyrronium

Resorption und Verteilung
Glycopyrronium ist eine quartäre Ammoniumverbindung, weshalb der Transport über biologische Membranen eingeschränkt ist. Dies führt zu einer langsamen, variablen und unvollständigen gastrointestinalen Resorption. Nach Inhalation von Glycopyrronium betrug die Bioverfügbarkeit in der Lunge 10,5 % (bei Einnahme von Aktivkohle), während die absolute Bioverfügbarkeit 12,8 % betrug (ohne Einnahme von Aktivkohle). Dies bestätigt die eingeschränkte gastrointestinale Resorption und deutet darauf hin, dass über 80 % der systemischen Exposition gegenüber Glycopyrronium aus der Resorption in der Lunge stammt. Nach wiederholter Inhalation von täglich zwei Dosen zwischen 12,5 und 50 Mikrogramm mittels Dosieraerosol bei COPD-Patienten zeigte Glycopyrronium eine lineare Pharmakokinetik mit geringer systemischer Akkumulation im *Steady State* (medianes Akkumulationsverhältnis 2,2-2,5).
Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_z) von inhaliertem Glycopyrronium war im Vergleich zu einer intravenösen Infusion erhöht (6.420 l versus 323 l), was auf die langsamere Elimination nach Inhalation zurückzuführen ist.

Biotransformation
Das Stoffwechselmuster von Glycopyrronium *in vitro* (Lebermikrosomen und Hepatozyten von Menschen, Hunden, Ratten, Mäusen und Kaninchen) war zwischen den verschiedenen Arten ähnlich und die Hauptstoffwechselreaktion war die Hydroxylierung des Phenyl- oder Cyclopentylrings. CYP2D6 ist das einzige Enzym, das am Stoffwechsel von Glycopyrronium beteiligt ist.

Elimination
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Glycopyrronium bei gesunden Probanden betrug nach intravenöser Injektion ungefähr 6 Stunden, während sie nach Inhalation bei COPD-Patienten im *Steady State* von 5 bis 12 Stunden reichte. Nach einer einzelnen intravenösen Injektion von Glycopyrronium wurden 40 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Bei COPD-Patienten, die wiederholt zweimal tägliche Inhalationen von Glycopyrronium erhielten, betrug der Anteil der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis im *Steady State* 13,0 % bis 14,5 %. Die mittlere renale Clearance war über den getesteten Dosisbereich und nach einmaliger und wiederholter Inhalation ähnlich (Bereich: 281-396 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie

In einer Inhalationsstudie mit telemetrisch überwachten Hunden war das kardiovaskuläre System ein wesentliches Zielsystem für die akuten Auswirkungen von Trydonis (Anstieg der Herzfrequenz, Abfall des Blutdrucks, EKG-Veränderungen unter höheren Dosen), die wahrscheinlich überwiegend auf die Beta-2-adrenerge Aktivität von Formoterol und die anti-muskarinische Aktivität von Glycopyrronium zurückzuführen waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf überadditive Wirkungen der Dreifachkombination im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien mit wiederholter Inhalation von Trydonis an Ratten und Hunden von bis zu 13 Wochen Dauer bestanden die hauptsächlich beobachteten Veränderungen in Auswirkungen auf das Immunsystem (vermutlich aufgrund systemischer Kortikosteroidwirkungen von Beclometasondipropionat und seinem aktiven Metaboliten Beclometason-17-monopropionat) und auf das kardiovaskuläre System (vermutlich in Zusammenhang mit der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium). Das toxikologische Profil der Dreifachkombination entsprach dem der Einzelwirkstoffe und ging weder mit einer relevanten Zunahme der Toxizität noch mit unerwarteten Befunden einher.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Beclometasondipropionat/Beclometason-17-monopropionat wurden für reproduktionstoxische Wirkungen bei Ratten wie z. B. Beeinträchtigung von Empfängnisrate, Fertilitätsindex und Parametern der frühen Embryonalentwicklung (Implantationsverlust), verzögerte Knochenbildung und vermehrtes Auftreten von viszeralen Abweichungen verantwortlich gemacht. Tokolytische und anti-muskarinische Wirkungen wurden dagegen der Beta-2-adrenergen Aktivität von Formoterol und der anti-muskarinischen Aktivität von Glycopyrronium zugeschrieben, welche bei trächtigen Ratten Auswirkungen auf die Spätphase der Trächtigkeit und/oder die frühe Laktationsphase mit anschließendem Verlust der Jungtiere hatten.

Genotoxizität

Die Genotoxizität von Trydonis wurde nicht untersucht, jedoch haben die Einzelwirkstoffe in den herkömmlichen Testsystemen keine genotoxische Aktivität gezeigt.

Kanzerogenes Potential

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potential von Trydonis durchgeführt. In einer 104-wöchigen Inhalationsstudie zum kanzerogenen Potential an Ratten und einer 26-wöchigen Studie zum kanzerogenen Potential bei oraler Applikation bei transgenen Tg-rasH2-Mäusen zeigte Glycopyrroniumbromid kein kanzerogenes Potential. Veröffentlichte Daten zu Langzeitstudien mit Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat an Ratten ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat (kann Milcheiweiß enthalten)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate.

Nach dem Öffnen des Schutzbeutels darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bei dem Inhalator handelt es sich um einen weißen Inhalator mit einer grauen Abdeckung für das Mundstück und einem Zähler für die Inhalationen. Der Inhalator besteht aus einem Gehäuse, dessen unterer Teil eine Anzeige für die verbliebenen Inhalationen enthält, und einer integrierten Abdeckung. Beim Öffnen der Abdeckung, die auch den Dosiszählmechanismus steuert, wird ein Mundstück sichtbar, über das das Arzneimittel inhaliert wird.
Der untere Gehäuseteil und das Mundstück bestehen aus Acrylnitril-Butadien-Styrol und die Abdeckung aus Polypropylen.
Der Inhalator befindet sich in einem verschweißten Schutzbeutel aus Polyamid/Aluminium/Polyethylen (PA/Al/PE) oder Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen (PET/Al/PE).

Packungsgrößen:
Packung mit 1 Inhalator mit 120 Inhalationen
Mehrfachpackung mit 240 Inhalationen (2 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen).
Mehrfachpackung mit 360 Inhalationen (3 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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
Frankreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 87/5/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Ethanol, Salzsäure, Treibmittel: Norfluran.
Enthält fluorierte Treibhausgase.
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Lösung.

1 Druckbehältnis mit **60 Hüben**.
1 Druckbehältnis mit **120 Hüben**.
1 Druckbehältnis mit **180 Hüben**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Druckbehältnis mit 60 Hüben:
Nach Abgabe:
Für maximal 2 Monate nicht über 25°C lagern.

Druckbehältnis mit 120 und 180 Hüben:
Nach Abgabe:
Für maximal 4 Monate nicht über 25°C lagern.

Abgabedatum

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.
Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.
Druckbehältnis nicht durchbohren.

Vor Abgabe:
Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trydonis 87/5/9 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 87/5/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Ethanol, Salzsäure, Treibmittel: Norfluran.
Enthält fluorierte Treibhausgase.
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Lösung.

Mehrfachpackung: **240 Hübe** (2 Druckbehältnisse mit je 120 Hüben).
Mehrfachpackung: **360 Hübe** (3 Druckbehältnisse mit je 120 Hüben).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Abgabe:
Für maximal 4 Monate nicht über 25°C lagern.

Abgabedatum

Datum der Abgabe auch auf den Einzelpackungen vermerken.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.
Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.
Druckbehältnis nicht durchbohren.

Vor Abgabe:
Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1274/004
EU/1/18/1274/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trydonis 87/5/9 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON DER ZWISCHENPACKUNG FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 87/5/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Ethanol, Salzsäure, Treibmittel: Norfluran.
Enthält fluorierte Treibhausgase.
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Druckgasinhalation, Lösung.

1 Druckbehältnis mit **120 Hüben**.

Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Abgabe:
Für maximal 4 Monate nicht über 25°C lagern.

Abgabedatum

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.
Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.
Druckbehältnis nicht durchbohren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1274/004
EU/1/18/1274/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trydonis 87/5/9 µg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ALUMINIUMBEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trydonis 87/5/9 Mikrogramm Druckgasinhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 Hübe
120 Hübe
180 Hübe

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

KUNSTSTOFFINHALATOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trydonis 87/5/9 µg

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 88/5/9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 88 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

1 NEXThaler-Inhalator mit **120 Inhalationen**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach dem Öffnen des Schutzbeutels darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren.

Für den Patienten: Notieren Sie das Datum, an dem Sie den Schutzbeutel erstmals geöffnet haben, und kleben Sie dieses Etikett auf die Unterseite des Inhalators.

[Platz für Klebeetikett mit folgendem Text:]
Trydonis 88/5/9 Öffnungsdatum Schutzbeutel: ../../..

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1274/006 (1 Inhalator mit 120 Inhalationen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trydonis 88/5/9 µg Pulver zur Inhalation

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNG (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 88/5/9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 88 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

Mehrfachpackung: **240 Inhalationen** (2 NEXThaler-Inhalatoren mit je 120 Inhalationen).
Mehrfachpackung**: 360 Inhalationen** (3 NEXThaler-Inhalatoren mit je 120 Inhalationen).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach dem Öffnen des Schutzbeutels darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1274/007 (2 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen)
EU/1/18/1274/008 (3 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trydonis 88/5/9 µg Pulver zur Inhalation

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON DER ZWISCHENPACKUNG FÜR DIE MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 88/5/9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede abgegebene Dosis enthält 88 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium.

Jede abgemessene Dosis enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

1 NEXThaler-Inhalator mit **120 Inhalationen**.

Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach dem Öffnen des Schutzbeutels darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren.

Für den Patienten: Notieren Sie das Datum, an dem Sie den Schutzbeutel erstmals geöffnet haben, und kleben Sie dieses Etikett auf die Unterseite des Inhalators.

[Platz für Klebeetikett mit folgendem Text:]
Trydonis 88/5/9 Öffnungsdatum Schutzbeutel: ../../..

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1274/007 (2 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen)
EU/1/18/1274/008 (3 Inhalatoren mit je 120 Inhalationen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trydonis 88/5/9 µg Pulver zur Inhalation

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

SCHUTZBEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trydonis 88/5/9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Inhalation

1 NEXThaler-Inhalator mit **120 Inhalationen**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach dem Öffnen des Schutzbeutels darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

INHALATOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Trydonis 88/5/9 µg Pulver zur Inhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium

Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

120 Inhalationen

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Trydonis 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium
beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trydonis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trydonis beachten?
3. Wie ist Trydonis anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trydonis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trydonis und wofür wird es angewendet?

Trydonis ist ein Arzneimittel, das Ihnen das Atmen erleichtert, und welches die folgenden drei Wirkstoffe enthält:
- Beclometasondipropionat,
- Formoterolfumarat-Dihydrat und
- Glycopyrronium.

Beclometasondipropionat gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Kortikosteroide bezeichnet werden und die Schwellungen und Reizungen in der Lunge vermindern.

Formoterol und Glycopyrronium sind so genannte langwirksame Bronchodilatatoren, die auf unterschiedliche Art und Weise eine Entspannung der Muskeln in den Atemwegen bewirken. Dadurch können sich die Atemwege weiten und dies ermöglicht Ihnen, leichter zu atmen.

Eine regelmäßige Behandlung mit diesen drei Wirkstoffen trägt dazu bei, Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Giemen und Husten bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu lindern und vorzubeugen. Mit Trydonis lassen sich Exazerbationen (Verschlimmerungen) von COPD-Symptomen vermindern. Die COPD ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, bei der die Atemwege verengt sind und die Lungenbläschen geschädigt werden, was zu Atemproblemen führt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trydonis beachten?

Trydonis darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat und/oder Glycopyrronium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Trydonis wird als Erhaltungstherapie für Ihre obstruktive Lungenerkrankung angewendet. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Atemnot oder Giemen anwenden.

Wenn Ihre Atmung sich verschlechtert

Wenn Sie direkt nach der Inhalation von Trydonis schlechter Luft bekommen oder pfeifende Atemgeräusche (Giemen) entwickeln, beenden Sie die Inhalation und wenden Sie unverzüglich Ihren schnellwirksamen Bedarfsinhalator an. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Er wird Ihre Symptome untersuchen und Ihnen gegebenenfalls eine andere Behandlung verordnen.
Siehe auch Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Wenn Ihre Lungenerkrankung sich verschlimmert

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder schwer zu kontrollieren sind (z. B. wenn Sie häufiger einen separaten Bedarfsinhalator benutzen), oder wenn Ihr separater Bedarfsinhalator Ihre Symptome nicht verbessert, müssen Sie sofort Ihren Arzt aufsuchen. Ihre Lungenerkrankung könnte sich verschlimmern und Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung verordnen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trydonis anwenden,

- wenn Sie Herzprobleme haben, etwa Angina pectoris (Herzschmerzen, Schmerzen in der Brust), kürzlich aufgetretener Herzinfarkt (Myokardinfarkt), Herzinsuffizienz, Verengung der Arterien im Herzen (koronare Herzkrankheit), Erkrankung der Herzklappen oder eine andere Auffälligkeit Ihres Herzens, oder wenn Sie eine Krankheit haben, die als hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bezeichnet wird (auch als HOCM bekannt, gekennzeichnet durch einen abnormen Herzmuskel).

- wenn Sie Herzrhythmusstörungen haben wie z. B. einen unregelmäßigen Herzschlag, einen schnellen Puls oder Herzklopfen, oder wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr EKG Abweichungen aufweist.

- wenn Sie an einer Verengung der Arterien (auch als Arteriosklerose bezeichnet), an hohem Blutdruck oder einem Aneurysma (abnorme Erweiterung der Blutgefäßwände) leiden.

- wenn Sie eine Schilddrüsenüberfunktion haben.

- wenn Sie niedrige Kaliumwerte im Blut (Hypokaliämie) haben. Die Kombination von Trydonis mit bestimmten anderen COPD-Arzneimitteln oder Arzneimitteln wie Diuretika (Arzneimittel zur Entwässerung des Körpers, um Herzkrankheiten oder Bluthochdruck zu behandeln) kann einen starken Abfall der Kaliumspiegel im Blut verursachen. Daher wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Kaliumspiegel in Ihrem Blut bestimmen.

- wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden.

- wenn Sie an Diabetes leiden. Hohe Dosen von Formoterol können Ihren Blutzuckerspiegel erhöhen. Daher sind möglicherweise zusätzliche Untersuchungen Ihrer Blutzuckerwerte erforderlich, wenn Sie dieses Arzneimittel zum ersten Mal anwenden bzw. danach von Zeit zu Zeit während der Behandlung.

- wenn Sie an einem Tumor der Nebennieren leiden (sogenanntes Phäochromozytom).

- wenn Sie eine Narkose erhalten sollen. In Abhängigkeit von der Art der Narkose kann es sein, dass Trydonis mindestens 12 Stunden vor der Narkose nicht mehr angewendet werden darf.

- wenn Sie wegen Tuberkulose (TB) behandelt werden oder wurden, oder an einer Infektion im Brustraum leiden.

- wenn Sie ein Problem mit den Augen haben, das als Engwinkelglaukom bezeichnet wird.

- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben.

- wenn Sie an einer Infektion im Mund- oder Rachenraum leiden.

Falls einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Trydonis beginnen.
Wenn Sie medizinische Probleme haben oder hatten, wenn Sie eine Allergie haben oder Sie nicht sicher sind, ob Sie Trydonis anwenden dürfen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie den Inhalator benutzen.

Wenn Sie Trydonis bereits anwenden

Wenn Sie Trydonis oder höhere Dosen anderer Kortikosteroide schon seit längerem inhalieren und Sie in eine Stresssituation geraten (z. B. bei einer Krankenhauseinweisung nach einem Unfall, nach einer schweren Verletzung oder bei einer bevorstehenden Operation), benötigen Sie eventuell mehr von diesem Arzneimittel. In diesem Fall wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Kortikosteroiddosis erhöhen und Ihnen diese in Form von Tabletten oder Injektionen verordnen, um dieser Stresssituation gerecht zu werden.
Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche
Wenden Sie Trydonis nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an.

Anwendung von Trydonis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für Arzneimittel, die Trydonis ähnlich sind und zur Behandlung Ihrer Lungenerkrankung eingesetzt werden.

Einige Arzneimittel können die Wirkungen von Trydonis verstärken und Ihr Arzt wird Sie möglicherweise sorgfältig überwachen, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen (einschließlich einiger Arzneimittel gegen HIV: Ritonavir, Cobicistat).

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Beta-Blockern (zur Behandlung bestimmter Herzprobleme wie Angina pectoris oder zur Senkung des Blutdrucks) an, außer wenn Ihr Arzt einen Beta-Blocker ausgewählt hat, der Ihre Atmung nicht beeinträchtigt. Beta-Blocker (auch Beta-Blocker in Form von Augentropfen) können die Wirkungen von Formoterol abschwächen oder vollständig aufheben. Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-2-agonistischen Arzneimitteln (Arzneimittel, die wie Formoterol wirken) die Wirkung von Formoterol verstärken.

Die Anwendung von Trydonis zusammen mit:

- Arzneimitteln zur Behandlung von
  - Herzrhythmusstörungen (Chinidin, Disopyramid, Procainamid),
  - allergischen Reaktionen (Antihistaminika),
  - Symptomen von Depressionen oder psychischen Störungen, wie Monoaminoxidase-Hemmern (z. B. Phenelzin und Isocarboxazid), trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin und Imipramin), Phenothiazinen,

  kann zu Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzaktivität) führen. Hierbei kann außerdem das Risiko für Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien) erhöht sein.

- Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (Levodopa), Arzneimitteln zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion (Levothyroxin), Arzneimitteln, die Oxytocin enthalten (das Kontraktionen der Gebärmutter verursacht), und Alkohol kann das Risiko von Nebenwirkungen von Formoterol auf das Herz erhöhen.

- Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) zur Behandlung von psychischen Störungen, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann einen Blutdruckanstieg hervorrufen.

- Arzneimitteln zur Behandlung von Herzkrankheiten (Digoxin) kann zu einem Abfall des Kaliumspiegels in Ihrem Blut führen und die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

- anderen Arzneimitteln zur Behandlung der COPD (Theophyllin, Aminophyllin oder Kortikosteroide) und Diuretika kann ebenfalls einen Abfall der Kaliumspiegel verursachen.

- einigen Narkosemitteln kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

- Disulfiram, einem Arzneimittel zur Behandlung von Alkoholproblemen, oder Metronidazol, einem Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen, kann Nebenwirkungen verursachen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen), da in Trydonis eine geringfügige Menge an Alkohol enthalten ist.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Während der Schwangerschaft dürfen Sie Trydonis nur anwenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat. Aufgrund der wehenhemmenden Wirkung von Formoterol sollte eine Anwendung von Trydonis während der Geburt möglichst vermieden werden.
Sie sollten Trydonis nicht während der Stillzeit anwenden. Sie und Ihr Arzt müssen eine Entscheidung treffen, ob Sie abstillen oder ob die Therapie mit Trydonis unterbrochen/abgesetzt werden sollte. Dabei sind die Vorteile des Stillens für Ihr Kind und der Nutzen der Therapie für Sie zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist unwahrscheinlich, dass Trydonis Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Trydonis enthält Ethanol
Trydonis enthält 8,856 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß, entsprechend 17,712 mg pro Dosis (zwei Sprühstöße). Die Menge in zwei Sprühstößen dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

3. Wie ist Trydonis anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Sprühstöße morgens und zwei Sprühstöße abends.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung des Arzneimittels nicht ausreicht, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie zuvor einen anderen Inhalator mit Beclometasondipropionat angewendet haben, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, da die effektive Dosis von Beclometasondipropionat in Trydonis zur Behandlung der COPD niedriger sein kann als bei einigen anderen Inhalatoren.

Art der Anwendung
Trydonis ist zur Inhalation bestimmt.
Inhalieren Sie dieses Arzneimittel durch den Mund, wodurch es direkt in Ihre Lunge gelangt.

Dieses Arzneimittel ist in einem Druckbehältnis abgefüllt, das sich in einem Kunststoffinhalator mit Mundstück befindet.

Trydonis gibt es in drei verschiedenen Behältnissgrößen:
- ein Behältnis mit 60 Sprühstößen (Hüben)
- ein Behältnis mit 120 Sprühstößen (Hüben)
- ein Behältnis mit 180 Sprühstößen (Hüben).

Wenn Ihnen ein Behältnis mit 60 Sprühstößen oder 120 Sprühstößen verordnet wurde
Auf der Rückseite des Inhalators befindet sich ein Dosiszähler, der Sie darüber informiert, wie viele Sprühstöße noch übrig sind. Jedes Mal, wenn Sie auf das Druckbehältnis drücken, wird ein Sprühstoß freigesetzt und der Dosiszähler zählt um 1 herunter. Achten Sie darauf, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass der Dosiszähler weiter zählt.

Wenn Ihnen ein Behältnis mit 180 Sprühstößen verordnet wurde
Auf der Rückseite des Inhalators befindet sich eine Dosisanzeige, die Sie darüber informiert, wie viele Sprühstöße noch übrig sind. Jedes Mal, wenn Sie auf das Druckbehältnis drücken, wird ein Sprühstoß freigesetzt und die Dosisanzeige dreht sich um ein kleines Stück weiter. Die Anzahl der verbleibenden Sprühstöße wird in 20er-Schritten heruntergezählt. Achten Sie darauf, den Inhalator nicht fallen zu lassen, da dies bewirken kann, dass die Dosisanzeige weiter zählt.

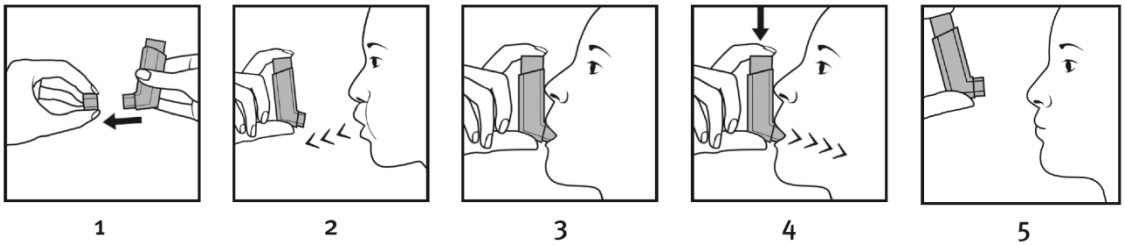
Überprüfen des Inhalators
Vor der ersten Anwendung des Inhalators sollten Sie den Inhalator überprüfen, um sicherzustellen, dass er einwandfrei funktioniert. Gehen Sie dabei wie folgt vor:
1. Prüfen Sie je nach Größe des verordneten Behältnisses, ob der Dosiszähler „61“oder „121“ bzw. die Dosisanzeige „180“ anzeigt.
2. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück.
3. Halten Sie den Inhalator senkrecht, wobei sich das Mundstück unten befinden muss.
4. Richten Sie das Mundstück von sich weg und drücken Sie fest auf das Druckbehältnis, um einen Sprühstoß abzugeben.
5. Prüfen Sie den Dosiszähler bzw. die Dosisanzeige. Wenn Sie den Inhalator zum ersten Mal testen, sollte der Zähler jetzt Folgendes anzeigen.

60
– bei Verwendung des Behältnisses mit 60 Sprühstößen

120
– bei Verwendung des Behältnisses mit 120 Sprühstößen

180
– bei Verwendung des Behältnisses mit 180 Sprühstößen

Anwenden des Inhalators
Beim Inhalieren sollten Sie stehen oder sitzen.
WICHTIG: Führen Sie die Schritte 2 bis 5 nicht zu schnell aus.



1. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück und überprüfen Sie, ob das Mundstück sauber und frei von Schmutz und Staub ist.
2. Atmen Sie langsam und so tief wie möglich aus, um die Lunge zu leeren.
3. Halten Sie den Inhalator senkrecht mit dem Mundstück nach unten und nehmen Sie das Mundstück zwischen die Zähne, ohne auf das Mundstück zu beißen. Umschließen Sie dann das Mundstück mit den Lippen, mit der Zunge flach unter dem Mundstück.
4. Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein, bis die Lunge gefüllt ist (dies sollte etwa 4-5 Sekunden dauern). Drücken Sie unmittelbar, nachdem Sie mit dem Einatmen begonnen haben, fest auf den oberen Teil des Druckbehältnisses, um einen Sprühstoß freizusetzen.
5. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie anschließend den Inhalator aus dem Mund. Atmen Sie langsam aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator hinein.
6. Überprüfen Sie, dass der Zähler (60/120 Sprühstöße) um eine Zahl heruntergezählt bzw. dass sich die Dosisanzeige (180 Sprühstöße) um ein kleines Stück weitergedreht hat.

Für den zweiten Sprühstoß halten Sie den Inhalator etwa eine halbe Minute weiter senkrecht und wiederholen Sie anschließend die Schritte 2 bis 5.

Sollte ein „feiner Nebel“ aus dem oberen Teil des Inhalators oder seitlich aus dem Mund entweichen, ist Trydonis nicht wie gewünscht in Ihre Lunge gelangt. Inhalieren Sie einen weiteren Sprühstoß, indem Sie die Anwendung ab Schritt 2 wiederholen.

Stecken Sie nach der Anwendung die Schutzkappe wieder auf das Mundstück.

Um eine Pilzinfektion im Mund- und Rachenraum zu vermeiden, sollten Sie nach jeder Anwendung des Inhalators mit Wasser entweder den Mund spülen oder gurgeln (ohne es zu schlucken), oder sich die Zähne putzen.

Wann ein neuer Inhalator benötigt wird
Sie sollten sich einen neuen Inhalator besorgen, wenn der Dosiszähler bzw. Dosisanzeiger „20“ anzeigt. Wenden Sie den Inhalator nicht weiter an, wenn „0“ anzeigt wird, da die im Inhalator verbleibende Restmenge möglicherweise nicht für einen vollen Sprühstoß ausreicht.

Wenn Sie wenig Kraft in den Händen haben, kann es leichter sein, den Inhalator mit beiden Händen zu halten. Dazu wird der Inhalator mit beiden Zeigefingern von oben und beiden Daumen von unten gehalten.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, den Inhalator zu betätigen, während Sie einatmen, können Sie den AeroChamber-Plus-Spacer benutzen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach dieser Inhalierhilfe. Es ist wichtig, dass Sie die Packungsbeilage, die mit Ihrem AeroChamber-Plus-Spacer geliefert wird, lesen und die Anweisungen zur Anwendung und Reinigung des AeroChamber-Plus-Spacers sorgfältig befolgen.

Reinigung des Trydonis-Inhalators
Reinigen Sie den Inhalator einmal wöchentlich.
1. Das Druckbehältnis darf nicht aus dem Inhalator genommen werden. Benutzen Sie zum Reinigen des Inhalators kein Wasser oder andere Flüssigkeiten.
2. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück, indem Sie sie vom Inhalator abziehen.
3. Wischen Sie die Innen- und Außenseite des Mundstücks und den Inhalator mit einem sauberen, trockenen Tuch ab.
4. Setzen Sie die Schutzkappe des Mundstücks wieder auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Trydonis angewendet haben, als Sie sollten
Es ist wichtig, dass Sie Ihre Dosis so anwenden, wie von Ihrem Arzt verordnet. Erhöhen Sie Ihre verordnete Dosis nicht, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.
Wenn Sie eine größere Menge von Trydonis angewendet haben, als Sie sollten, können Nebenwirkungen wie in Abschnitt 4 beschrieben auftreten.
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine größere Menge von Trydonis angewendet haben, als Sie sollten, und derartige Symptome an sich bemerken. Ihr Arzt möchte möglicherweise einige Blutuntersuchungen durchführen.

Wenn Sie die Anwendung von Trydonis vergessen haben
Holen Sie die Anwendung möglichst bald nach. Ist Ihre nächste Dosis schon fast fällig, holen Sie die vergessene Dosis nicht nach, sondern wenden Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt an. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an.

Wenn Sie die Anwendung von Trydonis abbrechen
Es ist wichtig, dass Sie Trydonis jeden Tag anwenden. Beenden Sie nicht die Anwendung von Trydonis und verringern Sie nicht die Dosis, auch wenn Sie sich besser fühlen oder beschwerdefrei sind. Wenn Sie die Anwendung beenden wollen, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es besteht das Risiko einer Verschlimmerung von Beschwerden wie Kurzatmigkeit und Giemen unmittelbar nach der Anwendung von Trydonis, was als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen). In diesem Fall sollten Sie die Anwendung von Trydonis abbrechen und unverzüglich Ihren schnellwirksamen Bedarfsinhalator anwenden, um Kurzatmigkeit und Giemen zu behandeln. Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt,
- wenn bei Ihnen allergische Reaktionen wie Hautallergien, Quaddeln, Hautjucken, Hautausschlag (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen), Hautrötungen, Schwellung der Haut oder der Schleimhäute, insbesondere im Bereich der Augen, des Gesichts, der Lippen und des Rachens (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) auftreten.
- wenn bei Ihnen Augenschmerzen oder -beschwerden, vorübergehend verschwommene Sicht, Sehen von Lichtkreisen oder farbigen Bildern in Verbindung mit geröteten Augen auftreten. Dies könnten Anzeichen für das akute Auftreten eines Engwinkelglaukoms sein (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Trydonis folgende Beschwerden bemerken – dies könnten Symptome einer Lungenentzündung sein (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber oder Schüttelfrost
- vermehrte Bildung von Schleim, Farbänderung des Schleims
- stärkerer Husten oder verstärkte Atembeschwerden.

Mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Halsschmerzen
- laufende oder verstopfte Nase und Niesen
- Pilzinfektionen des Mundes. Ausspülen des Mundes oder Gurgeln mit Wasser sowie Zähneputzen unmittelbar nach einer Inhalation können dabei helfen, diese Nebenwirkungen zu vermeiden
- Heiserkeit
- Kopfschmerzen
- Harnwegsinfektion.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Grippe
- Entzündung der Nasennebenhöhlen
- juckende, laufende oder verstopfte Nase
- Pilzinfektionen in Hals oder Speiseröhre (Ösophagus)
- vaginale Pilzinfektionen
- Ruhelosigkeit
- Zittern
- Schwindel
- gestörter oder verminderter Geschmackssinn
- Taubheitsgefühl
- Ohrentzündung
- unregelmäßiger Herzschlag
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (Herzaktivität)
- ungewöhnlich schneller Herzschlag und Herzrhythmusstörungen
- Herzklopfen (Gefühl eines nicht normalen Herzschlags)
- Gesichtsrötung
- erhöhte Durchblutung in bestimmten Körpergeweben
- Asthmaanfall
- Husten und Husten mit Auswurf
- Rachenreizung
- Nasenbluten
- Rötung des Rachens
- Mundtrockenheit
- Durchfall
- Schluckbeschwerden
- Übelkeit
- Magenverstimmung
- Magenbeschwerden nach einer Mahlzeit
- brennendes Gefühl auf den Lippen
- Zahnkaries
- Hautausschlag, Quaddeln, Juckreiz
- Entzündung der Mundschleimhaut, mit oder ohne Geschwüre
- vermehrtes Schwitzen
- Muskelkrämpfe und -schmerzen
- Schmerzen in den Armen oder Beinen
- Schmerzen in Muskeln, Knochen oder Gelenken des Brustraums
- Müdigkeit
- Anstieg des Blutdrucks
- Abnahme einiger Blutwerte, z. B. bestimmte weiße Blutkörperchen (sog. Granulozyten), Kalium oder Cortisol
- Anstieg einiger Blutwerte: Blutzucker, C-reaktives Protein, Anzahl der Blutplättchen, Insulin, freie Fettsäuren oder Ketone.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektionen im Brustraum
- verminderter Appetit
- Schlafstörungen (zu lange oder zu kurze Schlafdauer)
- starke Brustschmerzen
- Austreten von Blut aus einem Gefäß in das umgebende Gewebe
- Abfall des Blutdrucks
- Schwäche

- Gefühl eines ausgebliebenen oder zusätzlichen Herzschlags, ungewöhnlich langsamer Herzschlag
- Verschlechterung von Asthma
- Schmerzen im hinteren Bereich von Mund und Rachen
- Entzündung des Rachens
- trockener Hals
- Schmerzen beim Wasserlassen und häufiges Wasserlassen
- Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen
- Nierenentzündung.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)
- niedrige Anzahl an bestimmten Blutzellen (Blutplättchen)
- Atemnot oder Kurzatmigkeit
- Anschwellen von Händen und Füßen
- Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- verschwommenes Sehen.

In sehr seltenen Fällen können bei langfristiger Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide Wirkungen auf den Körper auftreten:
- Funktionsstörungen der Nebennieren (Nebennierensuppression)
- Abnahme der Knochenmineraldichte (Ausdünnung der Knochen)
- Trübung der Augenlinsen (Katarakt).

Trydonis enthält kein hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid, trotzdem möchte Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Cortisolspiegel in Ihrem Blut überprüfen.

Die folgenden Nebenwirkungen können ebenfalls bei langfristiger Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide auftreten, die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist jedoch nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Depression
- Angstgefühl, Nervosität, Erregtheit oder Reizbarkeit.

Diese Ereignisse treten häufiger bei Kindern auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trydonis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ / „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.
Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen.
Druckbehältnis nicht durchbohren.

Vor Abgabe:
Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nach Abgabe (d. h. nachdem Sie dieses Arzneimittel von Ihrem Apotheker erhalten haben):

Druckbehältnis mit 60 Sprühstößen (Hüben):	Inhalator für maximal 2 Monate nicht über 25°C lagern.
Druckbehältnis mit 120 (aus Einzel- oder Mehrfachpackung) und 180 Sprühstößen (Hüben):	Inhalator für maximal 4 Monate nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trydonis enthält
Die Wirkstoffe sind: Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und Glycopyrronium.

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Die sonstigen Bestandteile sind: Ethanol (siehe Abschnitt 2), Salzsäure, Treibmittel: Norfluran.

Dieses Arzneimittel enthält fluorierte Treibhausgase.
Jeder Inhalator mit 60 Hüben enthält 6,481 g Norfluran (HFC-134a) entsprechend 0,009 Tonnen CO_2-Äquivalent (Treibhauspotential GWP = 1430).
Jeder Inhalator mit 120 Hüben enthält 10,37 g Norfluran (HFC-134a) entsprechend 0,015 Tonnen CO_2-Äquivalent (Treibhauspotential GWP = 1430).
Jeder Inhalator mit 180 Hüben enthält 14,259 g Norfluran (HFC-134a) entsprechend 0,02 Tonnen CO_2-Äquivalent (Treibhauspotential GWP = 1430).

Wie Trydonis aussieht und Inhalt der Packung
Trydonis ist eine Druckgasinhalation, Lösung.

Trydonis besteht aus einem Druckbehältnis (aus beschichtetem Aluminium) mit einem Dosierventil. Das Druckbehältnis befindet sich in einem Kunststoffinhalator. Dieser ist mit einem Mundstück und einer Schutzkappe aus Kunststoff sowie entweder einem Dosiszähler (Behältnisse mit 60 und 120 Hüben) oder einer Dosisanzeige (Behältnisse mit 180 Hüben) ausgestattet.

Jede Packung enthält ein Druckbehältnis mit entweder 60, 120 oder 180 Hüben. Zudem stehen Mehrfachpackungen mit entweder 240 Hüben (2 Druckbehältnissen mit jeweils 120 Hüben) oder 360 Hüben (3 Druckbehältnissen mit jeweils 120 Hüben) zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
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
Frankreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Trydonis 88 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Pulver zur Inhalation
Beclometasondipropionat (Ph.Eur.)/Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.)/Glycopyrronium
beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trydonis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trydonis beachten?
3. Wie ist Trydonis anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trydonis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trydonis und wofür wird es angewendet?

Trydonis ist ein Arzneimittel, das Ihnen das Atmen erleichtert, und welches die folgenden drei Wirkstoffe enthält:
- Beclometasondipropionat,
- Formoterolfumarat-Dihydrat und
- Glycopyrronium.

Beclometasondipropionat gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Kortikosteroide bezeichnet werden und die Schwellungen und Reizungen in der Lunge vermindern.

Formoterol und Glycopyrronium sind so genannte langwirksame Bronchodilatatoren, die auf unterschiedliche Art und Weise eine Entspannung der Muskeln in den Atemwegen bewirken. Dadurch können sich die Atemwege weiten und dies ermöglicht Ihnen, leichter zu atmen.

Eine regelmäßige Behandlung mit diesen drei Wirkstoffen trägt dazu bei, Beschwerden wie Kurzatmigkeit, Giemen und Husten bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zu lindern und vorzubeugen. Mit Trydonis lassen sich Exazerbationen (Verschlimmerungen) von COPD-Symptomen vermindern. Die COPD ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, bei der die Atemwege verengt sind und die Lungenbläschen geschädigt werden, was zu Atemproblemen führt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Trydonis beachten?

Trydonis darf nicht angewendet werden,

wenn Sie allergisch gegen Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat-Dihydrat und/oder Glycopyrronium oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Trydonis wird als Erhaltungstherapie für Ihre obstruktive Lungenerkrankung angewendet. Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht zur Behandlung eines plötzlichen Anfalls von Atemnot oder Giemen anwenden.

Wenn Ihre Atmung sich verschlechtert

Wenn Sie direkt nach der Inhalation von Trydonis schlechter Luft bekommen oder pfeifende Atemgeräusche (Giemen) entwickeln, beenden Sie die Inhalation und wenden Sie unverzüglich Ihren schnellwirksamen Bedarfsinhalator an. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Er wird Ihre Symptome untersuchen und Ihnen gegebenenfalls eine andere Behandlung verordnen.
Siehe auch Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Wenn Ihre Lungenerkrankung sich verschlimmert

Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder schwer zu kontrollieren sind (z. B. wenn Sie häufiger einen separaten Bedarfsinhalator benutzen), oder wenn Ihr separater Bedarfsinhalator Ihre Symptome nicht verbessert, müssen Sie sofort Ihren Arzt aufsuchen. Ihre Lungenerkrankung könnte sich verschlimmern und Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise eine andere Behandlung verordnen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trydonis anwenden,

- wenn Sie Herzprobleme haben, etwa Angina pectoris (Herzschmerzen, Schmerzen in der Brust), kürzlich aufgetretener Herzinfarkt (Myokardinfarkt), Herzinsuffizienz, Verengung der Arterien im Herzen (koronare Herzkrankheit), Erkrankung der Herzklappen oder eine andere Auffälligkeit Ihres Herzens, oder wenn Sie eine Krankheit haben, die als hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bezeichnet wird (auch als HOCM bekannt, gekennzeichnet durch einen abnormen Herzmuskel).

- wenn Sie Herzrhythmusstörungen haben wie z. B. einen unregelmäßigen Herzschlag, einen schnellen Puls oder Herzklopfen, oder wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr EKG Abweichungen aufweist.

- wenn Sie an einer Verengung der Arterien (auch als Arteriosklerose bezeichnet), an hohem Blutdruck oder einem Aneurysma (abnorme Erweiterung der Blutgefäßwände) leiden.

- wenn Sie eine Schilddrüsenüberfunktion haben.

- wenn Sie niedrige Kaliumwerte im Blut (Hypokaliämie) haben. Die Kombination von Trydonis mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Lungenerkrankungen oder Arzneimitteln wie Diuretika (Arzneimittel zur Entwässerung des Körpers, um Herzkrankheiten oder Bluthochdruck zu behandeln) kann einen starken Abfall der Kaliumspiegel im Blut verursachen. Daher wird Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Kaliumspiegel in Ihrem Blut bestimmen.

- wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden.

- wenn Sie an Diabetes leiden. Hohe Dosen von Formoterol können Ihren Blutzuckerspiegel erhöhen. Daher sind möglicherweise zusätzliche Untersuchungen Ihrer Blutzuckerwerte erforderlich, wenn Sie dieses Arzneimittel zum ersten Mal anwenden bzw. danach von Zeit zu Zeit während der Behandlung.

- wenn Sie an einem Tumor der Nebennieren leiden (sogenanntes Phäochromozytom).

- wenn Sie eine Narkose erhalten sollen. In Abhängigkeit von der Art der Narkose kann es sein, dass Trydonis mindestens 12 Stunden vor der Narkose nicht mehr angewendet werden darf.

- wenn Sie wegen Tuberkulose (TB) behandelt werden oder wurden, oder an einer Infektion im Brustraum leiden.

- wenn Sie ein Problem mit den Augen haben, das als Engwinkelglaukom bezeichnet wird.

- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben.

- wenn Sie an einer Infektion im Mund- oder Rachenraum leiden.

Falls einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Trydonis beginnen.
Wenn Sie medizinische Probleme haben oder hatten, wenn Sie eine Allergie haben oder Sie nicht sicher sind, ob Sie Trydonis anwenden dürfen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie den Inhalator benutzen.

Wenn Sie Trydonis bereits anwenden

Wenn Sie Trydonis oder höhere Dosen anderer Kortikosteroide schon seit längerem inhalieren und Sie in eine Stresssituation geraten (z. B. bei einer Krankenhauseinweisung nach einem Unfall, nach einer schweren Verletzung oder bei einer bevorstehenden Operation), benötigen Sie eventuell mehr von diesem Arzneimittel. In diesem Fall wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Kortikosteroiddosis erhöhen und Ihnen diese in Form von Tabletten oder Injektionen verordnen, um dieser Stresssituation gerecht zu werden.
Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche
Wenden Sie Trydonis nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an.

Anwendung von Trydonis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch für Arzneimittel, die Trydonis ähnlich sind und zur Behandlung Ihrer Lungenerkrankung eingesetzt werden.

Einige Arzneimittel können die Wirkungen von Trydonis verstärken und Ihr Arzt wird Sie möglicherweise sorgfältig überwachen, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen (einschließlich einiger Arzneimittel gegen HIV: Ritonavir, Cobicistat).

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Beta-Blockern (zur Behandlung bestimmter Herzprobleme wie Angina pectoris oder zur Senkung des Blutdrucks) **an**, außer wenn Ihr Arzt einen Beta-Blocker ausgewählt hat, der Ihre Atmung nicht beeinträchtigt. Beta-Blocker (auch Beta-Blocker in Form von Augentropfen) können die Wirkungen von Formoterol abschwächen oder vollständig aufheben. Andererseits kann die gleichzeitige Anwendung von anderen Beta-2-agonistischen Arzneimitteln (Arzneimittel, die wie Formoterol wirken) die Wirkung von Formoterol verstärken.

Die Anwendung von Trydonis zusammen mit:

- Arzneimitteln zur Behandlung von
  - Herzrhythmusstörungen (Chinidin, Disopyramid, Procainamid),
  - allergischen Reaktionen (Antihistaminika),
  - Symptomen von Depressionen oder psychischen Störungen, wie Monoaminoxidase-Hemmern (z. B. Phenelzin und Isocarboxazid), trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin und Imipramin), Phenothiazinen,

kann zu Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzaktivität) führen. Hierbei kann außerdem das Risiko für Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Arrhythmien) erhöht sein.

- Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (Levodopa), Arzneimitteln zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion (Levothyroxin), Arzneimitteln, die Oxytocin enthalten (das Kontraktionen der Gebärmutter verursacht), und Alkohol kann das Risiko von Nebenwirkungen von Formoterol auf das Herz erhöhen.

- Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern) zur Behandlung von psychischen Störungen, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften, wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann einen Blutdruckanstieg hervorrufen.

- Arzneimitteln zur Behandlung von Herzkrankheiten (Digoxin) kann zu einem Abfall des Kaliumspiegels in Ihrem Blut führen und die Anfälligkeit für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

- anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer obstruktiven Lungenerkrankung (Theophyllin, Aminophyllin oder Kortikosteroide) und Diuretika kann ebenfalls einen Abfall der Kaliumspiegel verursachen.

- einigen Narkosemitteln kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Während der Schwangerschaft dürfen Sie Trydonis nur anwenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat. Aufgrund der wehenhemmenden Wirkung von Formoterol sollte eine Anwendung von Trydonis während der Geburt möglichst vermieden werden.
Sie sollten Trydonis nicht während der Stillzeit anwenden. Sie und Ihr Arzt müssen eine Entscheidung treffen, ob Sie abstillen oder ob die Therapie mit Trydonis unterbrochen/abgesetzt werden sollte. Dabei sind die Vorteile des Stillens für Ihr Kind und der Nutzen der Therapie für Sie zu berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist unwahrscheinlich, dass Trydonis Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Trydonis enthält Lactose
Lactose enthält geringe Mengen Milcheiweiß, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

3. Wie ist Trydonis anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Inhalationen morgens und zwei Inhalationen abends.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung des Arzneimittels nicht ausreicht, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
Wenn Sie zuvor einen anderen Inhalator mit Beclometasondipropionat angewendet haben, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, da die effektive Dosis von Beclometasondipropionat in Trydonis zur Behandlung Ihrer obstruktiven Lungenerkrankung niedriger sein kann als bei einigen anderen Inhalatoren.

Art der Anwendung
Trydonis ist zur Inhalation bestimmt.
Inhalieren Sie dieses Arzneimittel durch den Mund, wodurch es direkt in Ihre Lunge gelangt.

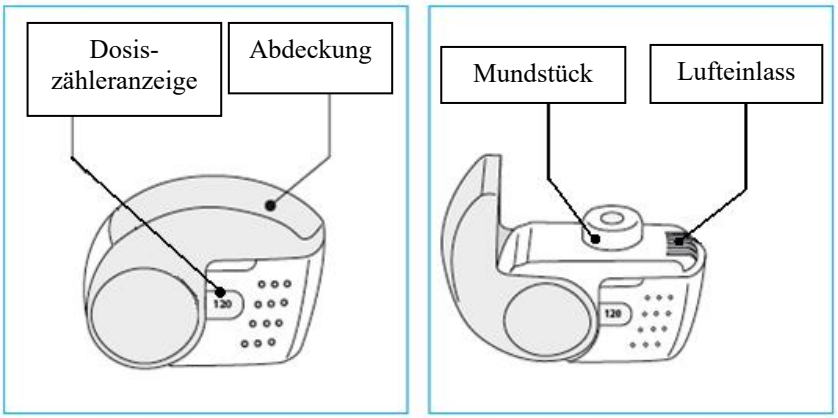
Hinweise zur Anwendung

Informationen zum Inhalt der Packung siehe Abschnitt 6.

Falls der Packungsinhalt nicht der Beschreibung in Abschnitt 6. entspricht, bringen Sie den Inhalator wieder dorthin zurück, wo Sie ihn erhalten haben, und lassen Sie sich einen neuen Inhalator geben.

- Nehmen Sie den Inhalator **nur dann** aus dem Schutzbeutel, wenn Sie ihn direkt verwenden möchten.
- Wenden Sie den Inhalator nur wie vorgeschrieben an.
- Halten Sie die Abdeckung geschlossen, bis Sie eine Dosis aus Ihrem Inhalator inhalieren.
- Bewahren Sie den Inhalator an einem sauberen und trockenen Ort auf, wenn Sie ihn nicht verwenden.
- Versuchen Sie **nicht**, den Inhalator aus irgendeinem Grund auseinanderzunehmen.

A. Hauptbestandteile des Inhalators



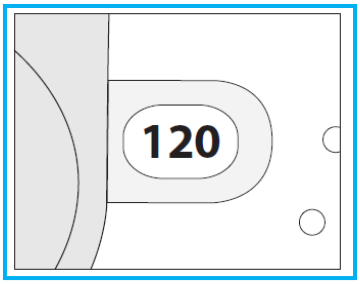
Um eine Dosis aus dem Inhalator zu erhalten, sind drei Schritte nötig: Öffnen, Inhalieren, Schließen.

B. Vor Anwendung eines neuen Inhalators

1. Öffnen Sie den Schutzbeutel und entnehmen Sie den Inhalator.
- Verwenden Sie den Inhalator **nicht**, wenn der Schutzbeutel nicht verschlossen oder beschädigt ist. Bringen Sie ihn zu dem Apotheker zurück, bei dem Sie ihn erhalten haben, und lassen Sie sich einen neuen Inhalator geben.
- Notieren Sie das Datum, an dem Sie den Schutzbeutel geöffnet haben, auf dem Etikett, das am Umkarton angebracht ist.

2. Überprüfen Sie den Inhalator.
- Wenn der Inhalator kaputt ist oder beschädigt aussieht, bringen Sie ihn zu dem Apotheker zurück, bei dem Sie ihn erhalten haben, und lassen Sie sich einen neuen geben.

3. Überprüfen Sie die Anzeige des Dosiszählers. Wenn der Inhalator neu ist, zeigt der Dosiszähler „120“.
- Verwenden Sie **keinen** neuen Inhalator, bei dem ein niedrigerer Wert als „120“ angezeigt wird. Bringen Sie ihn zu dem Apotheker zurück, bei dem Sie ihn erhalten haben, und lassen Sie sich einen neuen geben.



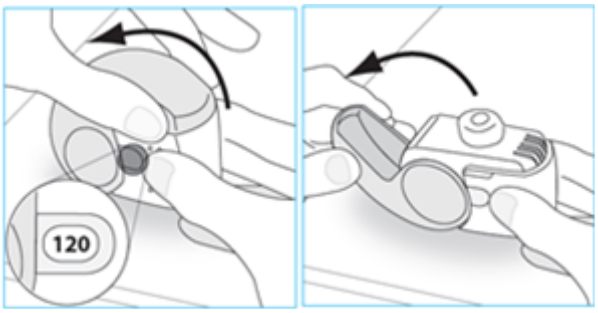
C. Anwendung des Inhalators

C.1. Öffnen

1. **Halten Sie den Inhalator senkrecht fest in der Hand.**

2. **Prüfen Sie die Anzahl der noch verbliebenen Dosen: Ein Wert zwischen „1“ und „120“ zeigt an, dass noch Dosen übrig sind.**
   - Steht die Anzeige des Dosiszählers auf „0“, ist das Arzneimittel aufgebraucht. Entsorgen Sie den Inhalator und nehmen Sie einen neuen.

3. **Öffnen Sie die Abdeckung vollständig.**



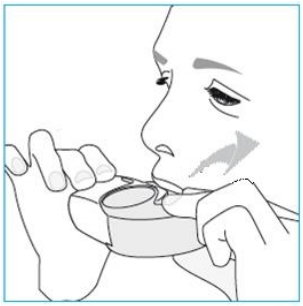
4. **Atmen Sie vor dem Inhalieren so tief wie möglich aus.**
   - Atmen Sie **nicht** durch den Inhalator aus.

C.2. Inhalieren

Bei der Inhalation sollten Sie möglichst aufrecht stehen oder sitzen.

1. **Führen Sie den Inhalator zum Mund und umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen.**
   - Halten Sie den Inhalator so, dass Sie den Lufteinlass **nicht** verdecken.
   - Inhalieren Sie **nicht** durch den Lufteinlass.

2. **Inhalieren Sie mit einem kräftigen, tiefen Atemzug durch den Mund.**
   - Wenn Sie Ihre Dosis erhalten, werden Sie möglicherweise einen Geschmack wahrnehmen.
   - Möglicherweise hören oder spüren Sie bei der Inhalation ein Klicken.
   - Inhalieren Sie **nicht** durch die Nase.
   - Nehmen Sie den Inhalator während des Inhalationsvorgangs **nicht** von den Lippen.



3. **Nehmen Sie den Inhalator vom Mund.**

4. **Halten Sie 5 bis 10 Sekunden lang die Luft an, oder so lange, wie es für Sie angenehm ist.**

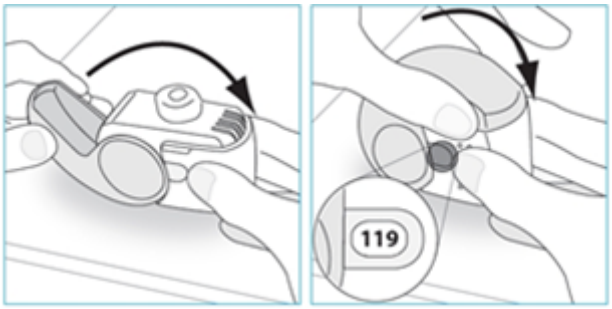
5. **Atmen Sie langsam aus.**
   - Atmen Sie **nicht** durch den Inhalator aus.

- Wenden Sie sich an Ihren Apotheker oder Arzt, wenn Sie nicht sicher sind, ob Sie Ihre Dosis korrekt erhalten.

C.3. Schließen

1. **Halten Sie den Inhalator wieder senkrecht und schließen Sie die Abdeckung vollständig.**

2. **Überprüfen Sie, ob der Dosiszähler um eins heruntergezählt hat.**



- Wenn Sie nicht sicher sind, ob der Dosiszähler nach der Inhalation um eins heruntergezählt hat, warten Sie bis zur nächsten planmäßigen Dosis und wenden Sie diese wie üblich an. Inhalieren Sie keine zusätzliche Dosis.

3. **Wenn Sie eine weitere Dosis benötigen, wiederholen Sie die Schritte C.1 bis C.3.**

D. Reinigung

- Normalerweise ist es nicht nötig, den Inhalator zu reinigen.
- Bei Bedarf können Sie den Inhalator mit einem trockenen Tuch/Kosmetiktuch reinigen.
  - Reinigen Sie den Inhalator **nicht** mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten. Halten Sie ihn trocken.

Wenn Sie eine größere Menge von Trydonis angewendet haben, als Sie sollten
Es ist wichtig, dass Sie Ihre Dosis so anwenden, wie von Ihrem Arzt verordnet. Erhöhen Sie Ihre verordnete Dosis nicht, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.
Wenn Sie eine größere Menge von Trydonis angewendet haben, als Sie sollten, können Nebenwirkungen wie in Abschnitt 4 beschrieben auftreten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine größere Menge von Trydonis angewendet haben, als Sie sollten, und derartige Symptome an sich bemerken. Ihr Arzt möchte möglicherweise einige Blutuntersuchungen durchführen.

Wenn Sie die Anwendung von Trydonis vergessen haben
Holen Sie die Anwendung möglichst bald nach. Ist Ihre nächste Dosis schon fast fällig, holen Sie die vergessene Dosis nicht nach, sondern wenden Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt an. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an.

Wenn Sie die Anwendung von Trydonis abbrechen
Es ist wichtig, dass Sie Trydonis jeden Tag anwenden. Beenden Sie nicht die Anwendung von Trydonis und verringern Sie nicht die Dosis, auch wenn Sie sich besser fühlen oder beschwerdefrei sind. Wenn Sie die Anwendung beenden wollen, sprechen Sie zunächst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es besteht das Risiko einer Verschlimmerung von Beschwerden wie Kurzatmigkeit und Giemen unmittelbar nach der Anwendung von Trydonis, was als paradoxer Bronchospasmus bezeichnet wird (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen). In diesem Fall sollten Sie die Anwendung von Trydonis abbrechen und unverzüglich Ihren schnellwirksamen Bedarfsinhalator anwenden, um Kurzatmigkeit und Giemen zu behandeln. Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt,
- wenn bei Ihnen allergische Reaktionen wie Hautallergien, Quaddeln, Hautjucken, Hautausschlag (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen), Hautrötungen, Schwellung der Haut oder der Schleimhäute, insbesondere im Bereich der Augen, des Gesichts, der Lippen und des Rachens (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) auftreten.
- wenn bei Ihnen Augenschmerzen oder -beschwerden, vorübergehend verschwommene Sicht, Sehen von Lichtkreisen oder farbigen Bildern in Verbindung mit geröteten Augen auftreten. Dies könnten Anzeichen für das akute Auftreten eines Engwinkelglaukoms sein (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Trydonis folgende Beschwerden bemerken – dies könnten Symptome einer Lungenentzündung sein (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Fieber oder Schüttelfrost
- vermehrte Bildung von Schleim, Farbänderung des Schleims
- stärkerer Husten oder verstärkte Atembeschwerden.

Mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Halsschmerzen
- laufende oder verstopfte Nase und Niesen
- Pilzinfektionen des Mundes. Ausspülen des Mundes oder Gurgeln mit Wasser sowie Zähneputzen unmittelbar nach einer Inhalation können dabei helfen, diese Nebenwirkungen zu vermeiden
- Heiserkeit
- Kopfschmerzen

- Harnwegsinfektion.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Grippe
- Entzündung der Nasennebenhöhlen
- juckende, laufende oder verstopfte Nase
- Pilzinfektionen in Hals oder Speiseröhre (Ösophagus)
- vaginale Pilzinfektionen
- Ruhelosigkeit
- Zittern
- Schwindel
- gestörter oder verminderter Geschmackssinn
- Taubheitsgefühl
- Ohrentzündung
- unregelmäßiger Herzschlag
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (Herzaktivität)
- ungewöhnlich schneller Herzschlag und Herzrhythmusstörungen
- Herzklopfen (Gefühl eines nicht normalen Herzschlags)
- Gesichtsrötung
- erhöhte Durchblutung in bestimmten Körpergeweben
- Asthmaanfall
- Husten und Husten mit Auswurf
- Rachenreizung
- Nasenbluten
- Rötung des Rachens
- Mundtrockenheit
- Durchfall
- Schluckbeschwerden
- Übelkeit
- Magenverstimmung
- Magenbeschwerden nach einer Mahlzeit
- brennendes Gefühl auf den Lippen
- Zahnkaries
- Hautausschlag, Quaddeln, Juckreiz
- Entzündung der Mundschleimhaut, mit oder ohne Geschwüre
- vermehrtes Schwitzen
- Muskelkrämpfe und -schmerzen
- Schmerzen in den Armen oder Beinen
- Schmerzen in Muskeln, Knochen oder Gelenken des Brustraums
- Müdigkeit
- Anstieg des Blutdrucks
- Abnahme einiger Blutwerte, z. B. bestimmte weiße Blutkörperchen (sog. Granulozyten), Kalium oder Cortisol
- Anstieg einiger Blutwerte: Blutzucker, C-reaktives Protein, Anzahl der Blutplättchen, Insulin, freie Fettsäuren oder Ketone.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektionen im Brustraum
- verminderter Appetit
- Schlafstörungen (zu lange oder zu kurze Schlafdauer)
- starke Brustschmerzen
- Gefühl eines ausgebliebenen oder zusätzlichen Herzschlags, ungewöhnlich langsamer Herzschlag
- Verschlechterung von Asthma
- Austreten von Blut aus einem Gefäß in das umgebende Gewebe
- Abfall des Blutdrucks
- Schwäche
- Schmerzen im hinteren Bereich von Mund und Rachen
- Entzündung des Rachens
- trockener Hals
- Schmerzen beim Wasserlassen und häufiges Wasserlassen
- Schwierigkeiten und Schmerzen beim Wasserlassen
- Nierenentzündung.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- niedrige Anzahl an bestimmten Blutzellen (Blutplättchen)
- Atemnot oder Kurzatmigkeit
- Anschwellen von Händen und Füßen
- Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- verschwommenes Sehen.

In sehr seltenen Fällen können bei langfristiger Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide Wirkungen auf den Körper auftreten:
- Funktionsstörungen der Nebennieren (Nebennierensuppression)
- Abnahme der Knochenmineraldichte (Ausdünnung der Knochen)
- Trübung der Augenlinsen (Katarakt).

Trydonis enthält kein hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid, trotzdem möchte Ihr Arzt möglicherweise von Zeit zu Zeit die Cortisolspiegel in Ihrem Blut überprüfen.

Die folgenden Nebenwirkungen können ebenfalls bei langfristiger Anwendung hochdosierter inhalativer Kortikosteroide auftreten, die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist jedoch nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Depression
- Angstgefühl, Nervosität, Erregtheit oder Reizbarkeit.

Diese Ereignisse treten häufiger bei Kindern auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trydonis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ / „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Den Inhalator in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen, und erst unmittelbar vor der ersten Anwendung aus dem Schutzbeutel nehmen.

Nach dem Öffnen des Schutzbeutels darf das Arzneimittel nicht länger als 6 Wochen verwendet werden und ist an einem trockenen Ort aufzubewahren. Schreiben Sie das Datum, an dem Sie den Schutzbeutel geöffnet haben, auf das Klebeetikett, das sich auf dem Umkarton befindet. Bringen Sie dieses Etikett auf der Unterseite des Inhalators an.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trydonis enthält
Die Wirkstoffe sind: Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und Glycopyrronium.

Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 88 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Jede abgemessene Dosis enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)).

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2) und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

Wie Trydonis aussieht und Inhalt der Packung
Trydonis ist ein weißes oder weißliches Pulver zur Inhalation.

Es befindet sich in einem weißen Kunststoffinhalator (genannt „NEXThaler“) mit einer grauen Abdeckung für das Mundstück und einem Zähler für die Inhalationen.
Jeder Inhalator ist in einem versiegelten Schutzbeutel verpackt.

Trydonis ist erhältlich in Packungen mit einem Inhalator sowie in Mehrfachpackungen mit zwei oder drei Inhalatoren, die jeweils 120 Inhalationen enthalten (120, 240 oder 360 Inhalationen).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
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
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

France
Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Ísland
Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.