

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio (en forma de 11 microgramos bromuro de glicopirronio).

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos bromuro de glicopirronio).

Excipiente con efecto conocido

Trydonis contiene 8,856 mg de etanol por pulsación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación en envase a presión (inhalación en envase a presión)

Solución de aspecto incoloro a amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con una combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (para los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones, ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día.

La dosis máxima es de dos inhalaciones dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años).

Insuficiencia renal

Trydonis puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m²) a moderada (TFG ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²). El uso en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una

reducción significativa del peso corporal, solo se debe considerar si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos relevantes sobre el uso de Trydonis en los pacientes con insuficiencia hepática grave (categorizados como clase C de Child-Pugh) y el medicamento se debe usar con precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de Trydonis en la población pediátrica (de edad inferior a 18 años) para la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es relevante.

Forma de administración

Uso por vía inhalatoria.

Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente (ver “*Instrucciones de uso*” más abajo). Se debe aconsejar al paciente que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo.

Este medicamento viene provisto de un contador de dosis o indicador de dosis en la parte posterior del inhalador, que indica cuántas pulsaciones quedan. En los envases a presión de 60 y 120 pulsaciones, cada vez que el paciente presiona el dispositivo se libera una dosis de solución y el contador resta una unidad.

En el envase a presión de 180 pulsaciones, cada vez que el paciente presiona el dispositivo se libera una dosis de solución y el indicador gira un poco; el número de dosis restantes se indica en intervalos de 20 dosis.

Se debe advertir a los pacientes que no dejen caer el inhalador, ya que ello podría provocar que descontara el contador.

Instrucciones de uso

Cebado del inhalador

Antes de utilizar el inhalador por primera vez, el paciente debe liberar una pulsación al aire para asegurarse de que funciona correctamente (cebado). Antes de cebar los envases a presión de 60, 120 o 180 pulsaciones, el contador/indicador debe mostrar una lectura de 61, 121 o 180, respectivamente. Tras el cebado, el contador/indicador debe mostrar una lectura de 60, 120 o 180.

Uso del inhalador

El paciente debe ponerse en pie o sentarse en posición erguida para utilizar el inhalador. Se deben seguir los siguientes pasos.

IMPORTANTE: los pasos 2 a 5 no se deben realizar con demasiada rapidez:

1. El paciente debe retirar el capuchón protector del aplicador bucal y comprobar que el aplicador esté limpio y no tenga polvo ni suciedad u otras partículas extrañas.
2. El paciente debe espirar de forma lenta y tan profunda como le resulte cómodo para vaciar los pulmones.
3. El paciente debe sostener el inhalador en posición vertical con el aplicador bucal en la parte inferior, y colocarse el aplicador bucal entre los dientes sin morderlo. Los labios deben situarse entonces alrededor del aplicador bucal, con la lengua plana bajo el mismo.
4. Al mismo tiempo, el paciente debe inhalar lenta y profundamente por la boca hasta llenar de aire los pulmones (esto debe llevar aproximadamente 4-5 segundos). Inmediatamente después de comenzar a inhalar, el paciente debe apretar firmemente la parte superior del envase a presión para liberar una dosis.

5. A continuación, el paciente debe aguantar la respiración tanto tiempo como le sea posible de forma cómoda y, seguidamente, retirar el inhalador de la boca y espirar lentamente. El paciente no debe espirar a través del inhalador.
6. El paciente debe comprobar entonces el contador de dosis o el indicador de dosis para asegurarse de que se ha movido en consecuencia.

Para inhalar la segunda dosis, el paciente debe mantener el inhalador en posición vertical durante unos 30 segundos y repetir los pasos 2 a 6.

Si después de la inhalación se observa una neblina escapando por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, se debe repetir el procedimiento desde el paso 2.

Después de usarlo, el paciente debe cerrar el inhalador con el capuchón protector del aplicador bucal y comprobar el contador o indicador de dosis.

Tras la inhalación, el paciente debe enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua sin tragarla o cepillarse los dientes (ver también sección 4.4).

Cuándo adquirir un nuevo inhalador

Se debe aconsejar al paciente que adquiera un nuevo inhalador cuando el contador o indicador de dosis muestre el número 20. Debe dejar de usar el inhalador cuando el contador o inhalador muestre un 0, ya que cualquier dosis restante en el dispositivo puede ser insuficiente para liberar una dosis completa.

Instrucciones adicionales para grupos de pacientes específicos

Para los pacientes con debilidad en las manos, puede ser más fácil sostener el inhalador con ambas manos. Por lo tanto, los dedos índices deben colocarse en la parte superior del envase a presión y los pulgares en la base del inhalador.

Los pacientes a los que les resulte difícil sincronizar la pulsación del aerosol con la inspiración de aire pueden utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus, tras su correcta limpieza tal como se describe en el prospecto correspondiente. Su médico o farmacéutico debe asesorarles sobre el adecuado uso y cuidado del inhalador y el espaciador y comprobar su técnica para garantizar un óptimo suministro del principio activo inhalado a los pulmones. Esto puede lograrse si los pacientes utilizan el AeroChamber Plus realizando una respiración continua, lenta y profunda a través del espaciador, sin demora entre la pulsación y la inhalación. Alternativamente, los pacientes pueden simplemente inhalar y espirar (a través de la boca) tras la pulsación, tal como se indica en el prospecto del espaciador, para obtener el medicamento (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Limpieza

Para la limpieza habitual del inhalador, los pacientes deben retirar semanalmente el capuchón del aplicador bucal y limpiar el exterior y el interior del aplicador bucal con un paño seco. No deben retirar el envase a presión del pulsador ni usar agua u otros líquidos para limpiar el aplicador bucal.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No apto para uso en episodios agudos

Este medicamento no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la enfermedad (es decir, como terapia de rescate).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración. Si aparecen signos indicativos de reacciones alérgicas, en especial angioedema (incluidas dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente la administración del tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

Se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida (de rescate). Se debe interrumpir de inmediato la administración del tratamiento, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario.

Deterioro de la enfermedad

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito o progresivo de los síntomas resulta potencialmente mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

Efectos cardiovasculares

Debido a la presencia de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada, Trydonis se debe usar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco acelerado y/o irregular, incluida la fibrilación auricular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatías oclusivas (especialmente arterioesclerosis), hipertensión arterial y aneurisma.

También se debe proceder con precaución al tratar a los pacientes que se sospecha o se sabe que tienen una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos para los hombres o > 470 milisegundos para las mujeres), ya sea congénito o inducido por medicamentos. Los pacientes diagnosticados de las enfermedades cardiovasculares descritas fueron excluidos de los ensayos clínicos con Trydonis.

Si se programa una anestesia con anestésicos halogenados, se debe garantizar que Trydonis no se administre durante al menos 12 horas antes del inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

También se requiere precaución cuando se trate a pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los ensayos.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticoides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Efectos de corticoesteroides sistémicos

Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. La dosis diaria de Trydonis corresponde a una dosis media de corticoesteroide inhalado; además, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento, reducción de la densidad mineral ósea y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños). Por lo tanto, es importante evaluar al paciente periódicamente.

Trydonis se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente y en pacientes con infecciones fúngicas y víricas de las vías respiratorias.

Hipopotasemia

La terapia con agonistas beta2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave, que puede causar efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja especial precaución en la enfermedad grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución cuando se utilicen varios broncodilatadores de rescate. En estas situaciones se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de potasio.

Hiperglucemia

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucosa sanguínea durante el tratamiento, siguiendo las directrices establecidas en los pacientes con diabetes.

Efecto anticolinérgico

El glicopirronio se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y de que deben interrumpir el tratamiento con Trydonis y ponerse en contacto con su médico inmediatamente si aparece alguno de estos signos o síntomas. Además, debido al efecto anticolinérgico del glicopirronio, no se recomienda la administración concomitante a largo plazo con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos (ver sección 4.5).

Pacientes con insuficiencia renal grave

En los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos con nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe usar Trydonis si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, solo se debe usar Trydonis si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

Prevención de las infecciones orofaríngeas

Con el fin de reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragársela o se cepillen los dientes tras la inhalación de la dosis prescrita.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Contenido de etanol

Este medicamento contiene 8,856 mg de etanol por pulsación, que equivale a 17,712 mg por dosis de dos pulsaciones. Existe una posibilidad teórica de interacción en los pacientes particularmente sensibles tratados con disulfiram o metronidazol.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones con los medicamentos que afectan a los mecanismos de excreción renal (ver sección 5.2). El efecto de la inhibición del transporte de cationes orgánicos (usando cimetidina como inhibidor sonda de los transportadores OCT2 y MATE1) en los riñones sobre la eliminación del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC_{0-t}), del 16 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 20 %, debido a la administración concomitante de cimetidina.

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo por CYP3A que algunos otros corticoesteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

Relacionadas con el formoterol

Se deben evitar los betabloqueantes no selectivos (incluidos los colirios) en los pacientes tratados con formoterol inhalado. Si se administran por motivos de urgencia, el efecto del formoterol se verá reducido o suprimido.

El uso concomitante de otros medicamentos beta-adrenérgicos puede provocar efectos potencialmente aditivos; por lo tanto, se requiere precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta-adrenérgicos concomitantemente con formoterol.

El tratamiento concomitantemente con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardiaca a los simpaticomiméticos beta2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, pueden desencadenar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en los pacientes sometidos a anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta2 (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede aumentar la propensión a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Relacionadas con el glicopirronio

No se ha estudiado la administración concomitante a largo plazo de Trydonis con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por lo tanto, no se recomienda su administración (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay experiencia ni datos indicativos de problemas de seguridad con el uso del propelente norflurano (HFA134a) durante el embarazo o la lactancia en seres humanos. No obstante, los estudios del efecto de HFA134a sobre la función reproductora y el desarrollo embriofetal en animales no mostraron efectos adversos clínicamente relevantes.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Trydonis en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sabe que los glucocorticoides causan efectos en la fase temprana de la gestación, mientras que los simpaticomiméticos beta2 como el formoterol tienen efectos tocolíticos. Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trydonis durante el embarazo y durante el trabajo de parto.

Trydonis solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera al posible riesgo para el feto. Los lactantes y recién nacidos de madres tratadas con dosis significativas deben ser monitorizados ante la posibilidad de supresión adrenal.

Lactancia

No hay datos clínicos relevantes relativos al uso de Trydonis durante la lactancia en los seres humanos.

Los glucocorticoides se excretan en la leche materna. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona y sus metabolitos también se excretan en la leche materna.

Se desconoce si el formoterol o el glicopirronio (incluidos sus metabolitos) se excretan en la leche materna, pero se han detectado en la leche de animales lactantes. Los anticolinérgicos como el glicopirronio podrían suprimir la lactancia.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Trydonis tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado ensayos específicos con Trydonis con respecto a su seguridad para la fertilidad humana. Los ensayos realizados en animales han mostrado deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trydonis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes con EPOC o asma son respectivamente: disfonía (0,3 % y 1,5 %) y candidiasis oral (0,8 % y 0,3 %), que normalmente se asocian a los corticoesteroides inhalados; espasmos musculares (0,4 % y 0,2 %), que se pueden atribuir al componente agonista beta2 de acción prolongada; y sequedad de boca (0,4 % y 0,5 %), que es un efecto anticolinérgico típico.

En los pacientes asmáticos, las reacciones adversas tienden a agruparse en los 3 primeros meses tras el inicio de la terapia y se hacen menos frecuentes con el uso a más largo plazo (tras 6 meses de tratamiento).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se muestran las reacciones adversas asociadas al dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirronio que ocurrieron durante los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización, así como las reacciones adversas para los componentes individuales comercializados, enumeradas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía (en pacientes con EPOC), faringitis, candidiasis oral, infección del tracto urinario ¹ , nasofaringitis ¹	Frecuentes
	Gripe ¹ , infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica ¹ , (oro)faringitis fúngica, sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , candidiasis vulvovaginal ¹	Poco frecuentes
	Infección (fúngica) de las vías respiratorias bajas	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia ¹	Poco frecuentes
	Trombocitopenia ¹	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica ¹	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, incluidos eritema, edema de labios, cara, ojos y faringe	Raras
Trastornos endocrinos	Supresión adrenal ¹	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
	Disminución del apetito	Raras
Trastornos psiquiátricos	Agitación ¹	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora ¹ , trastornos del sueño ¹ , ansiedad, depresión ¹ , agresividad ¹ , cambios conductuales (predominantemente en niños) ¹	Frecuencia no conocida
	Insomnio	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblor, mareo, disgeusia ¹ , hipoestesia ¹	Poco frecuentes
	Hipersomnio	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa ¹ (ver también sección 4.4)	Frecuencia no conocida
	Glaucoma ¹ , cataratas ¹	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Otosalpingitis ¹	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular, prolongación del QT electrocardiográfico, taquicardia, taquiarritmia ¹ , palpitaciones	Poco frecuentes
	Angina de pecho (estable ¹ e inestable), extrasístoles (ventriculares ¹ y supraventriculares), ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia ¹ , rubor ¹ , hipertensión	Poco frecuentes
	Extravasación sanguínea	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Crisis asmática ¹ , tos, tos productiva ¹ , irritación de garganta, epistaxis ¹ , eritema faríngeo	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico ¹ , exacerbaciones asmáticas, dolor orofaríngeo, inflamación faríngea, sequedad de garganta	Raras
	Disnea ¹	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ , sequedad de boca, disfagia ¹ , náuseas, dispepsia ¹ , sensación de quemazón en los labios ¹ , caries dental ¹ , estomatitis (aftosa)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ¹ , urticaria, prurito, hiperhidrosis ¹	Poco frecuentes
	Angioedema ¹	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgias, dolor en las extremidades ¹ , dolor torácico musculoesquelético ¹	Poco frecuentes
	Retraso en el crecimiento ¹	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria, nefritis ¹	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ¹	Poco frecuentes
	Astenia	Raras
	Edema periférico ¹	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la proteína C reactiva ¹ , aumento del recuento de plaquetas ¹ , aumento de ácidos grasos libres ¹ , aumento de insulina en sangre ¹ , aumento de cuerpos cetónicos en sangre ¹ , disminución del cortisol ¹	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial ¹ , disminución de la presión arterial ¹	Raras
	Disminución de la densidad ósea ¹	Muy raras

¹ Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica o RCP para al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas como reacciones adversas en el desarrollo clínico de Trydonis

Entre las reacciones adversas observadas, las siguientes se asocian típicamente con:

Dipropionato de beclometasona

Neumonía, infecciones fúngicas orales, infección fúngica de las vías respiratorias bajas, disfonía, irritación de garganta, hiperglucemia, trastornos psiquiátricos, disminución del cortisol, visión borrosa.

Formoterol

Hipopotasemia, hiperglucemia, temblor, palpitaciones, espasmos musculares, prolongación del QT electrocardiográfico, aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial, fibrilación auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de pecho (estable e inestable), extrasístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirronio

Glaucoma, fibrilación auricular, taquicardia, palpitaciones, sequedad de boca, caries dental, disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de Trydonis puede producir signos y síntomas debidos a las acciones farmacológicas de sus componentes individuales, incluidos los observados con la sobredosis de otros agonistas beta2 o anticolinérgicos, y concordantes con los efectos de clase conocidos de los corticoesteroides inhalados (ver sección 4.4). En caso de sobredosis, los síntomas del paciente deben recibir tratamiento de apoyo junto con una adecuada monitorización, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidas combinaciones triples con corticoesteroides. Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Trydonis contiene dipropionato de beclometasona, formoterol y glicopirronio (DPB/FF/G) en una formulación en solución que genera un aerosol con partículas extrafinas con un diámetro aerodinámico mediano de masa (DAMM) promedio de aproximadamente 1,1 micras y depósito conjunto de los tres componentes. Las partículas en aerosol de Trydonis son en promedio mucho más pequeñas que las suministradas con las formulaciones no extrafinas. Para el dipropionato de beclometasona, esto da lugar a un efecto más potente que el de las formulaciones con una distribución de tamaño de las partículas no extrafina (100 microgramos de dipropionato de beclometasona extrafino en Trydonis equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no extrafina).

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona administrado por vía inhalatoria en las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones. Los glucocorticoides se utilizan comúnmente para la supresión de la inflamación en enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias. Su acción está mediada por la unión a receptores glucocorticoideos en el citoplasma, lo que origina un aumento de la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias.

Formoterol

El formoterol es un agonista adrenérgico beta2 selectivo que produce una relajación del músculo liso bronquial en los pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se establece rápidamente, en un plazo de 1-3 minutos después de la inhalación, y tiene una duración de 12 horas tras una dosis única.

Glicopirronio

El glicopirronio es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de acción prolongada y elevada afinidad, utilizado por vía inhalatoria como tratamiento broncodilatador. El glicopirronio actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, lo que provoca su dilatación. El bromuro de glicopirronio es un antagonista de alta afinidad de los receptores muscarínicos con una selectividad más de 4 veces mayor para los receptores M3 humanos que para el receptor M2 humano, tal como se ha demostrado.

Eficacia clínica y seguridad

El programa de desarrollo clínico de fase III en la EPOC se llevó a cabo con DPB/FF/G 87/5/9 e incluyó dos ensayos controlados con fármaco activo de 52 semanas de duración. En el ensayo TRILOGY, DPB/FF/G se comparó con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día (1.368 pacientes aleatorizados). En el ensayo TRINITY, DPB/FF/G se comparó con tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día; además, se compararon sus efectos con una combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos (correspondientes a una dosis liberada de 84,6/5,0 microgramos), dos inhalaciones dos veces al día, más tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (2.691 pacientes aleatorizados). Ambos ensayos se realizaron en pacientes con un diagnóstico clínico de EPOC con limitación al flujo aéreo grave o muy grave (VEF_1 inferior al 50 % del predicho), puntuación de 10 o más en la prueba CAT (*COPD Assessment Test*) de evaluación de los síntomas en la EPOC y al menos una exacerbación de la EPOC en el año anterior. Los dos ensayos incluyeron aproximadamente un 20 % de pacientes que utilizaron el espaciador AeroChamber Plus.

Además, se realizaron dos ensayos de fase IIIb con el fin de respaldar la eficacia clínica y la seguridad de DPB/FF/G. TRISTAR fue un ensayo abierto controlado con fármaco activo de 26 semanas de duración en el que DPB/FF/G se comparó con una combinación por separado compuesta por una combinación fija de fluticasona/vilanterol 92/22 microgramos polvo para inhalación, una inhalación una vez al día, más tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (1.157 pacientes aleatorizados). TRIBUTE fue un ensayo controlado con fármaco activo de 52 semanas de duración en el que DPB/FF/G se comparó con una combinación fija de indacaterol/glicopirronio 85/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (1.532 pacientes aleatorizados). Los dos ensayos se realizaron en una población de pacientes con EPOC similar a las de los ensayos TRILOGY y TRINITY.

Reducción de las exacerbaciones de la EPOC

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, DPB/FF/G redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 23 % (tasa: 0,41 frente a 0,53 eventos por paciente/año; $p = 0,005$). En comparación con el tiotropio, DPB/FF/G redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 20 % (tasa: 0,46 frente a 0,57 eventos por paciente/año; $p = 0,003$). En comparación con una combinación fija de indacaterol y glicopirronio, DPB/FF/G redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 15 % (tasa: 0,50 frente a 0,59 eventos por paciente/año; $p = 0,043$). En comparación con el tiotropio, DPB/FF/G también redujo la tasa de exacerbaciones graves (es decir, excluidas las exacerbaciones moderadas) en un 32 % (tasa: 0,067 frente a 0,098 eventos por paciente/año; $p = 0,017$). No se observaron diferencias al comparar DPB/FF/G con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio (tasa de exacerbaciones moderadas/graves: 0,46 frente a 0,45 eventos por paciente/año). Además, en comparación tanto con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol como con el tiotropio, DPB/FF/G prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación ((hazard ratio) razón de riesgo instantáneo: 0,80 y 0,84, respectivamente; $p = 0,020$ y $0,015$, respectivamente), sin diferencias entre DPB/FF/G y la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio ((hazard ratio) razón de riesgo instantáneo: 1,06).

Efectos sobre la función pulmonar

VEF₁ pre-dosis

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, DPB/FF/G mejoró el VEF₁ previo a la dosis en 81 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 63 ml tras 52 semanas de tratamiento. En comparación con el tiotropio, DPB/FF/G mejoró el VEF₁ previo a la dosis en 51 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 61 ml tras 52 semanas de tratamiento. Estas mejorías fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En comparación con una combinación fija de indacaterol y glicopirronio, DPB/FF/G mejoró el VEF₁ previo a la dosis promedio a lo largo del periodo de

tratamiento de 52 semanas en 22 ml ($p = 0,018$). Se observaron mejorías similares, aunque no estadísticamente significativas, en las semanas 26 y 52.

No se observaron diferencias al comparar DPB/FF/G con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio (diferencia de 3 ml en el VEF₁ previo a la dosis tras 52 semanas de tratamiento).

VEF₁ 2 horas post-dosis

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, DPB/FF/G mejoró significativamente el VEF₁ 2 horas después de la dosis en 117 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 103 ml tras 52 semanas de tratamiento ($p < 0,001$). Esta variable solo se determinó en el ensayo TRILOGY.

Capacidad inspiratoria (CI)

En comparación con el tiotropio, DPB/FF/G mejoró significativamente la CI en 39 ml ($p = 0,025$) y 60 ml ($p = 0,001$) tras 26 y 52 semanas de tratamiento, respectivamente. Se observaron efectos similares al comparar Trydonis con la combinación triple por separado. Esta variable solo se determinó en el ensayo TRINITY.

Resultados sintomáticos

DPB/FF/G mejoró significativamente la disnea (medida como la puntuación focal en el TDI [*Transition Dyspnoea Index*]) tras 26 semanas de tratamiento en comparación con la situación basal (en 1,71 unidades; $p < 0,001$), pero la diferencia media ajustada frente a una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol no fue estadísticamente significativa (0,21 unidades; $p = 0,160$). Un análisis de los respondedores mostró que un porcentaje significativamente mayor de pacientes presentaron una mejoría clínicamente significativa (puntuación focal igual o superior a 1) tras 26 semanas con DPB/FF/G que con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol (57,4 % frente a 51,8 %; $p = 0,027$). El TDI solo se determinó en el ensayo TRILOGY. DPB/FF/G también fue superior en un grado estadísticamente significativo frente a una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, al tiotropio y a una combinación fija de indacaterol y glicopirronio en cuanto a mejoría de la calidad de vida (medida como la puntuación total en el SGRQ [*Saint George Respiratory Questionnaire*]). No se observaron diferencias al comparar DPB/FF/G con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de fluticasona y vilanterol más tiotropio. Un análisis de los respondedores mostró que un porcentaje significativamente mayor de pacientes presentaron una mejoría clínicamente significativa (reducción con respecto a la situación basal igual o superior a 4) tras 26 y 52 semanas con DPB/FF/G que con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, y que con el tiotropio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Trydonis en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Trydonis – combinación fija

La exposición sistémica al dipropionato de beclometasona, el formoterol y el glicopirronio se ha investigado en un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos. En el ensayo se compararon los datos obtenidos tras el tratamiento con una dosis única de Trydonis (4 inhalaciones de 100/6/25 microgramos, una formulación no comercializada que contenía una dosis dos veces superior a la aprobada para el glicopirronio) o una dosis única de la combinación por separado de dipropionato de beclometasona/formoterol (4 inhalaciones de 100/6 microgramos) más glicopirronio (4 inhalaciones de 25 microgramos). La concentración plasmática máxima del principal metabolito activo del dipropionato de beclometasona (17-monopropionato de beclometasona) y el formoterol, así como la exposición sistémica a los mismos, fueron similares tras la administración de la combinación fija o por separado. Para el glicopirronio, la concentración plasmática máxima fue similar tras la

administración de la combinación fija o por separado, mientras que la exposición sistémica fue ligeramente mayor tras la administración de Trydonis que con la combinación por separado. En este ensayo también se investigó la posible interacción farmacocinética entre los componentes activos de Trydonis al comparar los datos farmacocinéticos obtenidos tras una dosis única de la combinación por separado o tras una dosis única de los componentes individuales dipropionato de beclometasona/formoterol o glicopirronio. No hubo datos indicativos claros de interacción farmacocinética, pero la combinación por separado mostró niveles ligeramente más altos de formoterol y glicopirronio de forma transitoria inmediatamente después de la administración en comparación con los componentes individuales. Es de destacar que el componente individual glicopirronio, formulado como inhalador a presión de dosis medida, que se utilizó en los ensayos farmacocinéticos, no se encuentra disponible comercialmente.

La proporcionalidad con respecto a la dosis de la exposición sistémica y pulmonar al dipropionato de beclometasona se ha investigado en un ensayo farmacocinético realizado en sujetos sanos con formulaciones de DPB/FF/G no comercializadas, que contenían el doble de la concentración aprobada de glicopirronio (administrado como dosis medida). En el ensayo se compararon los datos obtenidos después del tratamiento con una dosis única (4 inhalaciones) de DPB/FF/G 200/6/25 microgramos o una dosis única (4 inhalaciones) de DPB/FF/G 100/6/25 microgramos (ambas son formulaciones no comercializadas que contienen el doble de la concentración aprobada de glicopirronio). El tratamiento con DPB/FF/G 200/6/25 microgramos dio lugar a una exposición sistémica y pulmonar dos veces mayor al dipropionato de beclometasona y a su principal metabolito activo (17-monopropionato de beclometasona) en comparación con DPB/FF/G 100/6/25 microgramos, lo que está en consonancia con las diferentes concentraciones de las dos formulaciones. La exposición sistémica y pulmonar al glicopirronio y al formoterol fue similar después de los dos tratamientos, aunque se observó una gran variabilidad en la $C_{m\acute{a}x}$ del bromuro de glicopirronio.

Una comparación entre los ensayos mostró que la farmacocinética del 17-monopropionato de beclometasona, el formoterol y el glicopirronio es similar en los pacientes con EPOC y en los sujetos sanos.

Efecto de un espaciador

En los pacientes con EPOC, el uso de Trydonis con el espaciador AeroChamber Plus aumentó el suministro pulmonar de 17-monopropionato de beclometasona, formoterol y glicopirronio (las concentraciones plasmáticas máximas aumentaron en un 15 %, un 58 % y un 60 %, respectivamente). La exposición sistémica total (determinada mediante el AUC_{0-t}) se vio ligeramente reducida para el 17-monopropionato de beclometasona (en un 37 %) y el formoterol (en un 24 %) y, por el contrario, aumentada para el glicopirronio (en un 45 %). Ver también la sección 4.2.

Efecto de la insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a grave no afectó a la exposición sistémica (AUC_{0-t}) al dipropionato de beclometasona, a su metabolito 17-monopropionato de beclometasona ni al formoterol. En el caso del glicopirronio, no hubo repercusión en los sujetos con insuficiencia renal leve y moderada. Sin embargo, en los sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²), se observó un aumento hasta por 2,5 de la exposición sistémica total, como consecuencia de una reducción significativa de la cantidad excretada en la orina (una reducción de aproximadamente el 90 % del aclaramiento renal del glicopirronio). Las simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético mostraron que incluso cuando las covariables presentaban valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg y tasa de filtración glomerular concomitante inferior a 27 ml/min/1,73 m²), la exposición a los principios activos de Trydonis seguía encontrándose en un intervalo de aproximadamente por 2,5 en comparación con la exposición en un paciente típico con valores de covariables medianos.

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona es un profármaco con débil afinidad de unión a los receptores de los glucocorticoides, que se hidroliza a través de enzimas estererasas a un metabolito activo, el 17-monopropionato de beclometasona, que tiene una actividad antiinflamatoria tópica más potente que el profármaco dipropionato de beclometasona.

Absorción, distribución y biotransformación

El dipropionato de beclometasona inhalado se absorbe rápidamente a través de los pulmones; antes de la absorción, tiene lugar una amplia conversión a 17-monopropionato de beclometasona mediada por las enzimas esterasas que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo proviene de la absorción pulmonar (36 %) y de la absorción gastrointestinal de la dosis ingerida. La disponibilidad del dipropionato de beclometasona ingerido es insignificante; no obstante, la conversión presistémica a 17-monopropionato de beclometasona da lugar a que el 41 % de la dosis se absorba en forma de metabolito activo. Existe un incremento aproximadamente lineal de la exposición sistémica a medida que aumenta la dosis inhalada. La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación es de alrededor del 2 % y el 62 % de la dosis nominal para el dipropionato de beclometasona inalterado y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente. Tras la administración intravenosa, la disposición del dipropionato de beclometasona y su metabolito activo se caracteriza por un elevado aclaramiento plasmático (150 y 120 l/h, respectivamente), con un pequeño volumen de distribución en el estado estacionario para el dipropionato de beclometasona (20 l) y una distribución tisular más amplia para su metabolito activo (424 l). La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente alta.

Eliminación

La excreción por las heces es la principal vía de eliminación del dipropionato de beclometasona, sobre todo en forma de metabolitos polares. La excreción renal del dipropionato de beclometasona y sus metabolitos es insignificante. Las semividas de eliminación terminales son de 0,5 horas y 2,7 horas para el dipropionato de beclometasona y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del dipropionato de beclometasona en los pacientes con insuficiencia hepática, pero, dado que el del dipropionato de beclometasona sufre un metabolismo muy rápido a través de las enzimas esterasas presentes en el líquido intestinal, el suero, los pulmones y el hígado para formar los productos más polares 21-monopropionato de beclometasona, 17-monopropionato de beclometasona y beclometasona, no se prevé que la insuficiencia hepática modifique la farmacocinética ni el perfil de seguridad del dipropionato de beclometasona.

Formoterol

Absorción y distribución

Tras la inhalación, el formoterol se absorbe tanto por el pulmón como por el tubo digestivo. La fracción de una dosis inhalada que se ingiere tras la administración con un inhalador de dosis medida puede oscilar entre un 60 % y un 90 %. Al menos el 65 % de la fracción ingerida se absorbe a través del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas del principio activo inalterado se producen en un plazo de 0,5 a 1 horas después de la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es del 61-64 %, con un 34 % unido a la albúmina. No hubo saturación de la unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con las dosis terapéuticas. La semivida de eliminación determinada tras la administración oral es de 2-3 horas. La absorción del formoterol es lineal tras la inhalación de 12 a 96 microgramos de formoterol.

Biotransformación

El formoterol se metaboliza ampliamente y la vía fundamental implica una conjugación directa en el grupo hidroxilo fenólico. El conjugado con ácido glucurónico es inactivo. La segunda vía principal implica una O-desmetilación seguida de una conjugación en el grupo 2'-hidroxilo fenólico. Las isoenzimas del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 están implicadas en la O-desmetilación del formoterol. El hígado parece ser el principal lugar de metabolismo. El formoterol no inhibe a las enzimas CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

Eliminación

La excreción urinaria acumulada de formoterol tras una única inhalación mediante un inhalador de polvo seco aumentó linealmente en el intervalo posológico de 12-96 microgramos. En promedio, el 8 % y el 25 % de la dosis se excretó en forma de formoterol inalterado y total, respectivamente. De

acuerdo con las concentraciones plasmáticas medidas tras la inhalación de una dosis única de 120 microgramos por 12 sujetos sanos, se determinó que la semivida de eliminación terminal media era de 10 horas. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron alrededor de un 40 % y un 60 % del principio activo inalterado excretado con la orina, respectivamente. La proporción relativa de los dos enantiómeros permaneció constante a lo largo del intervalo posológico estudiado y no hubo datos indicativos de una acumulación relativa de uno de ellos más que el otro tras la administración repetida. Tras la administración oral (40 a 80 microgramos), del 6 % al 10 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de principio activo inalterado en los sujetos sanos; hasta el 8 % de la dosis se recuperó en forma de glucurónido. Un total del 67 % de una dosis oral de formoterol se excreta con la orina (principalmente en forma de metabolitos) y el resto con las heces. El aclaramiento renal del formoterol es de 150 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del formoterol en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, dado que el formoterol se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático, es previsible que se produzca una exposición aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Glicopirronio

Absorción y distribución

El glicopirronio tiene una estructura de amonio cuaternario que limita su paso a través de las membranas biológicas y genera una absorción gastrointestinal lenta, variable e incompleta. Tras la inhalación del glicopirronio, la biodisponibilidad pulmonar fue del 10,5 % (con ingestión de carbón activado), mientras que la biodisponibilidad absoluta fue del 12,8 % (sin ingestión de carbón activado), lo que confirma su limitada absorción gastrointestinal e indica que más del 80 % de la exposición sistémica al glicopirronio se debió a su absorción pulmonar. Tras la inhalación repetida de dosis dos veces al día de 12,5 a 50 microgramos a través de un inhalador a presión de dosis medida en pacientes con EPOC, el glicopirronio mostró una farmacocinética lineal con escasa acumulación sistémica en el estado estacionario (mediana del cociente de acumulación: 2,2-2,5). El volumen de distribución (V_z) aparente del glicopirronio inhalado aumentó en comparación con la perfusión intravenosa (6.420 l frente a 323 l), lo que refleja su eliminación más lenta tras la inhalación.

Biotransformación

El patrón metabólico del glicopirronio *in vitro* (microsomas hepáticos y hepatocitos de seres humanos, perros, ratas, ratones y conejos) fue similar entre las distintas especies y la principal reacción metabólica fue la hidroxilación de los anillos fenilo o ciclopentilo. Se constató que CYP2D6 es la única enzima responsable del metabolismo del glicopirronio.

Eliminación

La semivida de eliminación media del glicopirronio en voluntarios sanos fue de aproximadamente 6 horas tras su inyección intravenosa, mientras que tras su inhalación en pacientes con EPOC osciló entre 5 y 12 horas en el estado estacionario. Tras una inyección intravenosa única de glicopirronio, el 40 % de la dosis se excretó en la orina en un plazo de 24 horas. En los pacientes con EPOC tratados con una administración repetida dos veces al día de glicopirronio inhalado, la fracción de la dosis excretada con la orina osciló entre un 13,0 % y un 14,5 % en el estado estacionario. El aclaramiento renal medio fue similar a lo largo del intervalo de dosis estudiadas y tras la inhalación única y repetida (intervalo: 281-396 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad

En un estudio de inhalación en perros monitorizados mediante telemetría, el sistema cardiovascular fue uno de los principalmente afectados por efectos agudos de Trydonis (aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, cambios en el ECG con dosis más altas), estando los efectos probablemente relacionados principalmente con la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y

la actividad antimuscarínica del glicopirronio. No se hallaron datos indicativos de efectos superaditivos de la combinación triple cuando se comparó con los componentes individuales.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de inhalación con Trydonis a dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración en ratas y perros, las principales alteraciones observadas guardaron relación con efectos sobre el sistema inmunitario (probablemente debidas a los efectos corticoesteroides sistémicos del dipropionato de beclometasona y de su metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona) y sobre el sistema cardiovascular (probablemente relacionadas con la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y con la actividad antimuscarínica del glicopirronio). El perfil toxicológico de la combinación triple reflejó el de los componentes activos individuales sin un aumento relevante de la toxicidad y sin resultados inesperados.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

El dipropionato de beclometasona/17-monopropionato de beclometasona se consideró responsable de los efectos de toxicidad para la reproducción en las ratas, como reducción de la tasa de concepción, del índice de fertilidad, de los parámetros de desarrollo embrionario temprano (pérdida de implantación), retraso en la osificación e incidencia aumentada de variaciones viscerales, mientras que los efectos tocológicos y antimuscarínicos, atribuidos a la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y a la actividad antimuscarínica del glicopirronio, afectaron a las ratas gestantes en la fase tardía de la gestación y/o en la fase temprana de la lactancia, provocando una pérdida de las crías.

Genotoxicidad

No se ha evaluado la genotoxicidad de Trydonis, pero los componentes activos individuales carecieron de actividad genotóxica en los sistemas de ensayo convencionales.

Carcinogenicidad

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con Trydonis. No obstante, en un ensayo de carcinogenicidad por inhalación en ratas de 104 semanas de duración y en un ensayo de carcinogenicidad por administración oral en ratones transgénicos Tg.rasH2 de 26 semanas de duración, el bromuro de glicopirronio no mostró potencial carcinogénico y los datos publicados procedentes de ensayos a largo plazo realizados con dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol en ratas no indican un potencial carcinogénico clínicamente relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Ácido clorhídrico
Norflurano (propelente)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Envase a presión de 60 pulsaciones

21 meses.

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso para 2 meses a 25 °C.
Tras la dispensación, el medicamento se puede conservar un máximo de 2 meses a una temperatura de hasta 25 °C.

Envase a presión de 120 (tomado de un envase individual o múltiple) y 180 pulsaciones

22 meses.

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica durante el uso para 4 meses a 25 °C.
Tras la dispensación, el medicamento se puede conservar un máximo de 4 meses a una temperatura de hasta 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.
No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.
No perforar el envase a presión.

Antes de la dispensación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación durante el uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase a presión (recubierto de aluminio), con una válvula dosificadora. El envase a presión está insertado en un inhalador de polipropileno que incorpora un aplicador bucal y un contador de dosis (60 pulsaciones o 120 pulsaciones por envase a presión) o un indicador de dosis (180 pulsaciones por envase a presión) y viene provisto de un capuchón de polipropileno para el aplicador bucal.

Tamaños de envases:

Envase de 1 envase con 60, 120 o 180 pulsaciones.
Envase múltiple que contiene 240 pulsaciones (2 envases con 120 pulsaciones cada uno).
Envase múltiple que contiene 360 pulsaciones (3 envases con 120 pulsaciones cada uno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para los farmacéuticos:

Anotar la fecha de dispensación al paciente en el envase.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/abril/2018

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 88 microgramos/5 microgramos/9 microgramos polvo para inhalación.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis liberada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 88 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio (en forma de 11 microgramos bromuro de glicopirronio).

Cada dosis medida contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos bromuro de glicopirronio).

Excipiente con efecto conocido

Cada inhalación contiene 9,9 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

Polvo blanco o casi blanco en un inhalador blanco (NEXThaler).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada o grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticoesteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con una combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (para los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones, ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día.

La dosis máxima es de dos inhalaciones dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años).

Insuficiencia renal

Trydonis puede usarse en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 50 a < 80 ml/min/1,73 m²) a moderada (TFG ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m²). El uso en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m²) que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una

reducción significativa del peso corporal, solo se debe considerar si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos relevantes sobre el uso de Trydonis en los pacientes con insuficiencia hepática grave (categorizados como clase C de Child-Pugh) y el medicamento se debe usar con precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de Trydonis en la población pediátrica (de edad inferior a 18 años) para la indicación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no es apropiado.

Forma de administración

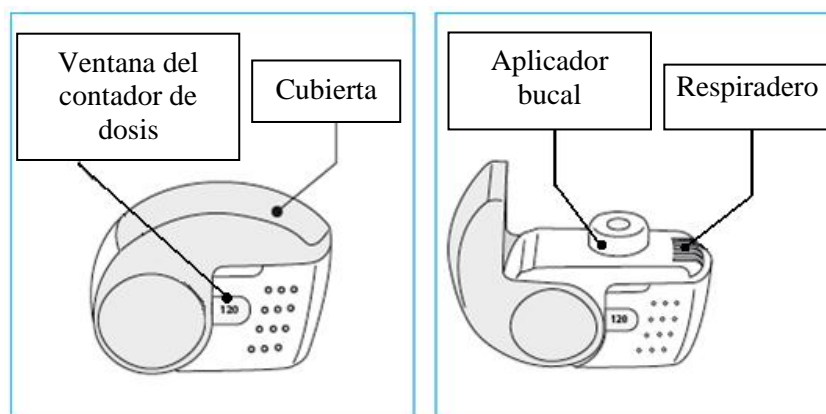
Uso por vía inhalatoria.

El inhalador es un inhalador activado por la inhalación. Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe instruir al paciente sobre cómo utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente (ver “Instrucciones de uso” más abajo).

Se debe aconsejar al paciente que lea detenidamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo.

Tras cada inhalación, el paciente debe enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua sin tragarla o cepillarse los dientes (ver sección 4.4).

Instrucciones de uso



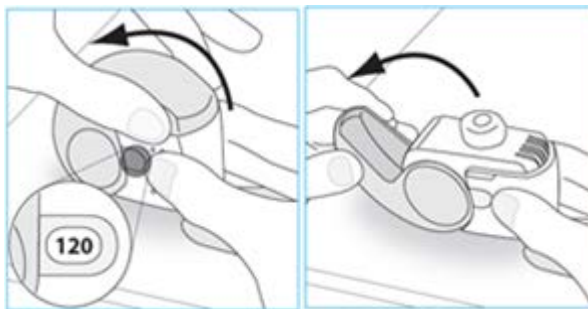
Informe al paciente cuando utilice un inhalador nuevo

- Si la bolsa no está cerrada o presenta algún daño o si el inhalador parece estar roto o dañado, el paciente debe devolverlo al farmacéutico que se lo suministró y conseguir uno nuevo.
- El paciente debe anotar la fecha de apertura de la bolsa en la etiqueta de la caja.
- La ventana del contador de dosis tiene que indicar “120”. Si el número indicado es menor de “120”, el paciente debe devolver el inhalador al farmacéutico que se lo suministró y conseguir uno nuevo.

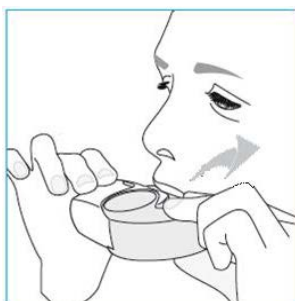
Uso del inhalador

El paciente debe estar en pie o sentado en posición erguida cuando inhale del inhalador. Se deben seguir los pasos descritos a continuación.

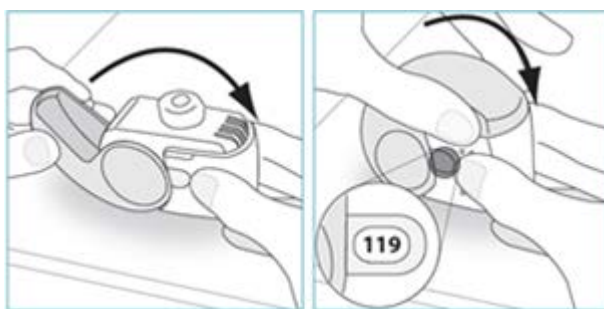
1. El paciente debe sostener el inhalador en posición vertical, comprobar el número de dosis (cualquier número entre “1” y “120” indica que quedan dosis) y abrir completamente la cubierta.



2. El paciente debe espirar de forma lenta y tan profunda como le resulte cómodo para vaciar los pulmones, con el inhalador apartado.
3. El paciente debe colocar los labios alrededor del aplicador bucal, sin cubrir el respiradero ni inhalar de él.
4. El paciente debe inspirar de forma fuerte y profunda por la boca. Puede notar cierto sabor u oír o sentir un chasquido al tomar la dosis.



5. A continuación, el paciente debe retirar el inhalador de la boca, aguantar la respiración tanto tiempo como le sea posible de forma cómoda (5-10 segundos) y, seguidamente, espirar lentamente. El paciente no debe espirar a través del inhalador.
6. Tras el uso, el paciente debe volver a colocar el inhalador en posición vertical, cerrar completamente la cubierta y comprobar el contador de dosis para asegurarse de que haya bajado una unidad.



7. Si es necesario tomar otra dosis, el paciente debe repetir los pasos 1-6.

NOTA: El número de inhalaciones indicado en la ventana de la carcasa no disminuye al cerrar la cubierta si el paciente no ha inhalado a través del inhalador. Se debe indicar al paciente que abra la cubierta del inhalador solo cuando sea necesario. En caso de que el paciente haya abierto el inhalador, pero no haya inhalado y cierre la cubierta, la dosis retorna al depósito de polvo del inhalador; la siguiente dosis puede inhalarse sin ningún problema.

Limpieza

Normalmente no es necesario limpiar el inhalador de forma periódica. El paciente puede limpiar el inhalador después de usarlo con un paño o pañuelo de papel seco, pero no con agua u otros líquidos.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No apto para uso en episodios agudos

Este medicamento no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo ni para tratar una exacerbación aguda de la enfermedad (es decir, como terapia de rescate).

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediata tras la administración. Si aparecen signos indicativos de reacciones alérgicas, en especial angioedema (incluidas dificultades para respirar o tragar, hinchazón de la lengua, los labios y la cara), urticaria o erupción cutánea, se debe interrumpir inmediatamente la administración del tratamiento e instaurar una terapia alternativa.

Broncoespasmo paradójico

Se puede producir un broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de las sibilancias y la disnea tras la administración de la dosis. Esto se debe tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida (de rescate). Se debe interrumpir de inmediato la administración del tratamiento, evaluar al paciente e instaurar una terapia alternativa, si es necesario.

Deterioro de la enfermedad

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar con el mismo y buscar asistencia médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y hace necesaria una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito o progresivo de los síntomas resulta potencialmente mortal, y el paciente debe buscar atención médica urgente.

Efectos cardiovasculares

Debido a la presencia de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada, Trydonis se debe usar con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado y taquiarritmias (latido cardíaco acelerado y/o irregular, incluida la fibrilación auricular), estenosis aórtica subvalvular idiopática, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, cardiopatía grave (especialmente infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatías oclusivas (especialmente arterioesclerosis), hipertensión arterial y aneurisma.

También se debe proceder con precaución al tratar a los pacientes que se sospecha o se sabe que tienen una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos para los hombres o > 470 milisegundos para las mujeres), ya sea congénito o inducido por medicamentos. Los pacientes diagnosticados de las enfermedades cardiovasculares descritas fueron excluidos de los ensayos clínicos con Trydonis.

Si se programa una anestesia con anestésicos halogenados, se debe garantizar que Trydonis no se administre durante al menos 12 horas antes del inicio de la anestesia, ya que existe riesgo de arritmias cardíacas.

También se requiere precaución cuando se trate a pacientes con hipertiroidismo, diabetes mellitus, feocromocitoma e hipopotasemia no tratada.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticoides inhalados. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de neumonía con el aumento de la dosis de esteroides, pero esto no ha sido demostrado de manera concluyente en todos los ensayos.

No hay evidencia clínica concluyente de diferencias intra-clase en la magnitud del riesgo de neumonía entre los corticosteroides inhalados.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones se superponen con los síntomas de exacerbación de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en pacientes con EPOC incluyen el tabaquismo habitual, pacientes de edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC grave.

Efectos de corticoesteroides sistémicos

Se pueden producir efectos sistémicos con cualquier corticoesteroide inhalado, especialmente cuando se prescriben dosis altas durante periodos de tiempo prolongados. La dosis diaria de Trydonis corresponde a una dosis media de corticoesteroide inhalado; además, es mucho menos probable que se produzcan estos efectos que con los corticoesteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos se encuentran: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión adrenal, retraso del crecimiento, reducción de la densidad mineral ósea y, más raramente, diversos efectos psicológicos o conductuales entre los que se encuentran hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en los niños). Por lo tanto, es importante evaluar al paciente periódicamente.

Trydonis se debe administrar con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o quiescente y en pacientes con infecciones fúngicas y víricas de las vías respiratorias.

Hipopotasemia

La terapia con agonistas beta2 puede provocar una hipopotasemia potencialmente grave, que puede causar efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja especial precaución en pacientes con enfermedad grave, ya que este efecto puede verse potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede verse potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducir hipopotasemia, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos (ver sección 4.5). También se recomienda precaución cuando se utilicen varios broncodilatadores de rescate. En estas situaciones se recomienda monitorizar las concentraciones séricas de potasio.

Hiper glucemia

La inhalación de formoterol puede provocar un aumento de las concentraciones sanguíneas de glucosa. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucosa sanguínea durante el tratamiento, siguiendo las directrices establecidas en los pacientes con diabetes.

Efecto anticolinérgico

El glicopirronio se debe usar con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática o retención urinaria. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y de que deben interrumpir el tratamiento y ponerse en contacto con su médico inmediatamente si aparece alguno de estos signos o síntomas. Además, debido al efecto anticolinérgico del glicopirronio, no se recomienda la administración concomitante a largo plazo con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos (ver sección 4.5).

Pacientes con insuficiencia renal grave

En los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos aquellos con nefropatía terminal que requiere diálisis, especialmente si se asocia a una reducción significativa del peso corporal, solo se debe usar Trydonis si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, solo se debe usar Trydonis si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a estos pacientes en busca de posibles reacciones adversas.

Prevención de las infecciones orofaríngeas

Con el fin de reducir el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*, se debe aconsejar a los pacientes que se enjuaguen la boca o hagan gárgaras con agua sin tragársela o se cepillen los dientes tras la inhalación de la dosis prescrita.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Contenido de lactosa

Este medicamento contiene lactosa.

La lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche, las cuales pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones con los medicamentos que afectan a los mecanismos de excreción renal (ver sección 5.2). El efecto de la inhibición del transporte de cationes orgánicos (usando cimetidina como inhibidor sonda de los transportadores OCT2 y MATE1) en los riñones sobre la eliminación del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC_{0-t}), del 16 %, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 20 %, debido a la administración concomitante de cimetidina.

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo por CYP3A que algunos otros corticoesteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos medicamentos.

Interacciones farmacodinámicas

Relacionadas con el formoterol

Se deben evitar los betabloqueantes no selectivos (incluidos los colirios) en los pacientes tratados con formoterol inhalado. Si se administran por motivos de urgencia, el efecto del formoterol se verá reducido o suprimido.

El uso concomitante de otros medicamentos beta-adrenérgicos puede provocar efectos potencialmente aditivos; por lo tanto, se requiere precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta-adrenérgicos concomitantemente con formoterol.

El tratamiento concomitantemente con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L-dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos beta2.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, pueden desencadenar reacciones hipertensivas.

Existe un riesgo elevado de arritmias en los pacientes sometidos a anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El tratamiento concomitante con derivados xantínicos, esteroides o diuréticos puede potenciar un posible efecto hipopotasémico de los agonistas beta2 (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede aumentar la propensión a las arritmias en los pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Relacionadas con el glicopirronio

No se ha estudiado la administración concomitante a largo plazo de Trydonis con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos y, por lo tanto, no se recomienda su administración (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Trydonis en mujeres embarazadas. Los ensayos realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sabe que los glucocorticoides causan efectos en la fase temprana de la gestación, mientras que los simpaticomiméticos beta2 como el formoterol tienen efectos tocolíticos. Por lo tanto, como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trydonis durante el embarazo y durante el trabajo de parto.

Trydonis solo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre supera al posible riesgo para el feto. Los lactantes y recién nacidos de madres tratadas con dosis significativas deben ser monitorizados ante la posibilidad de supresión adrenal.

Lactancia

No hay datos clínicos relevantes relativos al uso de Trydonis durante la lactancia en los seres humanos.

Los glucocorticoides se excretan en la leche materna. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona y sus metabolitos también se excretan en la leche materna.

Se desconoce si el formoterol o el glicopirronio (incluidos sus metabolitos) se excretan en la leche materna, pero se han detectado en la leche de animales lactantes. Los anticolinérgicos como el glicopirronio podrían suprimir la lactancia.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Trydonis tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado ensayos específicos con Trydonis con respecto a su seguridad para la fertilidad humana. Los ensayos realizados en animales han mostrado deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trydonis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un ensayo de 4 semanas de duración, el perfil de seguridad de Trydonis polvo para inhalación fue similar al observado para Trydonis solución en envase a presión.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en pacientes con EPOC o asma con Trydonis solución en envase a presión son respectivamente: disfonía (0,3 % y 1,5 %) y candidiasis oral (0,8 % y 0,3 %), que normalmente se asocian a los corticoesteroides inhalados; espasmos musculares (0,4 % y 0,2 %), que se pueden atribuir al componente agonista beta2 de acción prolongada; y sequedad de boca (0,4 % y 0,5 %), que es un efecto anticolinérgico típico. De forma similar, se notificó sequedad de boca en 2 pacientes (0,6 %) con Trydonis polvo para inhalación. En los pacientes asmáticos, las reacciones adversas tienden a agruparse en los 3 primeros meses tras el inicio de la terapia y se hacen menos frecuentes con el uso a más largo plazo (tras 6 meses de tratamiento).

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se muestran las reacciones adversas asociadas al dipropionato de beclometasona/formoterol/glicopirronio que ocurrieron durante los estudios clínicos y la experiencia poscomercialización, así como las reacciones adversas para los componentes individuales comercializados, enumeradas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía (en pacientes con EPOC), faringitis, candidiasis oral, infección del tracto urinario ¹ , nasofaringitis ¹	Frecuentes
	Gripe ¹ , infección fúngica oral, candidiasis orofaríngea, candidiasis esofágica, (oro)faringitis fúngica, sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , candidiasis vulvovaginal ¹	Poco frecuentes
	Infección (fúngica) de las vías respiratorias bajas	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Granulocitopenia ¹	Poco frecuentes
	Trombocitopenia ¹	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico	Dermatitis alérgica ¹	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad, incluidos eritema, edema de labios, cara, ojos y faringe	Raras
Trastornos endocrinos	Supresión adrenal ¹	Muy raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia	Poco frecuentes
	Disminución del apetito	Raras
Trastornos psiquiátricos	Agitación ¹	Poco frecuentes
	Hiperactividad psicomotora ¹ , trastornos del sueño ¹ , ansiedad, depresión ¹ , agresividad ¹ , cambios conductuales (predominantemente en niños) ¹	Frecuencia no conocida
	Insomnio	Raras

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
	Temblor, mareo, disgeusia ¹ , hipoestesia ¹	Poco frecuentes
	Hipersomnio	Raras
Trastornos oculares	Visión borrosa ¹ (ver también sección 4.4)	Frecuencia no conocida
	Glaucoma ¹ , cataratas ¹	Muy raras
Trastornos del oído y del laberinto	Otosalpingitis ¹	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular, prolongación del QT electrocardiográfico, taquicardia, taquiarritmia ¹ , palpitaciones	Poco frecuentes
	Angina de pecho (estable ¹ e inestable), extrasístoles (ventriculares ¹ y supraventriculares), ritmo nodal, bradicardia sinusal	Raras
Trastornos vasculares	Hiperemia ¹ , rubor ¹ , hipertensión	Poco frecuentes
	Extravasación sanguínea	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía	Frecuentes
	Crisis asmática ¹ , tos, tos productiva ¹ , irritación de garganta, epistaxis ¹ , eritema faríngeo	Poco frecuentes
	Broncoespasmo paradójico ¹ , exacerbaciones asmáticas, dolor orofaríngeo, inflamación faríngea, sequedad de garganta	Raras
	Disnea ¹	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ , sequedad de boca, disfagia ¹ , náuseas, dispepsia ¹ , sensación de quemazón en los labios ¹ , caries dental ¹ , estomatitis (aftosa)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea ¹ , urticaria, prurito, hiperhidrosis ¹	Poco frecuentes
	Angioedema ¹	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares, mialgias, dolor en las extremidades ¹ , dolor torácico musculoesquelético ¹	Poco frecuentes
	Retraso en el crecimiento ¹	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Disuria, retención urinaria, nefritis ¹	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga ¹	Poco frecuentes
	Astenia	Raras
	Edema periférico ¹	Muy raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la proteína C reactiva ¹ , aumento del recuento de plaquetas ¹ , aumento de ácidos grasos libres ¹ , aumento de insulina en sangre ¹ , aumento de cuerpos cetónicos en sangre ¹ , disminución del cortisol ¹	Poco frecuentes
	Aumento de la presión arterial ¹ , disminución de la presión arterial ¹	Raras
	Disminución de la densidad ósea ¹	Muy raras

¹ Reacciones adversas notificadas en la Ficha Técnica o RCP para al menos uno de los componentes individuales, pero no observadas como reacciones adversas en el desarrollo clínico de Trydonis

Entre las reacciones adversas observadas, las siguientes se asocian típicamente con:

Dipropionato de beclometasona

Neumonía, infecciones fúngicas orales, infección fúngica de las vías respiratorias bajas, disfonía, irritación de garganta, hiperglucemia, trastornos psiquiátricos, disminución del cortisol, visión borrosa.

Formoterol

Hipopotasemia, hiperglucemia, temblor, palpitations, espasmos musculares, prolongación del QT electrocardiográfico, aumento de la presión arterial, disminución de la presión arterial, fibrilación auricular, taquicardia, taquiarritmia, angina de pecho (estable e inestable), extrasístoles ventriculares, ritmo nodal.

Glicopirronio

Glaucoma, fibrilación auricular, taquicardia, palpitations, sequedad de boca, caries dental, disuria, retención urinaria, infección del tracto urinario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis de Trydonis puede producir signos y síntomas debidos a las acciones farmacológicas de sus componentes individuales, incluidos los observados con la sobredosis de otros agonistas beta2 o anticolinérgicos, y concordantes con los efectos de clase conocidos de los corticoesteroides inhalados (ver sección 4.4). En caso de sobredosis, los síntomas del paciente deben recibir tratamiento de apoyo junto con una adecuada monitorización, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluidas combinaciones triples con corticoesteroides. Código ATC: R03AL09.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Trydonis contiene dipropionato de beclometasona, formoterol y glicopirronio (DPB/FF/G) en una formulación en polvo seco que genera una dosis formada por partículas extrafinas y depósito conjunto de los tres componentes. Las partículas por dosis de Trydonis son en promedio mucho más pequeñas que las suministradas con las formulaciones no extrafinas. Para el dipropionato de beclometasona, esto da lugar a un efecto más potente que el de las formulaciones con una distribución de tamaño de las partículas no extrafina (100 microgramos de dipropionato de beclometasona extrafino en Trydonis equivalen a 250 microgramos de dipropionato de beclometasona en una formulación no extrafina).

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona administrado por vía inhalatoria en las dosis recomendadas tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en los pulmones. Los glucocorticoides se utilizan comúnmente para la supresión de la inflamación en enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias. Su acción está mediada por la unión a receptores glucocorticoideos en el citoplasma, lo que origina un aumento de la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias.

Formoterol

El formoterol es un agonista adrenérgico beta2 selectivo que produce una relajación del músculo liso bronquial en los pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador se establece rápidamente, en un plazo de 1-3 minutos después de la inhalación, y tiene una duración de 12 horas tras una dosis única.

Glicopirronio

El glicopirronio es un antagonista de los receptores muscarínicos (anticolinérgico) de acción prolongada y elevada afinidad, utilizado por vía inhalatoria como tratamiento broncodilatador. El glicopirronio actúa bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, lo que provoca su dilatación. El bromuro de glicopirronio es un antagonista de alta afinidad de los receptores muscarínicos con una selectividad más de 4 veces mayor para los receptores M3 humanos que para el receptor M2 humano, tal como se ha demostrado.

Eficacia clínica y seguridad

Trydonis polvo para inhalación

El programa de desarrollo de Trydonis polvo para inhalación se llevó a cabo con DPB/FF/G 88/5/9 e incluyó un ensayo de no inferioridad de 4 semanas de duración. El ensayo TRI-D fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con fármaco activo, doble ciego, triple cruzado y con doble simulación, en el que se compararon 3 periodos de tratamiento de 4 semanas de duración cada uno, con DPB/FF/G polvo para inhalación, DPB/FF/G solución para inhalación en envase a presión y una combinación de dosis fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos solución para inhalación en envase a presión, cada uno suministrado en forma de 2 inhalaciones dos veces al día, separados por periodos de lavado de 2 semanas, en pacientes con EPOC estable de moderada a grave. Las variables coprimarias de la eficacia fueron el cambio con respecto a la situación basal del AUC_{0-12h} del VEF_1 normalizado en función del tiempo y del VEF_1 valle a las 24 horas el día 28.

Efectos sobre la función pulmonar

Se aleatorizaron 366 pacientes. Se demostró la no inferioridad de DPB/FF/G polvo para inhalación frente a DPB/FF/G solución para inhalación en envase a presión para ambas variables coprimarias, con unos límites inferiores del intervalo de confianza de las diferencias de medias ajustadas en niveles por encima del umbral de no inferioridad de -50 ml: las diferencias medias ajustadas (IC del 95 %) fueron -20 ml (-35; -6) para el AUC_{0-12h} del VEF_1 y 3 ml (-15; 20) para el VEF_1 valle a las 24 horas el día 28.

Tanto DPB/FF/G polvo para inhalación como la solución para inhalación en envase a presión mejoraron significativamente el AUC_{0-12h} del VEF_1 frente a la combinación de dosis fija de dipropionato de beclometasona y formoterol solución para inhalación en envase a presión en 85 ml (IC del 95 %: 70; 99) y 105 ml (IC del 95 %: 90; 120), respectivamente ($p < 0,001$ para ambos).

Flujo inspiratorio

Se realizó un ensayo abierto con placebo para verificar que el flujo inspiratorio que podía generarse a través del inhalador no estaba condicionado por la edad del paciente, la enfermedad y la gravedad de la misma y, por lo tanto, se podía conseguir la activación y el suministro de los principios activos a partir del dispositivo en todos los pacientes. La variable primaria fue el porcentaje de pacientes en cada grupo etario y de enfermedad capaces de activar el inhalador. En el ensayo participaron 89 pacientes, con un intervalo de edad de 5-84 años, incluidos pacientes con asma moderada y grave ($VEF_1 > 60\%$ y $\leq 60\%$ del previsto, respectivamente) y pacientes con EPOC moderada y grave ($VEF_1 \geq 50\%$ y $< 50\%$ del previsto, respectivamente). Todos los pacientes, independientemente de su edad, enfermedad y gravedad de la misma, fueron capaces de generar un flujo inspiratorio suficiente para activar el inhalador. En un ensayo adicional abierto con placebo, los pacientes con EPOC de leve a grave, independientemente de su limitación funcional, fueron capaces de activar y usar el inhalador de forma efectiva.

Trydonis solución en envase a presión

El programa de desarrollo de Trydonis solución en envase a presión en la EPOC se llevó a cabo con DPB/FF/G 87/5/9 e incluyó dos ensayos controlados con fármaco activo de 52 semanas de duración. En el ensayo TRILOGY, DPB/FF/G se comparó con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol 100/6 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día (1.368 pacientes aleatorizados). En el ensayo TRINITY, DPB/FF/G se comparó con tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día; además, se compararon sus efectos con una combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de

beclometasona y formoterol 100/6 microgramos (correspondientes a una dosis liberada de 84,6/5,0 microgramos), dos inhalaciones dos veces al día, más tiotropio 18 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (2.691 pacientes aleatorizados). En el ensayo TRIBUTE, DPB/FF/G se comparó con una combinación fija de indacaterol/glicopirronio 85/43 microgramos polvo para inhalación (cápsula dura), una inhalación una vez al día (1,532 pacientes aleatorizados).

Reducción de las exacerbaciones de la EPOC

DPB/FF/G redujo la tasa de exacerbaciones moderadas/graves a lo largo de 52 semanas en un 23 % en comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol (tasa: 0,41 frente a 0,53 eventos por paciente/año; $p = 0,005$), en un 20 % en comparación con el tiotropio (tasa: 0,46 frente a 0,57 eventos por paciente/año; $p = 0,003$) y en un 15 % en comparación con una combinación fija de indacaterol y glicopirronio (tasa: 0,50 frente a 0,59 eventos por paciente/año; $p = 0,043$). No se observaron diferencias al comparar DPB/FF/G con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio (tasa de exacerbaciones moderadas/graves: 0,46 frente a 0,45 eventos por paciente/año).

Efectos sobre la función pulmonar

En comparación con una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, DPB/FF/G mejoró el VEF₁ previo a la dosis en 71 ml tras 28 días, en 81 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 63 ml tras 52 semanas de tratamiento. En comparación con el tiotropio, DPB/FF/G mejoró el VEF₁ previo a la dosis en 51 ml tras 26 semanas de tratamiento y en 61 ml tras 52 semanas de tratamiento. Estas mejorías fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En comparación con una combinación fija de indacaterol y glicopirronio, DPB/FF/G mejoró el VEF₁ previo a la dosis promedio a lo largo del periodo de tratamiento de 52 semanas en 22 ml ($p = 0,018$). Se observaron mejorías similares, aunque no estadísticamente significativas, en las semanas 26 y 52.

No se observaron diferencias al comparar DPB/FF/G con la combinación triple por separado compuesta por una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol más tiotropio (diferencia de 3 ml en el VEF₁ previo a la dosis tras 52 semanas de tratamiento).

Resultados sintomáticos

DPB/FF/G fue superior en un grado estadísticamente significativo frente a una combinación fija de dipropionato de beclometasona y formoterol, al tiotropio y a una combinación fija de indacaterol y glicopirronio en cuanto a mejoría de la calidad de vida (medida como la puntuación total en el SGRQ [Saint George Respiratory Questionnaire]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Trydonis en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Trydonis – combinación fija

La farmacocinética del dipropionato de beclometasona (y de su metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona), el formoterol y el bromuro de glicopirronio se investigó en un estudio farmacocinético realizado en sujetos sanos en el que se comparó Trydonis polvo para inhalación con la formulación en solución en envase a presión, ambos con una dosis liberada de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio de 100/6/12,5 µg/inhalación (8 inhalaciones correspondían a una dosis total de 800/48/100 µg). La exposición sistémica total relativa se evaluó sin la ingestión de carbón activado para abarcar el principio activo absorbido tanto por los pulmones como por el tracto gastrointestinal, mientras que la biodisponibilidad pulmonar relativa se investigó utilizando una ingestión de carbón activado para excluir la absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal.

El dipropionato de beclometasona se absorbió rápidamente, con una concentración plasmática máxima a los 10 minutos de la dosis, tanto para Trydonis polvo para inhalación como para la solución para inhalación en envase a presión. La administración del polvo para inhalación dio lugar a un aumento de la exposición sistémica total (1,2 veces mayor para la C_{max} y 2,4 veces mayor para el AUC_{0-t}) y de la biodisponibilidad pulmonar (1,3 veces mayor para la C_{max} y 2,5 veces mayor para el AUC_{0-t}) en comparación con la solución en envase a presión. El 17-monopropionato de beclometasona se formó rápidamente, mostrando una concentración plasmática máxima al cabo de unos 15-30 minutos después de la administración del medicamento. La administración del polvo para inhalación dio lugar a una exposición sistémica total ligeramente inferior en comparación con la solución en envase a presión (-17 % para la C_{max} y -16 % para el AUC_{0-t}), mientras que la biodisponibilidad pulmonar fue equivalente para el AUC_{0-t} , pero ligeramente inferior para la C_{max} (-13 %).

El formoterol se absorbió rápidamente, con una concentración plasmática máxima a los 10 minutos de la dosis, tanto para el polvo para inhalación como para la solución para inhalación en envase a presión. La administración del polvo para inhalación dio lugar a un aumento de la exposición sistémica total (1,6 veces mayor para la C_{max} y 1,2 veces mayor para el AUC_{0-t}) y de la biodisponibilidad pulmonar (1,8 veces mayor para la C_{max} y 1,9 veces mayor para el AUC_{0-t}) en comparación con la solución en envase a presión.

El perfil farmacocinético del bromuro de glicopirronio se caracterizó por una absorción rápida, con una concentración plasmática máxima a los 10 minutos de la dosis, tanto para el polvo para inhalación como para la solución para inhalación en envase a presión. La exposición sistémica total fue equivalente para el polvo para inhalación en comparación con la solución en envase a presión, pero fue 2,2 veces mayor cuando se evaluó como concentración máxima. La biodisponibilidad pulmonar fue mayor en el caso del polvo para inhalación, con una magnitud 2,9 veces mayor en la C_{max} y 1,2 veces mayor en el AUC_{0-t} .

Efecto de la insuficiencia renal

La insuficiencia renal leve a grave no afectó a la exposición sistémica (AUC_{0-t}) al dipropionato de beclometasona, a su metabolito 17-monopropionato de beclometasona ni al formoterol. En el caso del glicopirronio, no hubo repercusión en los sujetos con insuficiencia renal leve y moderada. Sin embargo, en los sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m²), se observó un aumento hasta por 2,5 de la exposición sistémica total, como consecuencia de una reducción significativa de la cantidad excretada en la orina (una reducción de aproximadamente el 90 % del aclaramiento renal del glicopirronio). Las simulaciones realizadas con un modelo farmacocinético mostraron que incluso cuando las covariables presentaban valores extremos (peso corporal inferior a 40 kg y tasa de filtración glomerular concomitante inferior a 27 ml/min/1,73 m²), la exposición a los principios activos de Trydonis seguía encontrándose en un intervalo de aproximadamente por 2,5 en comparación con la exposición en un paciente típico con valores de covariables medianos.

Dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona es un profármaco con débil afinidad de unión a los receptores de los glucocorticoides, que se hidroliza a través de enzimas esterasas a un metabolito activo, el 17-monopropionato de beclometasona, que tiene una actividad antiinflamatoria tópica más potente que el profármaco dipropionato de beclometasona.

Absorción, distribución y biotransformación

El dipropionato de beclometasona inhalado se absorbe rápidamente a través de los pulmones; antes de la absorción, tiene lugar una amplia conversión a 17-monopropionato de beclometasona mediada por las enzimas esterasas que se encuentran en la mayoría de los tejidos. La disponibilidad sistémica del metabolito activo proviene de la absorción pulmonar (36 %) y de la absorción gastrointestinal de la dosis ingerida. La disponibilidad del dipropionato de beclometasona ingerido es insignificante; no obstante, la conversión presistémica a 17-monopropionato de beclometasona da lugar a que el 41 % de la dosis se absorba en forma de metabolito activo. Existe un incremento aproximadamente lineal de la exposición sistémica a medida que aumenta la dosis inhalada. La biodisponibilidad absoluta tras la inhalación es de alrededor del 2 % y el 62 % de la dosis nominal para el dipropionato de beclometasona inalterado y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente. Tras la

administración intravenosa, la disposición del dipropionato de beclometasona y su metabolito activo se caracteriza por un elevado aclaramiento plasmático (150 y 120 l/h, respectivamente), con un pequeño volumen de distribución en el estado estacionario para el dipropionato de beclometasona (20 l) y una distribución tisular más amplia para su metabolito activo (424 l). La unión a proteínas plasmáticas es moderadamente alta.

Eliminación

La excreción por las heces es la principal vía de eliminación del dipropionato de beclometasona, sobre todo en forma de metabolitos polares. La excreción renal del dipropionato de beclometasona y sus metabolitos es insignificante. Las semividas de eliminación terminales son de 0,5 horas y 2,7 horas para el dipropionato de beclometasona y el 17-monopropionato de beclometasona, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del dipropionato de beclometasona en los pacientes con insuficiencia hepática, pero, dado que el del dipropionato de beclometasona sufre un metabolismo muy rápido a través de las enzimas esterases presentes en el líquido intestinal, el suero, los pulmones y el hígado para formar los productos más polares 21-monopropionato de beclometasona, 17-monopropionato de beclometasona y beclometasona, no se prevé que la insuficiencia hepática modifique la farmacocinética ni el perfil de seguridad del dipropionato de beclometasona.

Formoterol

Absorción y distribución

Tras la inhalación, el formoterol se absorbe tanto por el pulmón como por el tubo digestivo. La fracción de una dosis inhalada que se ingiere tras la administración con un inhalador de dosis medida puede oscilar entre un 60 % y un 90 %. Al menos el 65 % de la fracción ingerida se absorbe a través del tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas del principio activo inalterado se producen en un plazo de 0,5 a 1 horas después de la administración oral. La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es del 61-64 %, con un 34 % unido a la albúmina. No hubo saturación de la unión en el intervalo de concentraciones alcanzado con las dosis terapéuticas. La semivida de eliminación determinada tras la administración oral es de 2-3 horas. La absorción del formoterol es lineal tras la inhalación de 12 a 96 microgramos de formoterol.

Biotransformación

El formoterol se metaboliza ampliamente y la vía fundamental implica una conjugación directa en el grupo hidroxilo fenólico. El conjugado con ácido glucurónico es inactivo. La segunda vía principal implica una O-desmetilación seguida de una conjugación en el grupo 2'-hidroxilo fenólico. Las isoenzimas del citocromo P450 CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9 están implicadas en la O-desmetilación del formoterol. El hígado parece ser el principal lugar de metabolismo. El formoterol no inhibe a las enzimas CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

Eliminación

La excreción urinaria acumulada de formoterol tras una única inhalación mediante un inhalador de polvo seco aumentó linealmente en el intervalo posológico de 12-96 microgramos. En promedio, el 8 % y el 25 % de la dosis se excretó en forma de formoterol inalterado y total, respectivamente. De acuerdo con las concentraciones plasmáticas medidas tras la inhalación de una dosis única de 120 microgramos por 12 sujetos sanos, se determinó que la semivida de eliminación terminal media era de 10 horas. Los enantiómeros (R,R) y (S,S) representaron alrededor de un 40 % y un 60 % del principio activo inalterado excretado con la orina, respectivamente. La proporción relativa de los dos enantiómeros permaneció constante a lo largo del intervalo posológico estudiado y no hubo datos indicativos de una acumulación relativa de uno de ellos más que el otro tras la administración repetida. Tras la administración oral (40 a 80 microgramos), del 6 % al 10 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de principio activo inalterado en los sujetos sanos; hasta el 8 % de la dosis se recuperó en forma de glucurónico. Un total del 67 % de una dosis oral de formoterol se excreta con la orina (principalmente en forma de metabolitos) y el resto con las heces. El aclaramiento renal del formoterol es de 150 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del formoterol en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, dado que el formoterol se elimina principalmente mediante el metabolismo hepático, es previsible que se produzca una exposición aumentada en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Glicopirronio

Absorción y distribución

El glicopirronio tiene una estructura de amonio cuaternario que limita su paso a través de las membranas biológicas y genera una absorción gastrointestinal lenta, variable e incompleta. Tras la inhalación del glicopirronio, la biodisponibilidad pulmonar fue del 10,5 % (con ingestión de carbón activado), mientras que la biodisponibilidad absoluta fue del 12,8 % (sin ingestión de carbón activado), lo que confirma su limitada absorción gastrointestinal e indica que más del 80 % de la exposición sistémica al glicopirronio se debió a su absorción pulmonar. Tras la inhalación repetida de dosis dos veces al día de 12,5 a 50 microgramos a través de un inhalador a presión de dosis medida en pacientes con EPOC, el glicopirronio mostró una farmacocinética lineal con escasa acumulación sistémica en el estado estacionario (mediana del cociente de acumulación: 2,2-2,5).

El volumen de distribución (V_z) aparente del glicopirronio inhalado aumentó en comparación con la perfusión intravenosa (6.420 l frente a 323 l), lo que refleja su eliminación más lenta tras la inhalación.

Biotransformación

El patrón metabólico del glicopirronio *in vitro* (microsomas hepáticos y hepatocitos de seres humanos, perros, ratas, ratones y conejos) fue similar entre las distintas especies y la principal reacción metabólica fue la hidroxilación de los anillos fenilo o ciclopentilo. Se constató que CYP2D6 es la única enzima responsable del metabolismo del glicopirronio.

Eliminación

La semivida de eliminación media del glicopirronio en voluntarios sanos fue de aproximadamente 6 horas tras su inyección intravenosa, mientras que tras su inhalación en pacientes con EPOC osciló entre 5 y 12 horas en el estado estacionario. Tras una inyección intravenosa única de glicopirronio, el 40 % de la dosis se excretó en la orina en un plazo de 24 horas. En los pacientes con EPOC tratados con una administración repetida dos veces al día de glicopirronio inhalado, la fracción de la dosis excretada con la orina osciló entre un 13,0 % y un 14,5 % en el estado estacionario. El aclaramiento renal medio fue similar a lo largo del intervalo de dosis estudiadas y tras la inhalación única y repetida (intervalo: 281-396 ml/min).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad

En un ensayo de inhalación en perros monitorizados mediante telemetría, el sistema cardiovascular fue uno de los principalmente afectados por efectos agudos de Trydonis (aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, cambios en el ECG con dosis más altas), estando los efectos probablemente relacionados principalmente con la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y la actividad antimuscarínica del glicopirronio. No se hallaron datos indicativos de efectos superaditivos de la combinación triple cuando se comparó con los componentes individuales.

Toxicidad a dosis repetidas

En los ensayos de inhalación con Trydonis a dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración en ratas y perros, las principales alteraciones observadas guardaron relación con efectos sobre el sistema inmunitario (probablemente debidas a los efectos corticosteroideos sistémicos del dipropionato de beclometasona y de su metabolito activo 17-monopropionato de beclometasona) y sobre el sistema cardiovascular (probablemente relacionadas con la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y con la actividad antimuscarínica del glicopirronio). El perfil toxicológico de la combinación triple reflejó el

de los componentes activos individuales sin un aumento relevante de la toxicidad y sin resultados inesperados.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

El dipropionato de beclometasona/17-monopropionato de beclometasona se consideró responsable de los efectos de toxicidad para la reproducción en las ratas, como reducción de la tasa de concepción, del índice de fertilidad, de los parámetros de desarrollo embrionario temprano (pérdida de implantación), retraso en la osificación e incidencia aumentada de variaciones viscerales, mientras que los efectos tocológicos y antimuscarínicos, atribuidos a la actividad beta2 adrenérgica del formoterol y a la actividad antimuscarínica del glicopirronio, afectaron a las ratas gestantes en la fase tardía de la gestación y/o en la fase temprana de la lactancia, provocando una pérdida de las crías.

Genotoxicidad

No se ha evaluado la genotoxicidad de Trydonis, pero los componentes activos individuales carecieron de actividad genotóxica en los sistemas de ensayo convencionales.

Carcinogenicidad

No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con Trydonis. No obstante, en un ensayo de carcinogenicidad por inhalación en ratas de 104 semanas de duración y en un ensayo de carcinogenicidad por administración oral en ratones transgénicos Tg-rasH2 de 26 semanas de duración, el bromuro de glicopirronio no mostró potencial carcinogénico y los datos publicados procedentes de ensayo a largo plazo realizados con dipropionato de beclometasona y fumarato de formoterol en ratas no indican un potencial carcinogénico clínicamente relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato (puede contener proteínas de la leche)
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

21 meses.

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 6 semanas y conservar en un lugar seco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar el inhalador en el embalaje original para protegerlo de la humedad y solo sacarlo de la bolsa inmediatamente antes del primer uso.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El inhalador es un inhalador blanco con una cubierta para el aplicador bucal de color gris y un contador para las inhalaciones. Consiste en un conjunto compuesto por una carcasa inferior con una ventana para mostrar el número de inhalaciones restantes y una cubierta integral. Cuando se abre la cubierta, que también acciona el mecanismo del contador de dosis, deja al descubierto un aplicador bucal a través del que se inhala el medicamento.

La carcasa inferior y el aplicador bucal están hechos de acrilonitrilo butadieno estireno y la cubierta de polipropileno.

El inhalador está envasado en una bolsa termosoldada de poliamida/aluminio/polietileno (PA/Al/PE) o polietileno tereftalato/aluminio/polietileno (PET/Al/PE).

Tamaños de envases:

Envase de 1 inhalador con 120 inhalaciones

Envase múltiple de 240 inhalaciones (2 inhaladores de 120 inhalaciones cada uno).

Envase múltiple de 360 inhalaciones (3 inhaladores de 120 inhalaciones cada uno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/abril/2018

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASE INDIVIDUAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 87/5/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anhidro, ácido clorhídrico, propelente: norflurano.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación en envase a presión.

1 envase a presión de **60 pulsaciones**.

1 envase a presión de **120 pulsaciones**.

1 envase a presión de **180 pulsaciones**.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Envase a presión de 60 pulsaciones:

Tras la dispensación:

Conservar por debajo de 25 °C durante un máximo de 2 meses.

Envase a presión de 120 y 180 pulsaciones:

Tras la dispensación:

Conservar por debajo de 25 °C durante un máximo de 4 meses.

Fecha de dispensación

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.

No perforar el envase a presión.

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (incluyendo Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 87/5/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anhidro, ácido clorhídrico, propelente: norflurano.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación en envase a presión.

Envase múltiple: **240 pulsaciones** (2 envases a presión de 120 pulsaciones cada uno).

Envase múltiple: **360 pulsaciones** (3 envases a presión de 120 pulsaciones cada uno).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la dispensación:

Conservar por debajo de 25 °C durante un máximo de 4 meses.

Fecha de dispensación

Anotar también la fecha de dispensación en cada envase individual.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.

No perforar el envase a presión.

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 87/5/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: etanol anhidro, ácido clorhídrico, propelente: norflurano.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inhalación en envase a presión.

1 envase a presión de **120 pulsaciones**.

Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la dispensación:

Conservar por debajo de 25 °C un máximo de 4 meses.

Fecha de dispensación**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.

No perforar el envase a presión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Trydonis 87/5/9 µg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ENVASE DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Trydonis 87/5/9 microgramos inhalación en envase a presión
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 pulsaciones
120 pulsaciones
180 pulsaciones

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

PULSADOR DE PLÁSTICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Trydonis 87/5/9 µg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASE INDIVIDUAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramos polvo para inhalación
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 88 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

1 inhalador NEXThaler con **120 inhalaciones**.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 6 semanas y conservar en un lugar seco.

Para el paciente: anote la fecha en la que ha abierto la bolsa por primera vez y pegue esta etiqueta en la parte inferior del inhalador.

[Espacio para la etiqueta adhesiva, con el siguiente texto:]

Trydonis 88/5/9 Fecha de apertura de la bolsa: ../../..

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el inhalador en el embalaje original para protegerlo de la humedad y solo sacarlo de la bolsa inmediatamente antes del primer uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/006 (1 inhalador de 120 inhalaciones)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trydonis 88/5/9 µg polvo para inhalación

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE (incluyendo Blue Box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramos polvo para inhalación
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 88 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

Envase múltiple: **240 inhalaciones** (2 inhaladores NEXThaler de 120 inhalaciones cada uno).
Envase múltiple: **360 inhalaciones** (3 inhaladores NEXThaler de 120 inhalaciones cada uno).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 6 semanas y conservar en un lugar seco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el inhalador en el embalaje original para protegerlo de la humedad y solo sacarlo de la bolsa inmediatamente antes del primer uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/007 (2 inhaladores de 120 inhalaciones cada uno)
EU/1/18/1274/008 (3 inhaladores de 120 inhalaciones cada uno)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Trydonis 88/5/9 µg polvo para inhalación

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERMEDIA DE ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramos polvo para inhalación
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada dosis liberada contiene 88 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio.

Cada dosis medida contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

1 inhalador NEXThaler con **120 inhalaciones**.

Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 6 semanas y conservar en un lugar seco.

Para el paciente: anote la fecha en la que ha abierto la bolsa por primera vez y pegue esta etiqueta en la parte inferior del inhalador.

[Espacio para la etiqueta adhesiva, con el siguiente texto:]

Trydonis 88/5/9 Fecha de apertura de la bolsa: ../../..

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el inhalador en el embalaje original para protegerlo de la humedad y solo sacarlo de la bolsa inmediatamente antes del primer uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/007 (2 inhaladores de 120 inhalaciones cada uno)

EU/1/18/1274/008 (3 inhaladores de 120 inhalaciones cada uno)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Trydonis 88/5/9 µg polvo para inhalación

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

BOLSA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trydonis 88/5/9 microgramos polvo para inhalación
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: lactosa monohidrato y estearato de magnesio.
Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación

1 NEXThaler con **120 inhalaciones**.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía inhalatoria.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 6 semanas y conservar en un lugar seco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el inhalador en el embalaje original para protegerlo de la humedad y solo sacarlo de la bolsa inmediatamente antes del primer uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

INHALADOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Trydonis 88/5/9 µg polvo para inhalación
dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 inhalaciones

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Trydonis 87 microgramos/5 microgramos/9 microgramos solución para inhalación en envase a presión

dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Trydonis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trydonis
3. Cómo usar Trydonis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trydonis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Trydonis y para qué se utiliza

Trydonis es un medicamento para ayudar a respirar que contiene tres principios activos:

- dipropionato de beclometasona,
- fumarato de formoterol dihidrato y
- glicopirronio.

El dipropionato de beclometasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticoesteroides, que actúan reduciendo la inflamación y la irritación en los pulmones.

El formoterol y el glicopirronio son medicamentos llamados broncodilatadores de acción prolongada. Actúan de distintas formas para relajar los músculos de las vías respiratorias, ayudando a ensancharlas y permitiéndole respirar más fácilmente.

El tratamiento regular con estos tres principios activos ayuda a aliviar y prevenir síntomas tales como la dificultad para respirar, las sibilancias y la tos en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Trydonis puede reducir las exacerbaciones (empeoramientos) de los síntomas de la EPOC. La EPOC es una enfermedad grave de evolución larga en la que las vías respiratorias se bloquean y los sacos aéreos del interior de los pulmones se dañan, provocando dificultad para respirar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trydonis

No use Trydonis

Si es alérgico al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato y/o al glicopirronio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Trydonis se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva. No use este medicamento para tratar una crisis repentina de dificultad para respirar o sibilancias.

Si su respiración empeora

Si justo después de inhalar el medicamento presenta un empeoramiento de la dificultad para respirar o las sibilancias (respiraciones con un sonido silbante), interrumpa el tratamiento con el inhalador de Trydonis y utilice en seguida su inhalador “de rescate” de acción rápida. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato. Su médico evaluará sus síntomas y, si es necesario, puede que le cambie el tratamiento.

Ver también la sección 4. Posibles efectos adversos.

Si la enfermedad pulmonar empeora

Si sus síntomas empeoran o son difíciles de controlar (p. ej., si está utilizando otro inhalador “de rescate” con mayor frecuencia) o si su inhalador “de rescate” no mejora sus síntomas, acuda a su médico inmediatamente. Es posible que la enfermedad pulmonar esté empeorando y su médico tenga que recetarle un tratamiento diferente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Trydonis:

- si tiene algún problema del corazón, como angina de pecho (dolor cardiaco, dolor en el pecho), un ataque al corazón reciente (infarto de miocardio), insuficiencia cardiaca, un estrechamiento de las arterias del corazón (enfermedad coronaria), una enfermedad de las válvulas cardiacas o cualquier otra anomalía del corazón, o si tiene una enfermedad llamada miocardiopatía hipertrófica obstructiva (también conocida como MHO, una enfermedad en la que el músculo del corazón es anómalo).
- si tiene trastornos del ritmo cardiaco, como una frecuencia cardiaca irregular, una frecuencia de pulso rápida o palpitaciones o si le han dicho que su electrocardiograma (ECG) es anómalo.
- si tiene un estrechamiento de las arterias (también conocido como arteriosclerosis), si tiene la presión arterial alta o si tiene un aneurisma (un abultamiento anómalo de la pared de un vaso sanguíneo).
- si tiene una glándula tiroides hiperactiva.
- si tiene niveles bajos de potasio en la sangre (hipopotasemia). La combinación de Trydonis con ciertos medicamentos también para la EPOC o medicamentos tales como los diuréticos (medicamentos que hacen que el organismo pierda agua, para tratar una enfermedad cardiaca o la presión arterial alta) puede causar un marcado descenso de los niveles de potasio en la sangre. Por ello, es posible que su médico desee medir sus niveles de potasio en la sangre de vez en cuando.
- si padece cualquier enfermedad del hígado o los riñones.
- si tiene diabetes. Las dosis altas de formoterol pueden aumentar la glucosa en la sangre, por lo que es posible que sean necesarios algunos análisis de sangre adicionales para determinar sus niveles de azúcar en la misma cuando empiece a usar este medicamento y de vez en cuando durante el tratamiento.
- si tiene un tumor de la glándula suprarrenal (conocido como feocromocitoma).
- si se le va a administrar un anestésico. Dependiendo del tipo de anestésico, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Trydonis al menos 12 horas antes de la anestesia.

- si está recibiendo o ha recibido alguna vez tratamiento para la tuberculosis (TB) o si tiene una infección en el pecho.
- si tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho.
- si tiene dificultades para orinar.
- si tiene una infección en la boca o la garganta.

Si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico antes de empezar a usar Trydonis.

Si tiene o ha tenido cualquier problema de salud o alergia o si tiene dudas sobre si puede usar Trydonis, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar el inhalador.

Si ya está utilizando Trydonis

Si está utilizando Trydonis o dosis altas de otros corticosteroideos inhalados durante periodos de tiempo prolongados y se produce una situación de estrés (p. ej., si le han llevado al hospital tras un accidente, tiene una herida grave o antes de una operación), es posible que necesite más medicamento. En situaciones de este tipo, puede que su médico tenga que aumentarle la dosis de corticoesteroides para hacer frente al estrés y puede que se los recete en forma de comprimidos o inyecciones. Póngase en contacto con su médico si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Trydonis

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos similares a Trydonis utilizados para su enfermedad pulmonar.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Trydonis, por lo que su médico le hará controles minuciosos si está tomando estos medicamentos (incluidos algunos para el VIH: ritonavir, cobicistat).

No utilice este medicamento con un medicamento betabloqueante (utilizado para tratar ciertos problemas de corazón tales como angina de pecho o para reducir la presión arterial) a menos que su médico haya escogido un betabloqueante que no afecte a su respiración. Los betabloqueantes (incluidos los betabloqueantes en colirio) pueden reducir los efectos del formoterol o hacerlos desaparecer por completo. Por otro lado, el uso de otros medicamentos beta2 agonistas (que actúan del mismo modo que el formoterol) puede aumentar los efectos del formoterol.

El uso conjunto de Trydonis con:

- medicamentos para tratar
 - ritmos cardiacos anómalos (quinidina, disopiramida, procainamida),
 - reacciones alérgicas (antihistamínicos),
 - los síntomas de la depresión o los trastornos mentales como los inhibidores de la monoamino oxidasa (p. ej., fenzina e isocarboxazida), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas
 puede causar algunos cambios en el electrocardiograma (ECG, trazado cardiaco). También pueden aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias ventriculares).
- medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson (levodopa), medicamentos para tratar una glándula tiroidea hipoactiva (levotiroxina), medicamentos que contienen oxitocina (que causa

contracciones uterinas) y el alcohol puede aumentar las posibilidades de que se produzcan efectos adversos del formoterol sobre el corazón.

- inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), incluidos medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, utilizados para tratar trastornos mentales, puede causar un aumento de la presión arterial.
- medicamentos para tratar las enfermedades cardíacas (digoxina) puede causar un descenso de los niveles de potasio en la sangre. Esto puede aumentar la probabilidad de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- otros medicamentos utilizados para tratar la EPOC (teofilina, aminofilina o corticosteroides) y diuréticos también puede causar una caída de los niveles de potasio.
- algunos anestésicos puede aumentar el riesgo de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- disulfiram, un medicamento utilizado en el tratamiento de las personas con alcoholismo (problemas con el alcohol) o metronidazol, un antibiótico para tratar infecciones en su organismo puede causar efectos adversos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor de estómago) debido a la pequeña cantidad de alcohol que contiene Trydonis.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Solo debe usar Trydonis durante el embarazo si su médico se lo aconseja. Es preferible evitar el uso de Trydonis durante el parto debido a los efectos inhibitorios del formoterol sobre las contracciones uterinas.

No debe usar Trydonis durante la lactancia. Usted y su médico deben decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para su niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Trydonis afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Trydonis contiene etanol

Trydonis contiene 8,856 mg de alcohol (etanol) en cada pulsación, que equivale a 17,712 mg por dosis de dos pulsaciones. La cantidad en dos pulsaciones de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de vino o cerveza. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

3. Cómo usar Trydonis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es dos dosis por la mañana y dos dosis por la noche.

Si cree que el medicamento no está resultando muy eficaz, consulte a su médico.

Si ha estado utilizando otro inhalador que contenía dipropionato de beclometasona con anterioridad, consulte a su médico, ya que la dosis eficaz de dipropionato de beclometasona de Trydonis para el tratamiento de la EPOC puede ser inferior a la de otros inhaladores.

Vía de administración

Trydonis es para uso por vía inhalatoria.

Debe inhalar el medicamento a través de la boca, lo que lleva el medicamento directamente a los pulmones.

Este medicamento se encuentra en un recipiente presurizado dentro de un inhalador de plástico con un aplicador bucal.

Trydonis está disponible en tres tamaños de envase:

- un envase que proporciona 60 dosis
- un envase que proporciona 120 dosis
- un envase que proporciona 180 dosis

Si se le ha recetado un envase que proporciona 60 dosis o 120 dosis

Hay un contador en la parte posterior del inhalador, que le indica cuántas dosis quedan. Cada vez que apriete el envase a presión, se liberará una dosis de medicamento y el contador restará una unidad. Evite que le caiga el inhalador ya que ello podría provocar que descontara el contador.

Si se le ha recetado un envase que proporciona 180 dosis

Hay un indicador en la parte posterior del inhalador, que le indica cuántas dosis quedan. Cada vez que apriete el envase a presión, se liberará una dosis de medicamento y el contador girará un poco. El número de dosis restantes se muestra en intervalos de 20. Evite que le caiga el inhalador ya que ello podría provocar que descontara el contador.

Comprobación del inhalador

Antes de utilizar el inhalador por primera vez, debe comprobarlo del siguiente modo para asegurarse de que funciona adecuadamente.

1. Dependiendo del tamaño de envase que se le haya recetado, compruebe que la lectura del contador de dosis es 61 o 121 y que la lectura del indicador de dosis es 180
2. Retire el capuchón protector del aplicador bucal
3. Mantenga el inhalador verticalmente con el aplicador en la parte inferior
4. Dirija el aplicador bucal lejos de usted y apriete con firmeza el envase a presión para liberar una dosis
5. Compruebe el contador de dosis o el indicador de dosis. Si está comprobando el inhalador por primera vez, el contador debe indicar:

60
- si utiliza el envase que proporciona 60 dosis



120
- si utiliza el envase que proporciona 120 dosis



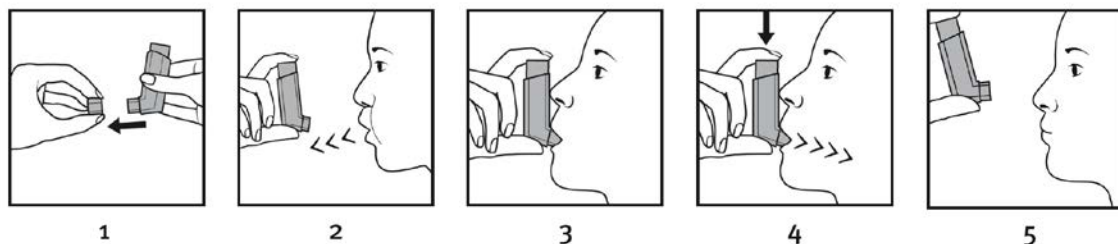
180
- si utiliza el envase que proporciona 180 dosis



Cómo usar el inhalador

Póngase de pie o siéntese erguido para realizar la inhalación.

IMPORTANTE: no realice los pasos 2 a 5 con demasiada rapidez.



1. Retire el capuchón protector del aplicador bucal y compruebe que el aplicador está limpio, es decir, que no haya restos de polvo ni suciedad.
2. Espire tan lenta y profundamente como le sea posible para vaciar los pulmones.
3. Mantenga el inhalador recto con el aplicador bucal hacia abajo y coloque el aplicador bucal entre los dientes sin morderlo. A continuación, sitúe los labios alrededor del aplicador bucal, con la lengua plana debajo del mismo.
4. Inspire lenta y profundamente a través de la boca para llenar los pulmones de aire (esto debe llevar unos 4-5 segundos). Justo después de comenzar a inhalar, apriete firmemente la parte superior del envase a presión para liberar una dosis.
5. Aguante la respiración tanto tiempo como pueda y, finalmente, retire el inhalador de la boca y espire lentamente. No expulse el aire a través del inhalador.
6. Compruebe que el contador de dosis (60/120 dosis) ha restado una unidad o que el indicador de dosis (180 dosis) ha girado un poco.

Para la segunda dosis, mantenga el inhalador en posición recta durante aproximadamente medio minuto y, a continuación, repita los pasos 2 a 5.

Si parte del gas se escapa por la parte superior del inhalador o por la comisura de los labios, significa que Trydonis no va a llegar a sus pulmones como debería. Tome otra dosis siguiendo las instrucciones empezando de nuevo por el paso 2.

Después de usarlo, vuelva a colocar el capuchón protector.

Para evitar una infección por hongos en la boca y la garganta, enjuáguese la boca o haga gárgaras con agua sin tragarla o cepílese los dientes después de cada uso del inhalador.

Cuándo adquirir un nuevo inhalador

Debe adquirir un recambio cuando el contador o indicador muestre el número 20. Deje de usar el inhalador cuando el contador o indicador muestre un 0, ya que todo posible medicamento restante en el inhalador puede ser insuficiente para proporcionarle una dosis completa.

Si tiene debilidad para agarrar, puede que le resulte más fácil sujetar el inhalador con ambas manos: coloque los dos dedos índices en la parte superior del inhalador y los dos pulgares en la parte inferior del inhalador.

Si le resulta difícil usar el inhalador al tiempo que comienza a inhalar, puede utilizar el dispositivo espaciador AeroChamber Plus. Consulte a su médico o farmacéutico sobre este dispositivo.

Es importante que lea el prospecto facilitado con el dispositivo espaciador AeroChamber Plus y que siga minuciosamente sus instrucciones de uso y limpieza.

Limpieza del inhalador Trydonis

Debe limpiar el inhalador una vez por semana.

1. No extraiga el envase a presión del inhalador ni use agua u otros líquidos para limpiarlo.
2. Retire el capuchón protector del aplicador bucal tirando de él para separarlo del inhalador.

3. Limpie por dentro y por fuera el aplicador bucal y el inhalador con un paño o pañuelo de papel limpio y seco.
4. Vuelva a colocar el capuchón del aplicador bucal.

Si usa más Trydonis del que debe

Es importante que tome la dosis tal como le ha indicado su médico. No supere la dosis prescrita sin consultar antes con su médico.

Si usa más Trydonis del que debe, pueden aparecer los efectos adversos descritos en la sección 4. Informe a su médico si ha usado más Trydonis del que debe y si experimenta cualquiera de estos síntomas. Es posible que su médico quiera realizarle algunos análisis de sangre.

Si olvidó usar Trydonis

Úselo en cuanto se acuerde. Si es casi la hora de la siguiente dosis, no se administre la dosis que ha omitido, sino solo la dosis siguiente a la hora correcta. No doble la dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Trydonis

Es importante usar Trydonis todos los días. No interrumpa el tratamiento con Trydonis ni disminuya la dosis, incluso aunque se encuentre mejor o no tenga síntomas. Si quiere hacer esto, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Existe un riesgo de empeoramiento de la dificultad para respirar y las sibilancias inmediatamente después de usar Trydonis, lo que se conoce como broncoespasmo paradójico (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas). Si esto ocurre, debe interrumpir el tratamiento con Trydonis y usar sin demora su inhalador “de rescate” de acción rápida para tratar la dificultad para respirar y las sibilancias. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato.

Informe a su médico inmediatamente

- si experimenta reacciones alérgicas como alergias cutáneas, ronchas, picor en la piel, erupción cutánea (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), enrojecimiento de la piel, hinchazón de la piel o las membranas mucosas, especialmente de los ojos, la cara, los labios y la garganta (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- si experimenta dolor o molestias en los ojos, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas a ojos rojos. Estos pueden ser signos de una crisis aguda de glaucoma de ángulo estrecho (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas durante el uso de Trydonis, ya que pueden ser debidos a una infección pulmonar (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- fiebre o escalofríos
- aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- aumento de la tos o de la dificultad para respirar

Los posibles efectos adversos se enumeran a continuación de acuerdo con su frecuencia.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de garganta
- secreción o congestión nasal y estornudos
- infecciones por hongos de la boca. Enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua y cepillarse los dientes inmediatamente después de la inhalación puede ayudar a prevenir estos efectos adversos
- ronquera

- dolor de cabeza
- infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- gripe
- inflamación de los senos paranasales
- picor, secreción u obstrucción nasal
- infecciones por hongos de la garganta o del conducto alimenticio (esófago)
- infecciones por hongos de la vagina
- agitación
- temblor
- mareo
- anomalías o reducción del sentido del gusto
- entumecimiento
- inflamación del oído
- latido cardíaco irregular
- cambios en el electrocardiograma (trazado cardíaco)
- latido cardíaco inusualmente rápido y trastornos del ritmo cardíaco
- palpitaciones (sensación de latido anómalo del corazón)
- enrojecimiento de la cara
- aumento del flujo sanguíneo a algunos tejidos del organismo
- crisis de asma
- tos y tos productiva
- irritación de la garganta
- sangrado por la nariz
- enrojecimiento de la faringe
- sequedad de boca
- diarrea
- dificultades para tragar
- náuseas
- estómago revuelto
- malestar estomacal después de las comidas
- sensación de quemazón en los labios
- caries
- erupción cutánea, ronchas, picor en la piel
- inflamación de la mucosa de la boca con o sin úlceras
- aumento de la sudoración
- calambres musculares y dolor en los músculos
- dolor en brazos o piernas
- dolor en los músculos, huesos o articulaciones del pecho
- cansancio
- aumento de la presión arterial
- descenso de los niveles de algunos componentes de la sangre: de ciertos glóbulos blancos llamados granulocitos, de potasio o de cortisol
- aumento de los niveles de algunos componentes de la sangre: glucosa, proteína C reactiva, número de plaquetas, insulina, ácidos grasos libres o cetonas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- infecciones por hongos en el pecho
- disminución del apetito
- trastornos del sueño (dormir poco o demasiado)
- dolor opresivo en el pecho
- sensación de omisión de un latido cardíaco o de latidos cardíacos adicionales, latido cardíaco inusualmente lento
- ataque de asma
- derrame de sangre de un vaso sanguíneo a los tejidos que lo rodean
- disminución de la presión arterial
- debilidad
- dolor en la parte posterior de la boca y la garganta
- inflamación de la faringe
- sequedad de garganta
- micción dolorosa y frecuente
- dificultad y dolor al orinar
- inflamación de los riñones

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- nivel bajo del número de ciertas células de la sangre llamadas plaquetas
- sensación de ahogo o de dificultad para respirar
- hinchazón de las manos y los pies
- retraso del crecimiento en niños y adolescentes

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- visión borrosa

El uso de corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado puede causar, en casos muy raros, efectos en el organismo:

- problemas en el funcionamiento de las glándulas suprarrenales (supresión adrenal)
- disminución de la densidad mineral ósea (adelgazamiento de los huesos)
- enturbiamiento de la lente ocular (catarata)

Trydonis no contiene un corticoesteroide inhalado en dosis altas, pero es posible que su médico desee medir sus niveles de cortisol en la sangre de vez en cuando.

Los siguientes efectos adversos también pueden producirse cuando se utilizan corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado, pero en la actualidad su frecuencia no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- depresión
- sensación de preocupación, nerviosismo, sobreexcitación o irritabilidad

Estos efectos son más probables en los niños.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Trydonis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD / EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No congelar.

No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.

No perforar el envase a presión.

Antes de la dispensación:

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Tras la dispensación (después de recibir este medicamento de su farmacéutico):

Envase a presión de 60 pulsaciones: Conservar el inhalador por debajo de 25 °C durante un máximo de 2 meses.

Envase a presión de 120 (tomado de un envase individual o múltiple) y 180 pulsaciones: Conservar el inhalador por debajo de 25 °C durante un máximo de 4 meses.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Trydonis

Los principios activos son: dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio.

Cada dosis liberada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 87 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio (en forma de 11 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Cada dosis medida (la dosis que sale de la válvula) contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Los demás componentes son: etanol anhidro (ver sección 2), ácido clorhídrico, propelente: norflurano.

Aspecto del producto y contenido del envase

Trydonis es una solución para inhalación en envase a presión.

Trydonis se presenta en un envase a presión (recubierto de aluminio), con una válvula dosificadora. El envase a presión está insertado en un inhalador de plástico. Este incorpora un aplicador bucal provisto de un capuchón protector de plástico y un contador de dosis (envases con 60 y 120 dosis) o un indicador de dosis (envases con 180 dosis).

Cada envase contiene un envase a presión que proporciona 60 dosis, 120 dosis o 180 dosis. Además, existen envases múltiples que contienen 240 dosis (2 envases a presión con 120 dosis cada uno) o 360 dosis (3 envases a presión con 120 dosis cada uno).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Responsable de la fabricación

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Francia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el usuario

Trydonis 88 microgramos/5 microgramos/9 microgramos polvo para inhalación dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol dihidrato/glicopirronio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Trydonis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trydonis
3. Cómo usar Trydonis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trydonis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Trydonis y para qué se utiliza

Trydonis es un medicamento para ayudar a respirar que contiene tres principios activos:

- dipropionato de beclometasona,
- fumarato de formoterol dihidrato y
- glicopirronio.

El dipropionato de beclometasona pertenece a un grupo de medicamentos llamados corticoesteroides, que actúan reduciendo la inflamación y la irritación en los pulmones.

El formoterol y el glicopirronio son medicamentos llamados broncodilatadores de acción prolongada. Actúan de distintas formas para relajar los músculos de las vías respiratorias, ayudando a ensancharlas y permitiéndole respirar más fácilmente.

El tratamiento regular con estos tres principios activos ayuda a aliviar y prevenir síntomas tales como la dificultad para respirar, las sibilancias y la tos en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Trydonis puede reducir las exacerbaciones (empeoramientos) de los síntomas de la EPOC. La EPOC es una enfermedad grave de evolución larga en la que las vías respiratorias se bloquean y los sacos aéreos del interior de los pulmones se dañan, provocando dificultad para respirar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trydonis

No use Trydonis

Si es alérgico al dipropionato de beclometasona, al fumarato de formoterol dihidrato y/o al glicopirronio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Trydonis se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva. No utilice este medicamento para tratar una crisis repentina de dificultad para respirar o sibilancias.

Si su respiración empeora

Si justo después de inhalar el medicamento presenta un empeoramiento de la dificultad para respirar o las sibilancias (respiraciones con un sonido silbante), interrumpa el tratamiento con el inhalador de Trydonis y utilice en seguida su inhalador “de rescate” de acción rápida. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato. Su médico evaluará sus síntomas y, si es necesario, puede que le cambie el tratamiento.

Ver también la sección 4. Posibles efectos adversos.

Si la enfermedad pulmonar empeora

Si sus síntomas empeoran o son difíciles de controlar (p. ej., si está utilizando otro inhalador “de rescate” con mayor frecuencia) o si su inhalador “de rescate” no mejora sus síntomas, acuda a su médico inmediatamente. Es posible que la enfermedad pulmonar esté empeorando y su médico tenga que recetarle un tratamiento diferente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Trydonis

- si tiene algún problema del corazón, como angina de pecho (dolor cardíaco, dolor en el pecho), un ataque al corazón reciente (infarto de miocardio), insuficiencia cardíaca, un estrechamiento de las arterias del corazón (enfermedad coronaria), una enfermedad de las válvulas cardíacas o cualquier otra anomalía del corazón, o si tiene una enfermedad llamada miocardiopatía hipertrófica obstructiva (también conocida como MHO, una enfermedad en la que el músculo del corazón es anómalo).
- si tiene trastornos del ritmo cardíaco, como una frecuencia cardíaca irregular, una frecuencia de pulso rápida o palpitaciones o si le han dicho que su electrocardiograma (ECG) es anómalo.
- si tiene un estrechamiento de las arterias (también conocido como arteriosclerosis), si tiene la presión arterial alta o si tiene un aneurisma (un abultamiento anómalo de la pared de un vaso sanguíneo).
- si tiene una glándula tiroides hiperactiva.
- si tiene niveles bajos de potasio en la sangre (hipopotasemia). La combinación de Trydonis con ciertos medicamentos también para el pulmón o medicamentos tales como los diuréticos (medicamentos que hacen que el organismo pierda agua, para tratar una enfermedad cardíaca o la presión arterial alta) puede causar un marcado descenso de los niveles de potasio en la sangre. Por ello, es posible que su médico desee medir sus niveles de potasio en la sangre de vez en cuando.
- si padece cualquier enfermedad del hígado o los riñones.
- si tiene diabetes. Las dosis altas de formoterol pueden aumentar la glucosa en la sangre, por lo que es posible que sean necesarios algunos análisis de sangre adicionales para determinar sus niveles de azúcar en la misma cuando empiece a usar este medicamento y de vez en cuando durante el tratamiento.
- si tiene un tumor de la glándula suprarrenal (conocido como feocromocitoma).
- si se le va a administrar un anestésico. Dependiendo del tipo de anestésico, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Trydonis al menos 12 horas antes de la anestesia.
- si está recibiendo o ha recibido alguna vez tratamiento para la tuberculosis (TB) o si tiene una infección en el pecho.

- si tiene un problema ocular llamado glaucoma de ángulo estrecho.
- si tiene dificultades para orinar.
- si tiene una infección en la boca o la garganta.

Si se encuentra en cualquiera de las circunstancias anteriores, informe a su médico antes de empezar a usar Trydonis.

Si tiene o ha tenido cualquier problema de salud o alergia o si tiene dudas sobre si puede usar Trydonis, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar el inhalador.

Si ya está utilizando Trydonis

Si está utilizando Trydonis o dosis altas de otros corticosteroideos inhalados durante periodos de tiempo prolongados y se produce una situación de estrés (p. ej., si le han llevado al hospital tras un accidente, tiene una herida grave o antes de una operación), es posible que necesite más medicamento. En situaciones de este tipo, puede que su médico tenga que aumentarle la dosis de corticosteroides para hacer frente al estrés y puede que se los recete en forma de comprimidos o inyecciones. Póngase en contacto con su médico si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Trydonis

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos similares a Trydonis utilizados para su enfermedad pulmonar.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de Trydonis, por lo que su médico le hará controles minuciosos si está tomando estos medicamentos (incluidos algunos para el VIH: ritonavir, cobicistat).

No utilice este medicamento con un medicamento betabloqueante (utilizado para tratar ciertos problemas de corazón tales como angina de pecho o para reducir la presión arterial) a menos que su médico haya escogido un betabloqueante que no afecte a su respiración. Los betabloqueantes (incluidos los betabloqueantes en colirio) pueden reducir los efectos del formoterol o hacerlos desaparecer por completo. Por otro lado, el uso de otros medicamentos beta2 agonistas (que actúan del mismo modo que el formoterol) puede aumentar los efectos del formoterol.

El uso conjunto de Trydonis con

- medicamentos para tratar
 - ritmos cardiacos anómalos (quinidina, disopiramida, procainamida),
 - reacciones alérgicas (antihistamínicos),
 - los síntomas de la depresión o los trastornos mentales como los inhibidores de la monoamino oxidasa (p. ej., fenelzina e isocarboxazida), antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina e imipramina) y fenotiazinas
 puede causar algunos cambios en el electrocardiograma (ECG, trazado cardiaco). También pueden aumentar el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias ventriculares).
- medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson (levodopa), medicamentos para tratar una glándula tiroides hipoactiva (levotiroxina), medicamentos que contienen oxitocina (que causa contracciones uterinas) y el alcohol puede aumentar las posibilidades de que se produzcan efectos adversos del formoterol sobre el corazón.

- inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), incluidos medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, utilizados para tratar trastornos mentales, puede causar un aumento de la presión arterial.
- medicamentos para tratar las enfermedades cardíacas (digoxina) puede causar un descenso de los niveles de potasio en la sangre. Esto puede aumentar la probabilidad de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.
- otros medicamentos utilizados para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva (teofilina, aminofilina o corticosteroides) y diuréticos también puede causar una caída de los niveles de potasio.
- algunos anestésicos pueden aumentar el riesgo de que se produzcan ritmos cardíacos anómalos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Solo debe usar Trydonis durante el embarazo si su médico se lo aconseja. Es preferible evitar el uso de Trydonis durante el parto debido a los efectos inhibitorios del formoterol sobre las contracciones uterinas.

No debe usar Trydonis durante la lactancia. Usted y su médico deben decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para su niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Trydonis afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Trydonis contiene lactosa

La lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche, las cuales pueden provocar reacciones alérgicas.

3. Cómo usar Trydonis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es dos inhalaciones por la mañana y dos inhalaciones por la noche.

Si cree que el medicamento no está resultando muy eficaz, consulte a su médico.

Si ha estado utilizando otro inhalador que contenía dipropionato de beclometasona con anterioridad, consulte a su médico, ya que la dosis eficaz de dipropionato de beclometasona de Trydonis para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva puede ser inferior a la de otros inhaladores.

Vía de administración

Trydonis es para uso por vía inhalatoria.

Debe inhalar el medicamento a través de la boca, lo que lleva el medicamento directamente a los pulmones.

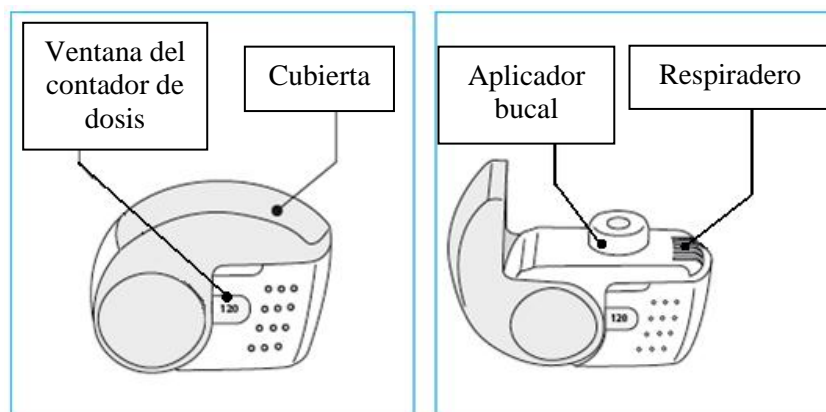
Instrucciones de uso

Para consultar la información sobre el contenido del envase, ver sección 6.

Si el contenido del envase no coincide con el descrito en la sección 6, devuelva el inhalador a la persona que se lo suministró y consiga uno nuevo.

- **No** saque el inhalador de la bolsa si no tiene intención de usarlo inmediatamente.
- Use siempre el inhalador de la forma indicada.
- Mantenga la cubierta cerrada hasta que necesite tomar una dosis del inhalador.
- Cuando no esté usando el inhalador, consérvelo en un lugar limpio y seco.
- **No** intente desmontar el inhalador bajo ningún concepto.

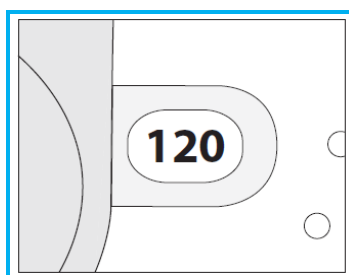
A. Características esenciales del inhalador



Tomar una dosis del inhalador implica tres pasos: abrir, inhalar, cerrar.

B. Antes de usar un inhalador nuevo

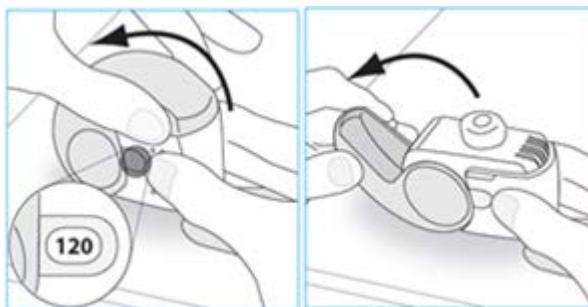
- 1. Abra la bolsa y saque el inhalador.**
 - **No** use el inhalador si la bolsa no está cerrada o presenta algún daño; devuélvaselo al farmacéutico que se lo suministró y consiga uno nuevo.
 - Use la etiqueta de la caja para anotar la fecha en la que ha abierto la bolsa.
- 2. Inspeccione el inhalador.**
 - Si el inhalador parece estar roto o dañado, devuélvaselo al farmacéutico que se lo suministró y consiga uno nuevo.
- 3. Compruebe la ventana del contador de dosis. Si el inhalador es nuevo, verá “120” en la ventana del contador de dosis.**
 - **No** use el inhalador nuevo si el número indicado es menor de “120”; devuélvaselo al farmacéutico que se lo suministró y consiga uno nuevo.



C. Cómo usar el inhalador

C.1. Abrir

1. **Sostenga el inhalador firmemente en posición vertical.**
2. **Compruebe el número de dosis restantes: cualquier número entre “1” y “120” indica que hay dosis restantes.**
 - Si la ventana del contador de dosis muestra “0”, no queda ninguna dosis; deseche el inhalador y consiga uno nuevo.
3. **Abra completamente la cubierta.**

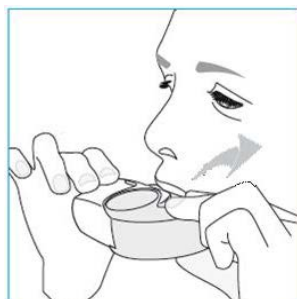


4. **Antes de inhalar, espire de forma tan prolongada como le resulte cómodo.**
 - No espire a través del inhalador.

C.2. Inhalar

Siempre que sea posible, póngase de pie o siéntese en posición erguida para realizar la inhalación.

1. **Levante el inhalador, lléveselo a la boca y ponga los labios alrededor del aplicador bucal.**
 - No cubra el respiradero al sostener el inhalador.
 - No inhale a través del respiradero.
2. **Realice una inspiración fuerte y profunda por la boca.**
 - Puede notar cierto sabor al tomar la dosis.
 - Puede oír o sentir un chasquido al tomar la dosis.
 - No inhale a través de la nariz.
 - No retire el inhalador de los labios durante la inhalación.

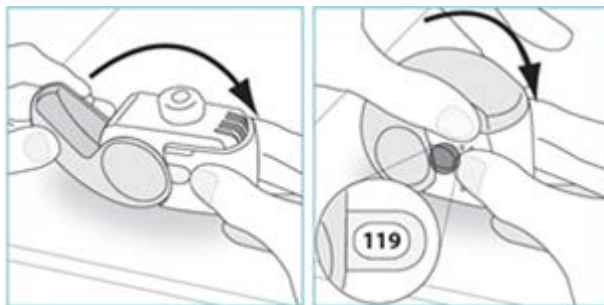


3. **Retire el inhalador de la boca.**
4. **Aguante la respiración durante 5 a 10 segundos o durante tanto tiempo como le resulte cómodo.**

5. **Espire lentamente.**
 - No espire a través del inhalador.
- Si no está seguro de estar recibiendo su dosis correctamente, póngase en contacto con su farmacéutico o su médico.

C.3. Cerrar

1. **Coloque el inhalador de nuevo en posición vertical y cierre completamente la cubierta.**
2. **Compruebe que el contador de dosis haya bajado una unidad.**



- Si no está seguro de que el contador de dosis haya bajado una unidad después de una inhalación, espere hasta la siguiente dosis programada y tómela normalmente. No tome una dosis adicional.
3. **Si necesita tomar otra dosis, repita los pasos C.1 a C.3.**

D. Limpieza

- Normalmente, no es necesario limpiar el inhalador.
- En caso necesario, puede limpiar el inhalador después de usarlo con un paño o pañuelo de papel seco.
 - No limpie el inhalador con agua u otros líquidos. Manténgalo seco.

Si usa más Trydonis del que debe

Es importante que tome la dosis tal como le ha indicado su médico. No supere la dosis prescrita sin consultar antes con su médico.

Si usa más Trydonis del que debe, pueden aparecer los efectos adversos descritos en la sección 4. Informe a su médico si ha usado más Trydonis del que debe y si experimenta cualquiera de estos síntomas. Es posible que su médico quiera realizarle algunos análisis de sangre.

Si olvidó usar Trydonis

Úselo en cuanto se acuerde. Si es casi la hora de la siguiente dosis, no se administre la dosis que ha omitido, sino solo la dosis siguiente a la hora correcta. No doble la dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Trydonis

Es importante usar Trydonis todos los días. No interrumpa el tratamiento con Trydonis ni disminuya la dosis, incluso aunque se encuentre mejor o no tenga síntomas. Si quiere hacer esto, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Existe un riesgo de empeoramiento de la dificultad para respirar y las sibilancias inmediatamente después de usar Trydonis, lo que se conoce como broncoespasmo paradójico (puede afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas). Si esto ocurre, debe interrumpir el tratamiento con Trydonis y usar sin demora su inhalador “de rescate” de acción rápida para tratar la dificultad para respirar y las sibilancias. Debe ponerse en contacto con su médico de inmediato.

Informe a su médico inmediatamente

- si experimenta reacciones alérgicas como alergias cutáneas, ronchas, picor en la piel, erupción cutánea (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas), enrojecimiento de la piel, hinchazón de la piel o las membranas mucosas, especialmente de los ojos, la cara, los labios y la garganta (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).
- si experimenta dolor o molestias en los ojos, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas asociadas a ojos rojos. Estos pueden ser signos de una crisis aguda de glaucoma de ángulo estrecho (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas).

Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas durante el uso de Trydonis, ya que pueden ser debidos a una infección pulmonar (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- fiebre o escalofríos
- aumento de la producción de moco, cambio en el color del moco
- aumento de la tos o de la dificultad para respirar

Los **posibles efectos adversos** se enumeran a continuación de acuerdo con su frecuencia.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de garganta
- secreción o congestión nasal y estornudos
- infecciones por hongos de la boca. Enjuagarse la boca o hacer gárgaras con agua y cepillarse los dientes inmediatamente después de la inhalación puede ayudar a prevenir estos efectos adversos
- ronquera
- dolor de cabeza
- infección del tracto urinario

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- gripe
- inflamación de los senos paranasales
- picor, secreción u obstrucción nasal
- infecciones por hongos de la garganta o del conducto alimenticio (esófago)
- infecciones por hongos de la vagina
- agitación
- temblor
- mareo
- anomalías o reducción del sentido del gusto
- entumecimiento
- inflamación del oído
- latido cardíaco irregular
- cambios en el electrocardiograma (trazado cardíaco)
- latido cardíaco inusualmente rápido y trastornos del ritmo cardíaco
- palpitaciones (sensación de latido anómalo del corazón)
- enrojecimiento de la cara
- aumento del flujo sanguíneo a algunos tejidos del organismo
- crisis de asma
- tos y tos productiva
- irritación de la garganta
- sangrado por la nariz
- enrojecimiento de la faringe
- sequedad de boca
- diarrea
- dificultades para tragar
- náuseas
- estómago revuelto
- malestar estomacal después de las comidas
- sensación de quemazón en los labios
- caries
- erupción cutánea, ronchas, picor en la piel
- inflamación de la mucosa de la boca con o sin úlceras
- aumento de la sudoración
- calambres musculares y dolor en los músculos
- dolor en brazos o piernas
- dolor en los músculos, huesos o articulaciones del pecho
- cansancio
- aumento de la presión arterial
- descenso de los niveles de algunos componentes de la sangre: de ciertos glóbulos blancos llamados granulocitos, de potasio o de cortisol
- aumento de los niveles de algunos componentes de la sangre: glucosa, proteína C reactiva, número de plaquetas, insulina, ácidos grasos libres o cetonas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- infecciones por hongos en el pecho
- disminución del apetito
- trastornos del sueño (dormir poco o demasiado)
- dolor opresivo en el pecho
- sensación de omisión de un latido cardíaco o de latidos cardíacos adicionales, latido cardíaco inusualmente lento
- ataque de asma
- derrame de sangre de un vaso sanguíneo a los tejidos que lo rodean
- disminución de la presión arterial
- debilidad
- dolor en la parte posterior de la boca y la garganta
- inflamación de la faringe
- sequedad de garganta
- micción dolorosa y frecuente
- dificultad y dolor al orinar
- inflamación de los riñones

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- nivel bajo del número de ciertas células de la sangre llamadas plaquetas
- sensación de ahogo o de dificultad para respirar
- hinchazón de las manos y los pies
- retraso del crecimiento en niños y adolescentes

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- visión borrosa

El uso de corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado puede causar, en casos muy raros, efectos en el organismo:

- problemas en el funcionamiento de las glándulas suprarrenales (supresión adrenal)
- disminución de la densidad mineral ósea (adelgazamiento de los huesos)
- enturbiamiento de la lente ocular (catarata)

Trydonis no contiene un corticoesteroide inhalado en dosis altas, pero es posible que su médico desee medir sus niveles de cortisol en la sangre de vez en cuando.

Los siguientes efectos adversos también pueden producirse cuando se utilizan corticoesteroides inhalados en dosis altas durante un periodo de tiempo prolongado, pero en la actualidad su frecuencia no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- depresión
- sensación de preocupación, nerviosismo, sobreexcitación o irritabilidad

Estos efectos son más probables en los niños.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Trydonis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el inhalador en el embalaje original para protegerlo de la humedad y solo sacarlo de la bolsa inmediatamente antes del primer uso.

Tras la primera apertura de la bolsa, el medicamento se debe utilizar en un plazo de 6 semanas y conservar en un lugar seco. Use la etiqueta adhesiva de la caja exterior para anotar la fecha en la que ha abierto la bolsa y pegue esta etiqueta en la parte inferior del inhalador.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Trydonis

Los principios activos son: dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio.

Cada dosis liberada (la dosis que sale del aplicador bucal) contiene 88 microgramos de dipropionato de beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 9 microgramos de glicopirronio (en forma de 11 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Cada dosis medida contiene 100 microgramos de dipropionato de beclometasona, 6 microgramos de fumarato de formoterol dihidrato y 10 microgramos de glicopirronio (en forma de 12,5 microgramos de bromuro de glicopirronio).

Los demás componentes son: lactosa monohidrato (ver sección 2) y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Trydonis es un polvo para inhalación de color blanco a casi blanco.

Se suministra en un inhalador de plástico blanco llamado NEXThaler con una cubierta para el aplicador bucal de color gris y un contador para las inhalaciones.

Cada inhalador está envasado en una bolsa protectora cerrada.

Trydonis está disponible en envases que contienen un inhalador y en envases múltiples que contienen dos o tres inhaladores, los cuales proporcionan 120 inhalaciones cada uno (120, 240 o 360 inhalaciones).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Responsable de la fabricación

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.