

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Trydonis 87 mikrograma/5 mikrograma/9 mikrograma stlačeni inhalat, otopina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 87 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija (u obliku 11 mikrograma glikopironijeovog bromida).

Jedna odmjerena doza (doza koja izađe iz ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija (u obliku 12,5 mikrograma glikopironijeovog bromida).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Trydonis sadrži 8856 mg etanola po potisku.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, otopina (stlačeni inhalat)

Bezbojna do žućkasta otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Terapija održavanja u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) koji nisu odgovarajuće liječeni kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta-2 agonista ili kombinacijom dugodjelujućeg beta-2 agonista i dugodjelujućeg muskarinskog antagonista (za učinke na kontrolu simptoma i sprječavanje egzacerbacija vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza je dva udaha dvaput na dan.

Maksimalna doza je dva udaha dvaput na dan.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i starijih).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Trydonis se može primjenjivati u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim (brzina glomerularne filtracije [GFR]  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) do umjerenim (GFR  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem funkcije bubrega. Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

kojima je potrebna dijaliza, osobito ako je povezana sa značajnim smanjenjem tjelesne težine, može se uzeti u obzir samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Nema relevantnih podataka o primjeni lijeka Trydonis u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranim kao Child-Pugh stadij C) pa je u tih bolesnika lijek potrebno primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Trydonis u pedijatrijskoj populaciji (mlađoj od 18 godina) za indikaciju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

#### Način primjene

Za inhaliranje.

Da bi se osigurala pravilna primjena ovog lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik treba pokazati bolesniku kako ispravno koristiti inhalator te također treba redovito provjeravati ispravnost bolesnikove tehnike inhaliranja (vidjeti „Upute za uporabu“ u daljnjem tekstu). Bolesniku treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi upute za uporabu navedene u uputi o lijeku.

Ovaj lijek na stražnjoj strani inhalatora ima brojač doza ili pokazivač doza koji pokazuje koliko je potisaka preostalo. Za spremnike pod tlakom sa 60 i 120 potisaka, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik, oslobodi se odmjereni doza raspršene otopine i brojač pokaže jedan broj manje.

Na spremniku pod tlakom sa 180 potisaka, svaki put kad bolesnik pritisne spremnik pod tlakom, oslobodi se odmjereni doza raspršene otopine i pokazivač doza se malo zakrene; broj preostalih odmjerenih doza prikazuje se u intervalima od 20.

Bolesnika je potrebno upozoriti da mu inhalator ne smije ispasti jer to može uzrokovati odbrojavanje na brojaču.

#### Upute za uporabu

##### *Priprema inhalatora*

Prije nego što inhalator upotrijebi prvi put, bolesnik treba jedanput pritisnuti spremnik i raspršiti jedan potisak u zrak kako bi bio siguran da inhalator pravilno radi (priprema). Prije pripreme spremnika pod tlakom sa 60, 120 ili 180 potisaka, brojač/pokazivač doza treba pokazivati 61, 121 odnosno 180. Nakon pripreme, brojač/pokazivač doza treba pokazivati 60, 120 odnosno 180.

##### *Upotreba inhalatora*

Za vrijeme udisanja lijeka iz inhalatora bolesnik treba stajati ili sjediti u uspravnom položaju. Potrebno je slijediti niže opisane korake.

**VAŽNO:** ne smije se previše žuriti s postupkom od 2. do 5. koraka:

1. Bolesnik treba ukloniti zaštitni zatvarač s nastavka za usta i provjeriti da je nastavak za usta čist i da nije prašnjav i prljav te da ne sadrži nikakve druge strane predmete.
2. Bolesnik treba izdahnuti zrak koliko god može, do granice nelagode, kako bi ispraznio pluća.
3. Bolesnik treba držati inhalator okomito, tako da je tijelo inhalatora okrenuto prema gore, i postaviti nastavak za usta između zuba, ali ga ne smije zagristi. Nastavak za usta treba obuhvatiti usnama, a jezik mora biti u ravnom položaju ispod nastavka.
4. Istovremeno, bolesnik treba polako i duboko udahnuti na usta sve dok mu se pluća ne ispune zrakom (za to je potrebno približno 4–5 sekundi). Odmah nakon početka udisaja, bolesnik treba čvrsto pritisnuti vrh spremnika pod tlakom prema dolje kako bi raspršio jednu dozu.
5. Bolesnik potom treba zadržati dah koliko god može, do granice nelagode, a zatim izvaditi inhalator iz usta i polako izdahnuti. Bolesnik ne smije izdisati zrak u inhalator.
6. Bolesnik zatim treba provjeriti brojač doza ili pokazivač doza kako bi provjerio da se odgovarajuće pomaknuo.

Da bi udahnuo drugu raspršenu dozu, bolesnik treba držati inhalator u uspravnom položaju približno 30 sekundi i ponoviti postupak od 2. do 6. koraka.

Ako se nakon udisanja pojavi maglica, bilo iz inhalatora bilo sa strane usta, potrebno je ponoviti postupak od 2. koraka.

Nakon upotrebe, bolesnik treba zatvoriti inhalator zaštitnim zatvaračem nastavka za usta i provjeriti brojač doza ili pokazivač doza.

Nakon udisanja, bolesnik treba isprati usta ili progurgljati vodu bez gutanja ili oprati zube (vidjeti također dio 4.4).

#### *Kada nabaviti novi inhalator*

Bolesniku treba savjetovati da nabavi novi inhalator kad brojač ili pokazivač doza pokaže broj 20. Kada brojač ili pokazivač pokaže 0, treba prestati koristiti inhalator jer preostala količina u inhalatoru može biti nedovoljna za oslobađanje pune doze u potisku.

#### *Dodatne upute za posebne skupine bolesnika*

Bolesnicima sa slabim stiskom ruke možda će biti lakše držati inhalator objema rukama. Tada je potrebno kažiprste postaviti na vrh spremnika pod tlakom, a palčeve na bazu inhalatora.

Bolesnici kojima je teško uskladiti potisak i oslobađanje aerosola s udisanjem mogu koristiti komoru za inhaliranje AeroChamber Plus, temeljito očišćenu kako je opisano u odgovarajućoj uputi. Liječnik ili ljekarnik trebaju podučiti bolesnike kako ispravno koristiti i održavati inhalator i komoru za inhaliranje te provjeriti tehniku bolesnika kako bi bili sigurni da u pluća dopire optimalna količina udahnute djelatne tvari. To se može postići tako da bolesnici koriste komoru za inhaliranje AeroChamber Plus kroz koju mogu polako i duboko udahnuti, s time da potisak mora biti istovremen s udisanjem. Drugi je način da bolesnici jednostavno udahnu i izdahnu (na usta) nakon potiska, kako je opisano u uputama za komoru za inhaliranje, kako bi primili lijek (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Čišćenje*

Za redovito čišćenje inhalatora, bolesnici trebaju svaki tjedan ukloniti zatvarač s nastavka za usta i obrisati vanjsku i unutarnju stranu nastavka za usta suhom krpicom. Ne smiju vaditi spremnik pod tlakom iz aktivatora i ne smiju čistiti nastavak za usta vodom ili drugim tekućinom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Nije za akutnu primjenu

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma ili za liječenje akutne egzacerbacije bolesti (tj. za hitno ublažavanje simptoma).

#### Preosjetljivost

Nakon primjene zabilježene su rane reakcije preosjetljivosti. Ako se pojave znakovi koji ukazuju na alergijske reakcije, osobito angioedem (uključujući otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana i lica), urtikariju ili kožni osip, potrebno je odmah prekinuti liječenje i uvesti drugu terapiju.

#### Paradoksalni bronhospazam

Nakon doziranja može doći do paradoksalnog bronhospazma uz trenutno pojačanje piskanja pri disanju i nedostatka zraka. To je potrebno odmah liječiti brzodjelujućim inhalacijskim

bronhodilatatorom (lijekom koji brzo ublažava simptome). Potrebno je odmah prekinuti liječenje, procijeniti bolesnika i, ako je potrebno, uvesti drugu terapiju.

### Pogoršanje bolesti

Ne preporučuje se naglo prekinuti liječenje. Ako bolesnici smatraju da liječenje nije učinkovito, trebaju nastaviti s liječenjem, ali moraju potražiti liječnički savjet. Povećana uporaba bronhodilatatora koji brzo ublažavaju simptome ukazuje na pogoršanje osnovne bolesti i zahtijeva ponovnu procjenu terapije. Iznenadno ili progresivno pogoršanje simptoma može ugroziti život i bolesniku je potreban hitan liječnički pregled.

### Kardiovaskularni učinci

Zbog prisutnosti dugodjelujućih beta-2 agonista i dugodjelujućih muskarinskih antagonista, Trydonis je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika sa srčanim aritmijama, osobito atrioventrikularnim blokom trećeg stupnja i tahiaritmijama (ubrzanim i/ili nepravilnim otkucajima srca, uključujući atrijsku fibrilaciju), idiopatskom subvalvularnom aortalnom stenozom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom bolešću srca (osobito akutnim infarktom miokarda, ishemijskom bolešću srca, kongestivnim zatajenjem srca), okluzivnim krvožilnim bolestima (osobito arteriosklerozom), arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Također je potreban oprez kod liječenja bolesnika za koje se zna ili sumnja da imaju produljenje QTc intervala (QTc > 450 milisekundi za muškarce ili > 470 milisekundi za žene), bilo kongenitalno bilo inducirano lijekovima. Bolesnici u kojih su dijagnosticirana opisana kardiovaskularna stanja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja lijeka Trydonis.

Ako je planirana anestezija halogeniranim anestetizima, potrebno je osigurati da se lijek Trydonis ne primjenjuje najmanje 12 sati prije početka anestezije jer postoji rizik od srčanih aritmija.

Oprez je potreban i kod liječenja bolesnika s tireotoksikozom, dijabetesom melitusom, feokromocitomom i neliječenom hipokalijemijom.

### Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

### Sistemske učinke kortikosteroida

Sistemske učinke mogu nastati primjenom bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida, osobito kad su propisane visoke doze tijekom dugog razdoblja. Dnevna doza lijeka Trydonis odgovara srednjoj dozi inhalacijskog kortikosteroida; osim toga, nastanak tih učinaka manje je vjerojatan nego uz primjenu peroralnih kortikosteroida. Mogući sistemske učinke uključuju: Cushingov sindrom, kušingoidne značajke, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu, smanjenje mineralne gustoće kostiju i, rjeđe, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju (osobito u djece). Stoga je važno provoditi redovite preglede bolesnika.

Trydonis je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili latentnom plućnom tuberkulozom i u bolesnika gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih puteva.

### Hipokalijemija

Terapija beta-2 agonistima može rezultirati potencijalno ozbiljnom hipokalijemijom. To može izazvati štetne kardiovaskularne učinke. Osobit se oprez savjetuje u bolesnika s teškom bolešću jer taj učinak može biti pojačan hipoksijom. Hipokalijemija može biti pojačana i istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5).

Također se savjetuje oprez kad se primjenjuje veći broj bronhodilatatora za brzo ublažavanje simptoma. U takvim se situacijama preporučuje pratiti razine kalija u serumu.

### Hiperglikemija

Inhalacija formoterola može prouzročiti povišenje razine glukoze u krvi. Stoga je, tijekom liječenja potrebno pratiti razine glukoze u krvi u bolesnika s dijabetesom melitusom prema utvrđenim smjernicama.

### Antikolinergički učinak

Glikopironij je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s glaukomom uskog kuta, hiperplazijom prostate ili urinarnom retencijom. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta te im savjetovati da prestanu primjenjivati Trydonis i da se odmah obrate svom liječniku ako se razviju bilo koji od tih znakova i simptoma.

Nadalje, zbog antikolinergičkog učinka glikopironija, ne preporučuje se dugotrajna istodobna primjena s drugim antikolinergičkim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

### Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju dijalizu, osobito ako je prisutno i značajno smanjenje tjelesne težine, Trydonis se smije primjenjivati samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 5.2). Ove je bolesnike potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava.

### Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, Trydonis se smije primjenjivati samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 5.2). Ove je bolesnike potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava.

### Sprječavanje orofaringealnih infekcija

Da bi se smanjio rizik od orofaringealnih infekcija kandidom, bolesnicima treba savjetovati da nakon udisanja propisane doze isperu usta ili progrgljaju vodu bez gutanja ili da operu zube.

### Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su замуćen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

## Sadržaj alkohola

Ovaj lijek sadrži 8,856 mg etanola po potisku, što odgovara 17,712 mg po dozi u dva potiska. Postoji teoretska mogućnost interakcije u osobito osjetljivih bolesnika koji uzimaju disulfiram ili metronidazol.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakokinetičke interakcije

Budući da se glikopironij eliminira uglavnom putem bubrega, mogle bi nastati interakcije s lijekovima koji utječu na mehanizme izlučivanja u bubregu (vidjeti dio 5.2). Učinak inhibicije prijenosa organskih kationa (pomoću cimetidina kao probnog inhibitora prijenosnika OCT2 i MATE1) u bubrezima na dispoziciju inhaliranog glikopironija pokazuje se kao ograničeno povećanje ukupne sistemske izloženosti ( $AUC_{0-t}$ ) za 16 % i blago smanjenje bubrežnog klirensa za 20 % zbog istodobne primjene cimetidina.

Beklometazon je manje ovisan o metabolizmu putem enzima CYP3A od nekih drugih kortikosteroida te, općenito, interakcije nisu vjerojatne; međutim, ne može se isključiti mogućnost sistemskih učinaka prilikom istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A (npr. ritonavir, kobicistat) te se stoga prilikom upotrebe takvih lijekova preporučuje oprez i odgovarajući nadzor.

### Farmakodinamičke interakcije

#### *Povezane s formoterolom*

Potrebno je izbjegavati beta-blokatore koji nisu kardioselektivni (uključujući kapi za oko) u bolesnika koji uzimaju inhalacijski formoterol. Ako se oni moraju primjenjivati, učinak formoterola bit će smanjen ili poništen.

Istodobna primjena drugih beta-adrenergičkih lijekova može imati aditivne učinke; stoga je potreban oprez kad se drugi beta-adrenergički lijekovi propisuju istodobno s formoterolom.

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminicima, inhibitorima monoaminooksidaze, tricikličkim antidepressivima i fenotiazinima može produljiti QT interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija. Osim toga, L-dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti srčanu podnošljivost beta-2-simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze, uključujući lijekove koji imaju svojstva slična furazolidonu i prokarbazinu, može izazvati hipertenzivne reakcije.

Postoji povećan rizik od aritmija u bolesnika koji istodobno prime anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može pojačati mogući hipokalijemijski učinak beta-2 agonista (vidjeti dio 4.4). Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama u bolesnika koji se liječe glikozidima digitalisa.

#### *Povezane s glikopironijem*

Dugotrajna istodobna primjena lijeka Trydonis s drugim antikolinergičkim lijekovima nije ispitana pa se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nema iskustva niti znakova upitne sigurnosti primjene potisnog plina norflurana (HFA134a) tijekom trudnoće ili dojenja u ljudi. Međutim, ispitivanja učinka HFA134a na reproduktivnu funkciju i embriofetalni razvoj u životinja nisu pokazala klinički značajne štetne učinke.

## Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Trydonis u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da glukokortikoidi imaju učinke u ranoj fazi gestacije, dok beta-2 simpatomimetici poput formoterola imaju tokolitičke učinke. Stoga, kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Trydonis tijekom trudnoće i tijekom porođaja.

Trydonis se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je očekivana korist za bolesnicu veća od mogućeg rizika za fetus. Dojenčad i novorođenčad majki koje primaju znatne doze potrebno je promatrati zbog moguće adrenalne supresije.

## Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Trydonis tijekom dojenja u ljudi.

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko. Razumno je pretpostaviti da se beklometazondipropionat i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se formoterol ili glikopironij (uključujući njihove metabolite) u majčino mlijeko, ali otkriveni su u mlijeku životinja tijekom laktacije. Antikolinergici poput glikopironija mogu potisnuti laktaciju. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Trydonis uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Trydonis s obzirom na njegovu sigurnost za plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Trydonis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika s KOPB-om ili astmom su disfonija (0,3 % odnosno 1,5 %) i oralna kandidijaza (0,8 % odnosno 0,3 %), koje su uobičajeno povezane s inhalacijskim kortikosteroidima; mišićni grčevi (0,4 % odnosno 0,2 %), koji se mogu pripisati komponenti dugodjelujućih beta-2 agonista; suha usta (0,4 % odnosno 0,5 %), što je uobičajeni antikolinergički učinak.

U bolesnika s astmom nuspojave su pokazivale tendenciju grupiranja u prva 3 mjeseca terapije, a onda su se s dugotrajnijom primjenom pojavljivale sve rjeđe (nakon 6 mjeseci liječenja).

#### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijem, koje su se javile tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, kao i nuspojave navedene za pojedinačne komponente dostupne na tržištu, navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).



MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om), faringitis, oralna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava <sup>1</sup> , nazofaringitis <sup>1</sup>	često
	influenca <sup>1</sup> , oralna gljivična infekcija, orofaringealna kandidijaza, ezofagealna kandidijaza <sup>1</sup> , gljivični (oro)faringitis, sinusitis <sup>1</sup> , rinitis <sup>1</sup> , gastroenteritis <sup>1</sup> , vulvovaginalna kandidijaza <sup>1</sup>	manje često
	infekcija donjih dišnih puteva (gljivična)	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	granulocitopenija <sup>1</sup>	manje često
	trombocitopenija <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	alergijski dermatitis <sup>1</sup>	manje često
	reakcije preosjetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, očiju i ždrijela	rijetko
Endokrini poremećaji	adrenalna supresija <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija, hiperglikemija	manje često
	smanjen apetit	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	nemir <sup>1</sup>	manje često
	psihomotorička hiperaktivnost <sup>1</sup> , poremećaji spavanja <sup>1</sup> , anksioznost, depresija <sup>1</sup> , agresija <sup>1</sup> , promjene ponašanja (pretežno u djece) <sup>1</sup>	nepoznato
	nesanica	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	tremor, omaglica, disgeuzija <sup>1</sup> , hipoestezija <sup>1</sup>	manje često
	hipersomnija	rijetko
Poremećaji oka	zamućen vid <sup>1</sup> (vidjeti također dio 4.4)	učestalost nepoznata
	glaukom <sup>1</sup> , katarakta <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji uha i labirinta	otosalpingitis <sup>1</sup>	manje često
Srčani poremećaji	atrijska fibrilacija, elektrokardiografsko produljenje QT intervala, tahikardija, tahiaritmija <sup>1</sup> , palpitacije	manje često
	angina pectoris (stabilna <sup>1</sup> i nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne <sup>1</sup> i supraventrikularne), nodalni ritam, sinusna bradikardija	rijetko
Krvožilni poremećaji	hiperemija <sup>1</sup> , navale crvenila <sup>1</sup> , hipertenzija	manje često
	ekstravazacija krvi	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	disfonija	često
	astmatička kriza <sup>1</sup> , kašalj, produktivni kašalj <sup>1</sup> , nadraženost grla, epistaksa <sup>1</sup> , eritem ždrijela	manje često
	paradoksalni bronhospazam <sup>1</sup> , egzacerbacija astme, orofaringealna bol, upala ždrijela, suhoća grla	rijetko
	dispneja <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevi <sup>1</sup> , suha usta, disfagija <sup>1</sup> , mučnina, dispepsija <sup>1</sup> , osjećaj žarenja usana <sup>1</sup> , zubni karijes <sup>1</sup> , (aftozni) stomatitis	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip <sup>1</sup> , urtikarija, pruritus, hiperhidroza <sup>1</sup>	manje često
	angioedem <sup>1</sup>	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi, mialgija, bol u ekstremitetima <sup>1</sup> , bol u kostima i mišićima prsnog koša <sup>1</sup>	manje često
	usporen rast <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija, retencija urina, nefritis <sup>1</sup>	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor <sup>1</sup>	manje često
	astenija	rijetko
	periferni edemi <sup>1</sup>	vrlo rijetko

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Pretrage	povišen C-reaktivni protein <sup>1</sup> , povećan broj trombocita <sup>1</sup> , povišene slobodne masne kiseline <sup>1</sup> , povišena razina inzulina u krvi <sup>1</sup> , povišena razina ketonskih tijela u krvi <sup>1</sup> , snižen kortizol <sup>1</sup>	manje često
	povišen krvni tlak <sup>1</sup> , snižen krvni tlak <sup>1</sup>	rijetko
	smanjena gustoća kostiju <sup>1</sup>	vrlo rijetko

<sup>1</sup>Nuspojave prijavljene u sažetku opisa svojstava lijeka najmanje jedne od pojedinačnih komponenti, ali nisu uočene kao nuspojave u kliničkom razvoju lijeka Trydonis.

Među opaženim nuspojavama, sljedeće se tipično povezuju s:

#### Beklometazondipropionatom

Pneumonija, oralne gljivične infekcije, gljivična infekcija donjih dišnih puteva, disfonija, nadraženosn grla, hiperglikemija, psihijatrijski poremećaji, snižen kortizol, zamućen vid.

#### Formoterolom

Hipokalijemija, hiperglikemija, tremor, palpitacije, mišićni grčevi, elektrokardiografsko produljenje QT intervala, povišen krvni tlak, snižen krvni tlak, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pektoris (stabilna i nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritam.

#### Glikopironijem

Glaukom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitacije, suha usta, zubni karijes, dizurija, retencija urina, infekcija mokraćnog sustava.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Trydonis može izazvati znakove i simptome zbog farmakološkog djelovanja pojedinačnih komponenti, uključujući one opažene kod predoziranja drugim beta-2 agonistima i antikolinergicima i sukladne poznatim učincima skupine inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Ako nastupi predoziranje, potrebno je potpuno liječenje simptoma bolesnika uz odgovarajuće praćenje po potrebi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, uključujući trostruke kombinacije s kortikosteroidima. ATK oznaka: R03AL09.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Trydonis sadrži beklometazondipropionat, formoterol i glikopironij (BDP/FF/G) u obliku otopine koja se može raspršiti u aerosol s vrlo sitnim česticama prosječnog medijana masenog aerodinamičkog promjera (engl. *mass median aerodynamic diameter, MMAD*) od oko 1,1 mikrometar i istovremenim taloženjem svih triju komponente. Čestice aerosola lijeka Trydonis u prosjeku su puno manje od čestica formulacija koje se ne raspršuju u vrlo sitne čestice. Posljedica toga je jači učinak beklometazondipropionata u formulaciji lijeka Trydonis nego u formulacijama s distribucijom čestica

čija veličina nije vrlo sitna (100 mikrograma beklometazondipropionata u vrlo sitnim česticama u lijeku Trydonis odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata u formulaciji koja se ne raspršuje u vrlo sitne čestice).

#### Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat primjenjen inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje unutar pluća. Glukokortikoidi se široko primjenjuju za supresiju upale u kroničnim upalnim bolestima dišnih puteva. Njihovo djelovanje posredovano je vezanjem na glukokortikoidne receptore u citoplazmi, što dovodi do povećane transkripcije gena koji kodiraju protuupalne proteine.

#### Formoterol

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergički agonist koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, unutar 1-3 minute nakon inhalacije, a traje 12 sati nakon jedne doze.

#### Glikopironij

Glikopironij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (antikolinergik) za koje pokazuje visok afinitet i primjenjuje se inhalacijom kao bronhodilatacijsko liječenje. Glikopironij djeluje tako što blokira bronhokonstriktorsko djelovanje acetilkolina na stanice glatkih mišića u dišnim putevima te na taj način proširuje dišne puteve. Glikopironijev bromid je antagonist visokog afiniteta za muskarinske receptore te je dokazano da ima više od četiri puta veću selektivnost za ljudske M3 receptore nego za ljudske M2 receptore.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Program faze III kliničkog razvoja u KOPB-u proveden je s kombinacijom BDP/FF/G 87/5/9 i uključio je dva ispitivanja s aktivnom kontrolom u trajanju od 52 tjedna. U ispitivanju TRILOGY, BDP/FF/G se uspoređivao s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola od 100/6 mikrograma primijenjenom u dva udaha dvaput na dan (1368 randomiziranih bolesnika). U ispitivanju TRINITY, BDP/FF/G se uspoređivao s tiotropijem u dozi od 18 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenim kao jedan udah jedanput na dan; osim toga, učinci su bili uspoređeni s učincima *ex tempore* trostruke kombinacije napravljene od fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola od 100/6 mikrograma (što odgovara isporučenoj dozi od 84,6/5,0 mikrograma) za dva udaha dvaput na dan i tiotropija u dozi od 18 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenog kao jedan udah jedanput na dan (2691 randomiziran bolesnik). Oba su ispitivanja provedena u bolesnika s kliničkom dijagnozom KOPB-a s teškim do vrlo teškim ograničenjem protoka zraka (FEV<sub>1</sub> manji od 50 % predviđenog), uz simptome koji su na testu procjene KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) imali rezultat 10 ili veći, te uz najmanje jednu egzacerbaciju KOPB-a u prethodnih godinu dana. U ta je dva ispitivanja bilo uključeno približno 20 % bolesnika koji su se koristili komorom za inhaliranje AeroChamber Plus.

Nadalje, provedena su dva klinička ispitivanja faze IIIb da bi se potkrijepila klinička djelotvornost i sigurnost kombinacije BDP/FF/G. TRISTAR je bilo aktivno kontrolirano otvoreno ispitivanje u trajanju od 26 tjedana u kojem se BDP/FF/G uspoređivao s *ex tempore* fiksnom kombinacijom flutikazona/vilanterola od 92/22 mikrograma u obliku praška inhalata, primijenjenom kao jedan udah jedanput na dan, u kombinaciji s tiotropijem u dozi od 18 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenim kao jedan udah jedanput na dan (u 1157 randomiziranih bolesnika). TRIBUTE je bilo aktivno kontrolirano ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u kojem se BDP/FF/G uspoređivao s fiksnom kombinacijom indakaterola/glikopironija od 85/43 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenom kao jedan udah jedanput na dan (u 1532 randomizirana bolesnika). Oba su ispitivanja provedena na sličnoj populaciji bolesnika s KOPB-om kao i ispitivanja TRILOGY i TRINITY.

#### *Smanjenje egzacerbacija KOPB-a*

U usporedbi s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, BDP/FF/G je smanjio stopu umjerenih/teških egzacerbacija tijekom 52 tjedna za 23 % (stopa: 0,41 naspram 0,53 događaja

po bolesniku godišnje;  $p = 0,005$ ). U usporedbi s tiotropijem, BDP/FF/G je smanjio stopu umjerenih/teških egzacerbacija tijekom 52 tjedna za 20 % (stopa: 0,46 naspram 0,57 događaja po bolesniku godišnje;  $p = 0,003$ ). U usporedbi s fiksnom kombinacijom indakaterola i glikopironija, BDP/FF/G je smanjio stopu umjerenih/teških egzacerbacija tijekom 52 tjedna za 15 % (stopa: 0,50 naspram 0,59 događaja po bolesniku godišnje;  $p = 0,043$ ). U usporedbi s tiotropijem, BDP/FF/G je također smanjio stopu teških egzacerbacija (tj. isključujući umjerene egzacerbacije) za 32 % (stopa: 0,067 naspram 0,098 događaja po bolesniku godišnje;  $p = 0,017$ ). Nisu bile opažene razlike kad se BDP/FF/G uspoređivao s *ex tempore* trostrukom fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola uz tiotropij (stopa umjerenih/teških egzacerbacija: 0,46 naspram 0,45 događaja po bolesniku godišnje).

Osim toga, u usporedbi i s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, i s tiotropijem, BDP/FF/G je značajno produljio vrijeme do prve egzacerbacije (omjer hazarda 0,80 odnosno 0,84;  $p = 0,020$  odnosno  $p = 0,015$ ), s time da nije bilo razlika između kombinacije BDP/FF/G i *ex tempore* trostruke fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola uz tiotropij (omjer hazarda 1,06).

### *Učinci na plućnu funkciju*

#### FEV<sub>1</sub> prije doziranja

U usporedbi s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, BDP/FF/G je poboljšao FEV<sub>1</sub> prije doziranja za 81 ml nakon 26 tjedana liječenja te za 63 ml nakon 52 tjedna liječenja. U usporedbi s tiotropijem, BDP/FF/G je poboljšao FEV<sub>1</sub> prije doziranja za 51 ml nakon 26 tjedana liječenja i za 61 ml nakon 52 tjedna liječenja. Ova su poboljšanja bila statistički značajna ( $p < 0,001$ ). U usporedbi s fiksnom kombinacijom indakaterola i glikopironija, BDP/FF/G je poboljšao prosječni FEV<sub>1</sub> prije doziranja tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 52 tjedna za 22 ml ( $p = 0,018$ ). Slična poboljšanja, iako nisu bila statistički značajna, opažena su u 26. i 52. tjednu terapije. Nisu bile opažene razlike kad se BDP/FF/G uspoređivao s *ex tempore* trostrukom fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola uz tiotropij (razlika od 3 ml u FEV<sub>1</sub> prije doziranja nakon 52 tjedna liječenja).

#### FEV<sub>1</sub> dva sata poslije doziranja

U usporedbi s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, BDP/FF/G je značajno poboljšao FEV<sub>1</sub> dva sata poslije doziranja za 117 ml nakon 26 tjedana liječenja te za 103 ml nakon 52 tjedna liječenja ( $p < 0,001$ ). Ovaj je ishod bio mjereno samo u ispitivanju TRILOGY.

#### Inspiracijski kapacitet

U usporedbi s tiotropijem, BDP/FF/G je značajno poboljšao inspiracijski kapacitet za 39 ml ( $p = 0,025$ ) odnosno 60 ml ( $p = 0,001$ ) nakon 26 odnosno 52 tjedna liječenja. Slični su učinci bili opaženi kad se Trydonis uspoređivao s *ex tempore* trostrukom kombinacijom. Ovaj je ishod bio mjereno samo u ispitivanju TRINITY.

#### *Simptomatski ishodi*

BDP/FF/G je značajno poboljšao dispneju (mjerenu kao fokalni rezultat prema prijelaznom indeksu dispneje [engl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI]) nakon 26 tjedana liječenja u usporedbi s početnim vrijednostima (za 1,71 jedinica;  $p < 0,001$ ), ali prilagođena srednja vrijednost razlike naspram fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola nije bila statistički značajna (0,21 jedinica;  $p = 0,160$ ). Analiza bolesnika s terapijskim odgovorom pokazala je da je postotak bolesnika s klinički značajnim poboljšanjem (fokalni rezultat veći ili jednak 1) bio značajno veći nakon 26 tjedna liječenja kombinacijom BDP/FF/G nego fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola (57,4 % naspram 51,8 %;  $p = 0,027$ ). TDI je bio mjereno samo u ispitivanju TRILOGY. BDP/FF/G je također bio statistički značajno superiorniji naspram fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola, naspram tiotropija te naspram fiksne kombinacije indakaterola i glikopironija u pogledu poboljšanja kvalitete života (mjerene ukupnim rezultatom upitnika bolnice St. George o problemima s disanjem [engl. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ]). Nisu opažene razlike kad se BDP/FF/G uspoređivao s *ex tempore* trostrukom fiksnom kombinacijom flutikazona i vilanterola uz tiotropij.

Analiza bolesnika s terapijskim odgovorom pokazala je da je postotak bolesnika s klinički značajnim poboljšanjem (smanjenje veće ili jednako 4 u odnosu na početne vrijednosti) bio značajno veći nakon 26 i 52 tjedna liječenja kombinacijom BDP/FF/G nego fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola ili tiotropijem.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trydonis u svim podskupinama pedijatrijske populacije za KOPB (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Trydonis – fiksna kombinacija

Sistemska izloženost beklometazondipropionatu, formoterolu i glikopironiju ispitana je u farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika. Ispitivanje je usporedilo podatke dobivene nakon liječenja jednom dozom lijeka Trydonis (4 udaha od 100/6/25 mikrograma, formulacija koja sadrži dvostruko veću jačinu glikopironija od odobrene i koja nije na tržištu) ili jednom dozom *ex tempore* kombinacije beklometazondipropionat/formoterol (4 udaha od 100/6 mikrograma) zajedno s glikopironijem (4 udaha od 25 mikrograma). Maksimalna koncentracija u plazmi i sistemska izloženost glavnom aktivnom metabolitu beklometazondipropionata (beklometazon 17-monopropionatu) i formoterolu bile su slične nakon primjene fiksne, odnosno *ex tempore* kombinacije. Maksimalna koncentracija glikopironija u plazmi bila je slična nakon primjene fiksne i *ex tempore* kombinacije, dok je sistemska izloženost bila nešto veća nakon primjene lijeka Trydonis nego *ex tempore* kombinacije. U ovom se ispitivanju također istražila moguća farmakokinetička interakcija između djelatnih komponenti lijeka Trydonis tako što su se usporedili farmakokinetički podaci dobiveni nakon primjene jedne doze *ex tempore* kombinacije ili nakon primjene jedne doze pojedinačnih komponenti beklometazondipropionata/formoterola ili glikopironija. Nije bilo jasnog dokaza farmakokinetičke interakcije, međutim, pokazalo se da su kod *ex tempore* kombinacije razine formoterola i glikopironija privremeno bile nešto više neposredno nakon doziranja u usporedbi s pojedinačnim komponentama. Potrebno je napomenuti da glikopironij kao zasebna komponenta u obliku stlačenog inhalata, koji se koristio u farmakokinetičkim ispitivanjima, nije dostupan na tržištu.

Proporcionalnost doze kod sistemske i plućne izloženosti beklometazondipropionatu istražena je u farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih ispitanika pomoću formulacija BDP/FF/G koje nisu na tržištu i sadrže jačinu glikopironija (danog kao odmerna doza) dvostruko veću od odobrene. U ispitivanju su uspoređeni podaci dobiveni nakon liječenja jednokratnom dozom (4 udaha) BDP/FF/G 200/6/25 mikrograma ili jednokratnom dozom (4 udaha) BDP/FF/G 100/6/25 mikrograma (nijedna formulacija nije na tržištu i obje sadrže dvostruko veću jačinu glikopironija od odobrene). Liječenje kombinacijom BDP/FF/G 200/6/25 mikrograma rezultiralo je dvaput većom sistemskom i plućnom izloženosti beklometazondipropionatu i njegovom glavnom metabolitu (beklometazon 17-monopropionatu) u usporedbi s kombinacijom BDP/FF/G 100/6/25 mikrograma, što je sukladno različitim jačinama ovih dviju formulacija. Nakon ova dva liječenja, sistemska i plućna izloženost glikopironiju i formoterolu bila je slična, iako je opažena velika varijabilnost za  $C_{max}$  glikopironijevog bromida.

Usporedba različitih ispitivanja pokazala je da je farmakokinetika beklometazon 17-monopropionata, formoterola i glikopironija slična u bolesnika s KOPB-om i zdravih ispitanika.

### Učinak komore za inhaliranje

U bolesnika s KOPB-om primjena lijeka Trydonis s komorom za inhaliranje AeroChamber Plus povećala je dopiranje beklometazon 17-monopropionata, formoterola i glikopironija do pluća (maksimalne koncentracije u plazmi bile su povećane za 15 %, 58 % odnosno 60 %). Ukupna sistemska izloženost (mjerena kao  $AUC_{0-t}$ ) bila je nešto smanjena za beklometazon 17-monopropionat (za 37 %) i formoterol (za 24 %), dok je za glikopironij bila povećana (za 45 %). Vidjeti također dio 4.2.

### Učinak oštećenja funkcije bubrega

Blago do teško oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na sistemsku izloženost ( $AUC_{0-t}$ ) beklometazondipropionatu, njegovom metabolitu beklometazon 17-monopropionatu i formoterolu. Nije bilo učinka na glikopironij u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega. Međutim, bilo je opaženo povećanje ukupne sistemske izloženosti do 2,5 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kao posljedica značajnog smanjenja količine izlučene u urinu (smanjenje bubrežnog klirensa glikopironija za približno 90 %). Simulacije provedene na farmakokinetičkom modelu pokazale su da, čak i kad kovarijate imaju ekstremne vrijednosti (tjelesna težina manja od 40 kg i istodobna brzina glomerularne filtracije manja od 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), izloženost djelatnim tvarima lijeka Trydonis ostaje veća za približno 2,5 puta u usporedbi s izloženošću u uobičajenog bolesnika s medijanom vrijednosti kovarijata.

### Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je prolijek s niskim afinitetom vezanja za glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizira putem enzima esteraza do aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata, koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje od prolijeka beklometazondipropionata.

### Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti beklometazondipropionat brzo se apsorbira u plućima; prije apsorpcije dolazi do opsežne konverzije u beklometazon 17-monopropionat putem enzima esteraza koje se nalaze u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita posljedica je apsorpcije u plućima (36 %) i apsorpcije progutane doze u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva; međutim, zbog predsystemske konverzije u beklometazon 17-monopropionat, 41 % doze apsorbira se kao aktivni metabolit. Prisutno je približno linearno povećanje sistemske izloženosti s povećanjem udahnute doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon inhalacije iznosi približno 2 % nominalne doze nepromijenjenog beklometazondipropionata i 62 % nominalne doze beklometazon 17-monopropionata. Nakon intravenske primjene, dispoziciju beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita karakterizira visoki klirens iz plazme (150 odnosno 120 l/sat), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata u stanju dinamičke ravnoteže (20 l) i veću distribuciju njegovog aktivnog metabolita u tkiva (424 l). Vežanje za proteine plazme je umjereno.

### Eliminacija

Izlučivanje stolicom glavni je put eliminacije beklometazondipropionata uglavnom u obliku polarnih metabolita. Izlučivanje beklometazondipropionata i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarivo. Terminalni poluvijek eliminacije iznosi 0,5 sati za beklometazondipropionat i 2,7 sati za beklometazon 17-monopropionat.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana; međutim, budući da enzimi esteraze prisutne u crijevnom soku, serumu, plućima i jetri vrlo brzo metaboliziraju beklometazondipropionat u polarnije produkte beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre promijeniti farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

### Formoterol

#### Apsorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se apsorbira i iz pluća i iz gastrointestinalnog trakta. Dio udahnute doze koji se proguta nakon primjene stlačenog inhalata može se kretati u rasponu od 60 % do 90 %. Najmanje se 65 % dijela koji se proguta apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Nepromijenjena djelatna tvar postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 0,5 do 1 sata nakon peroralne primjene. Vežanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64 %, s time da je 34 % vezano za albumin. Nije bilo zasićenja vežanja u rasponu koncentracija koje se postižu terapijskim dozama. Poluvijek eliminacije određen nakon peroralne primjene je 2-3 sata. Apsorpcija formoterola nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterola je linearna.

### Biotransformacija

Formoterol se opsežno metabolizira, a glavni put uključuje izravnu konjugaciju na mjestu fenolne hidroksilne skupine. Konjugat glukuronske kiseline je neaktivan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju, nakon koje slijedi konjugacija na mjestu fenolne 2'-hidroksilne skupine. U O-demetilaciji formoterola sudjeluju izoenzimi CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 citokroma P450. Čini se da je jetra glavno mjesto metabolizma. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski važnim koncentracijama.

### Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola urinom nakon jednog udaha praška inhalata povećavalo se linearno u rasponu doza od 12 do 96 mikrograma. U prosjeku se 8 % doze izlučilo u obliku nepromijenjenog formoterola, a 25 % u obliku ukupnog formoterola. Na temelju koncentracija u plazmi izmjerenih u 12 zdravih ispitanika nakon inhalacije jedne doze od 120 mikrograma, izmjerena srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije iznosi 10 sati. (*R,R*)- i (*S,S*)-enantiomeri činili su oko 40 % odnosno 60 % nepromijenjene djelatne tvari izlučene u urinu. Relativni udio ta dva enantiomera u ispitivanom rasponu doza ostao je nepromijenjen i nije bilo dokaza relativnog nakupljanja jednog enantiomera u odnosu na drugi nakon ponovljenog doziranja. Nakon peroralne primjene (40 do 80 mikrograma), 6 % do 10 % doze pronađeno je u urinu zdravih ispitanika u obliku nepromijenjene djelatne tvari; do 8 % doze pronađeno je u obliku glukuronida. Ukupno se 67 % peroralne doze formoterola izluči urinom (uglavnom kao metaboliti), a ostatak stolicom. Bubrežni klirens formoterola je 150 ml/min.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika formoterola nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre; međutim, budući da se formoterol prvenstveno eliminira putem metabolizma u jetri, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može se očekivati povećana izloženost.

### Glikopironij

#### Apsorpcija i distribucija

Glikopironij ima strukturu kvarternog amonijeveg spoja koja mu ograničava prolaz kroz biološke membrane pa je zato njegova gastrointestinalna apsorpcija spora, promjenjiva i nepotpuna. Nakon inhalacije glikopironija, njegova bioraspoloživost iz pluća bila je 10,5 % (uz uzimanje aktivnog ugljena), dok je apsolutna bioraspoloživost bila 12,8 % (bez uzimanja aktivnog ugljena), što potvrđuje njegovu ograničenu apsorpciju u gastrointestinalnom traktu i pokazuje da više od 80 % sistemske izloženosti glikopironiju proizlazi iz njegove apsorpcije u plućima. Nakon ponovljene inhalacije doza u rasponu od 12,5 do 50 mikrograma dva puta dnevno iz stlačenih inhalata u bolesnika s KOPB-om, glikopironij je pokazao linearnu farmakokinetiku uz malo sistemsko nakupljanje u stanju dinamičke ravnoteže (medijan omjera nakupljanja 2,2-2,5).

Prividni volumen distribucije ( $V_z$ ) udahnutog glikopironija bio je povećan u usporedbi s intravenskom infuzijom (6420 l naspram 323 l), što odražava sporiju eliminaciju nakon inhalacije.

### Biotransformacija

Metabolički obrazac glikopironija *in vitro* (mikrosomi i hepatociti ljudske, pseće, štakorske, mišje i kuničje jetre) bio je sličan među vrstama i glavna metabolička reakcija je bila hidroksilacija na fenilnom ili ciklopentilnom prstenu. Pronađeno je da je CYP2D6 jedini enzim zaslužan za metabolizam glikopironija.

### Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije glikopironija u zdravih dobrovoljaca iznosila je približno 6 sati nakon intravenske injekcije, dok je nakon inhalacije u bolesnika s KOPB-om iznosila 5 do 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon jedne intravenske injekcije glikopironija, 40 % doze izlučilo se u urinu unutar 24 sata. U bolesnika s KOPB-om u kojih se udahnuti glikopironij ponovljeno primjenjivao dvaput dnevno, udio doze izlučene urinom kretao se u rasponu od 13,0 % do 14,5 % u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa bila je slična u rasponu ispitanih doza i nakon jednokratne i ponovljene inhalacije (raspon: 281-396 ml/min).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Sigurnosna farmakologija

U inhalacijskom ispitivanju na telemetrijski praćenim psima, glavni ciljni sustav akutnih učinaka lijeka Trydonis bio je kardiovaskularni sustav (povećanje srčane frekvencije, sniženje krvnog tlaka, promjene u EKG-u pri višim dozama), učinaka vjerojatno povezanih s beta-2 adrenergičkim djelovanjem formoterola i antimuskarinskim djelovanjem glikopironija. Nije bilo dokaza o prekomjernim aditivnim učincima trojne kombinacije u usporedbi s učincima pojedinačnih komponenti.

#### Toksičnost ponovljenih doza

U inhalacijskim ispitivanjima ponovljenih doza s lijekom Trydonis u štakora i pasa u trajanju do 13 tjedana glavne uočene promjene bile su povezane s učincima na imunostni sustav (vjerojatno zbog sistemskih kortikosteroidnih učinaka beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata) i kardiovaskularni sustav (vjerojatno povezanima s beta-2 adrenergičkim djelovanjem formoterola i antimuskarinskim djelovanjem glikopironija). Toksikološki profil trojne kombinacije odražavao je onaj pojedinačnih komponenti bez značajnog porasta toksičnosti i bez neočekivanih promjena.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Smatra se da je beklometazondipropionat / beklometazon 17-monopropionat odgovoran za učinke reproduktivne toksičnosti poput smanjenja stope začeća, indeksa plodnosti, parametara ranog embrionalnog razvoja (implantacijski gubitak), kasne osifikacije i povećane incidencije varijacija unutarnjih organa u štakora; dok su se tokolitički i antimuskarinski učinci pripisani beta-2 adrenergičkom djelovanju formoterola i antimuskarinskom djelovanju glikopironija, javili u gravidnih ženki štakora u kasnoj fazi gestacije i/ili ranoj fazi laktacije, što je dovelo do gubitka potomstva.

#### Genotoksičnost

Genotoksičnost lijeka Trydonis nije procjenjivana, međutim, pojedinačne djelatne tvari bile su bez genotoksičnog djelovanja u konvencionalnim sustavima ispitivanja.

#### Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti lijeka Trydonis nisu provedena. Međutim, u inhalacijskom ispitivanju kancerogenosti na štakorima u trajanju od 104 tjedna, te u ispitivanju kancerogenosti pri peroralnoj primjeni na transgeničnim miševima Tg-rasH2 u trajanju od 26 tjedana, glikopironijev bromid nije pokazao kancerogeni potencijal, a objavljeni podaci iz dugoročnih ispitivanja provedenih s beklometazondipropionatom i formoterolfumaratom u štakora ne upućuju na klinički značajan kancerogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

etanol bezvodni  
kloridna kiselina  
norfluran (potisni plin)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.



### **6.3 Rok valjanosti**

#### Spremnik pod tlakom sa 60 potisaka

21 mjesec.

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan 2 mjeseca na temperaturi od 25°C. Nakon izdavanja, lijek se može čuvati najdulje 2 mjeseca na temperaturi do 25°C.

#### Spremnik pod tlakom sa 120 (iz jednostrukog ili višestrukog pakiranja) i 180 potisaka

22 mjeseca.

Dokazano je da je lijek u primjeni kemijski i fizikalno stabilan 4 mjeseca na temperaturi od 25°C. Nakon izdavanja, lijek se može čuvati najdulje 4 mjeseca na temperaturi do 25°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne zamrzavati.

Ne izlagati temperaturama višima od 50°C.

Ne bušiti spremnik pod tlakom.

#### Prije izdavanja

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Spremnik pod tlakom (obložen aluminiјem), s odmjernim ventilom. Spremnik pod tlakom umetnut je u polipropilenski inhalator, koji ima nastavak za usta i brojač doza (60 potisaka ili 120 potisaka po spremniku pod tlakom) ili pokazivač doza (180 potisaka po spremniku pod tlakom) i opremljen je polipropilenskim zatvaračem nastavka za usta.

Veličine pakiranja:

Pakiranje s 1 spremnikom od 60, 120 ili 180 potisaka.

Višestruko pakiranje koje sadrži 240 potisaka (2 spremnika od 120 potisaka svaki).

Višestruko pakiranje koje sadrži 360 potisaka (3 spremnika od 120 potisaka svaki).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### Za ljekarnike:

Zapišite na pakiranje datum izdavanja lijeka bolesniku.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26 travnja 2018  
Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Trydonis 88 mikrograma/5 mikrograma/9 mikrograma prašak inhalata

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 88 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija (u obliku 11 mikrograma glikopironijeovog bromida).

Jedna odmjerena doza sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija (u obliku 12,5 mikrograma glikopironijeovog bromida).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan udah sadrži 9,9 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata

Bijeli ili gotovo bijeli prašak u bijelom inhalatoru (NEXThaler).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Terapija održavanja u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) koji nisu odgovarajuće liječeni kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta-2 agonista ili kombinacijom dugodjelujućeg beta-2 agonista i dugodjelujućeg muskarinskog antagonista (za učinke na kontrolu simptoma i sprječavanje egzacerbacija vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučena doza je dva udaha dva puta na dan.

Maksimalna doza je dva udaha dva puta na dan.

#### Posebne populacije

##### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i starijih).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Trydonis se može primjenjivati u preporučenoj dozi u bolesnika s blagim (brzina glomerularne filtracije [GFR]  $\geq 50$  do  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) do umjerenim (GFR  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oštećenjem funkcije bubrega. Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

kojima je potrebna dijaliza, osobito ako je povezana sa značajnim smanjenjem tjelesne težine, može se uzeti u obzir samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Nema relevantnih podataka o primjeni lijeka Trydonis u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranim kao Child-Pugh stadij C) pa je u tih bolesnika lijek potrebno primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Trydonis u pedijatrijskoj populaciji (u dobi do 18 godina) za indicaciju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

#### Način primjene

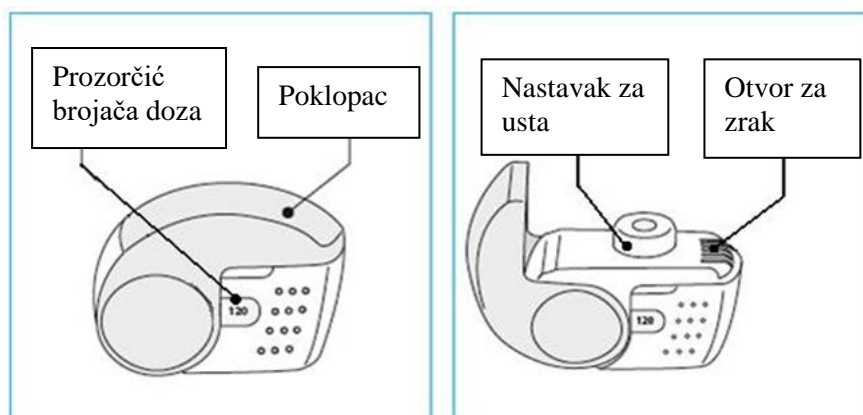
Za inhaliranje.

Inhalator se pokreće udisanjem. Da bi se osigurala pravilna primjena ovog lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik treba pokazati bolesniku kako ispravno koristiti inhalator te također treba redovito provjeravati ispravnost bolesnikove tehnike inhaliranja (vidjeti „Upute za uporabu“ u daljnjem tekstu).

Bolesniku treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi upute za uporabu navedene u uputi o lijeku.

Nakon udisanja, bolesnik treba isprati usta ili progurgljati vodu bez gutanja ili oprati zube (vidjeti dio 4.4).

#### Upute za uporabu



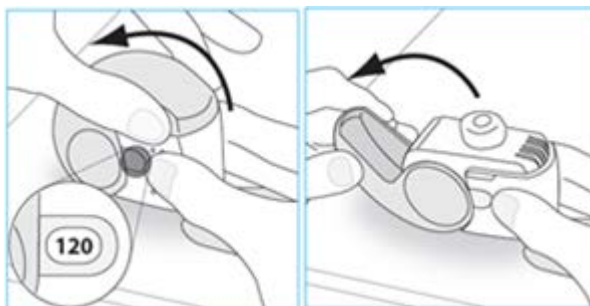
*Kad bolesnik uzme novi inhalator, obavijestite ga o sljedećem*

- Ako vrećica nije potpuno zatvorena ili je oštećena te ako inhalator izgleda oštećeno ili je slomljen, bolesnik treba vratiti inhalator ljekarniku od kojeg ga je preuzeo i nabaviti novi.
- Bolesnik treba zapisati datum otvaranja vrećice na naljepnicu na kutiji.
- Na prozorčiću brojača doza mora biti prikazan broj „120“. Ako je prikazani broj manji od „120“, bolesnik treba vratiti inhalator ljekarniku od kojeg ga je preuzeo i nabaviti novi.

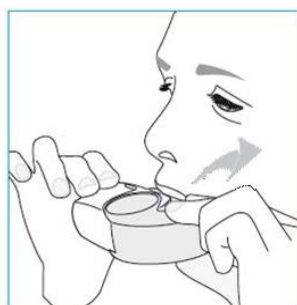
### Uporaba inhalatora

Za vrijeme udisanja lijeka iz inhalatora bolesnik treba stajati ili sjediti u uspravnom položaju. Potrebno je slijediti korake navedene u nastavku.

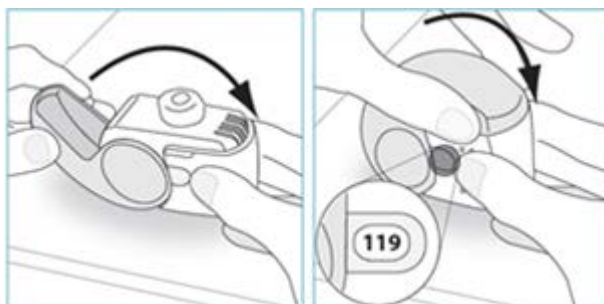
1. Bolesnik treba držati inhalator u uspravnom položaju, provjeriti broj doza (bilo koji broj između „1“ i „120“ pokazuje da ima još doza) te podići poklopac do kraja.



2. Bolesnik treba polagano izdahnuti zrak koliko god može, do granice nelagode kako bi ispraznio pluća.
3. Bolesnik treba usnama obuhvatiti nastavak za usta pazeći da ne pokrije otvor za zrak te da ne diše u njega.
4. Bolesnik treba snažno i duboko udahnuti na usta. Može opaziti okus ili čuti ili osjetiti škljocaj prilikom oslobađanja doze.



5. Bolesnik zatim treba odmaknuti inhalator od usta, zadržati dah (5 – 10 sekundi) do granice nelagode te zatim polako izdahnuti. Bolesnik ne smije izdisati u inhalator.
6. Nakon upotrebe inhalatora, bolesnik ga treba vratiti u uspravni položaj, zatvoriti poklopac do kraja te provjeriti brojač doza kako bi se uvjerio da se broj doza smanjio za jedan.



7. Ako je potrebno uzeti još jednu dozu, bolesnik treba ponoviti korake od 1. do 6.

**NAPOMENA:** Broj udaha prikazan u prozorčiću kućišta neće se smanjiti prilikom zatvaranja poklopca ako bolesnik nije udahnuo kroz inhalator. Bolesnika treba uputiti da poklopac inhalatora otvara samo kad je to potrebno. U slučaju da bolesnik otvori inhalator, ali ne udahne iz njega, a zatim zatvori poklopac, doza se vraća u spremnik s praškom u inhalatoru i sljedeća se doza može sigurno udahnuti.

## Čišćenje

Redovito čišćenje inhalatora obično nije potrebno. Bolesnik može očistiti inhalator nakon uporabe suhom krpicom ili ubrusom, ali ne vodom ili drugim tekućinama.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Nije za akutnu primjenu

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma ili za liječenje akutne egzacerbacije bolesti (tj. za hitno ublažavanje simptoma).

#### Preosjetljivost

Nakon primjene lijeka Trydonis zabilježene su rane reakcije preosjetljivosti. Ako se pojave znakovi koji ukazuju na alergijske reakcije, osobito angioedem (uključujući otežano disanje ili gutanje, oticanje jezika, usana i lica), urtikariju ili kožni osip, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Trydonis i uvesti drugu terapiju.

#### Paradoksalni bronhospazam

Nakon doziranja može doći do paradoksalnog bronhospazma uz trenutno pojačanje piskanja pri disanju i nedostatka zraka. To je potrebno odmah liječiti brzodjelujućim inhalacijskim bronhodilatatorom (lijekom koji brzo ublažava simptome). Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Trydonis, procijeniti bolesnika i, ako je potrebno, uvesti drugu terapiju.

#### Pogoršanje bolesti

Ne preporučuje se naglo prekinuti liječenje lijekom Trydonis. Ako bolesnici smatraju da liječenje nije učinkovito, trebaju nastaviti s liječenjem, ali moraju potražiti liječnički savjet. Povećana uporaba bronhodilatatora koji brzo ublažavaju simptome ukazuje na pogoršanje osnovne bolesti i zahtijeva ponovnu procjenu terapije. Iznenađno ili progresivno pogoršanje simptoma može ugroziti život i bolesniku je potreban hitan liječnički pregled.

#### Kardiovaskularni učinci

Zbog prisutnosti dugodjelujućih beta-2 agonista i dugodjelujućih muskarinskih antagonista, Trydonis je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika sa srčanim aritmijama, osobito atrioventrikularnim blokom trećeg stupnja i tahiaritmijama (ubrzanim i/ili nepravilnim otkucajima srca, uključujući atrijsku fibrilaciju), idiopatskom subvalvularnom aortalnom stenozom, hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom, teškom bolešću srca (osobito akutnim infarktom miokarda, ishemijskom bolešću srca, kongestivnim zatajenjem srca), okluzivnim krvožilnim bolestima (osobito arteriosklerozom), arterijskom hipertenzijom i aneurizmom.

Također je potreban oprez kod liječenja bolesnika za koje se zna ili sumnja da imaju produljenje QTc intervala (QTc > 450 milisekundi za muškarce ili > 470 milisekundi za žene), bilo kongenitalno bilo inducirano lijekovima. Bolesnici u kojih su dijagnosticirana opisana kardiovaskularna stanja bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja lijeka Trydonis.

Ako je planirana anestezija halogeniranim anestheticima, potrebno je osigurati da se lijek Trydonis ne primjenjuje najmanje 12 sati prije početka anestezije jer postoji rizik od srčanih aritmija.

Oprez je potreban i kad Trydonis primjenjuju bolesnici s tireotoksikozom, dijabetesom melitusom, feokromocitomom i neliječenom hipokalemijom.

### Pneumonija u bolesnika s KOPB-om

U bolesnika s KOPB-om koji su primali inhalacijske kortikosteroide zabilježeno je povećanje incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala bolničko liječenje. Postoje neki pokazatelji povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, ali to se nije uvjerljivo dokazalo u svim ispitivanjima.

Ne postoje uvjerljivi klinički dokazi o razlikama u veličini rizika za pneumoniju između pojedinih inhalacijskih kortikosteroida unutar te skupine.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije u bolesnika s KOPB-om s obzirom da se kliničke manifestacije tih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacije KOPB-a.

Čimbenici rizika za pneumoniju u bolesnika s KOPB-om uključuju aktivne pušače, stariju dob, niski indeks tjelesne mase (BMI) i teški oblik KOPB-a.

### Sistemske učinke kortikosteroida

Sistemske učinke mogu nastati primjenom bilo kojeg inhalacijskog kortikosteroida, osobito kad su propisane visoke doze tijekom dugog razdoblja. Dnevna doza lijeka Trydonis odgovara srednjoj dozi inhalacijskog kortikosteroida; osim toga, nastanak tih učinaka manje je vjerojatan nego uz primjenu peroralnih kortikosteroida. Mogući sistemske učinke uključuju: Cushingov sindrom, kušingoidne značajke, adrenalnu supresiju, zastoj u rastu, smanjenje mineralne gustoće kostiju, kataraktu, glaukom i, rjeđe, niz psiholoških učinaka ili učinaka na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju i agresiju (osobito u djece). Stoga je važno provoditi redovite preglede bolesnika.

Trydonis je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ili latentnom plućnom tuberkulozom i u bolesnika s gljivičnim i virusnim infekcijama dišnih puteva.

### Hipokalijemija

Terapija beta-2 agonistima može rezultirati potencijalno ozbiljnom hipokalijemijom. To može izazvati štetne kardiovaskularne učinke. Osobit se oprez savjetuje u bolesnika s teškom bolešću jer taj učinak može biti pojačan hipoksijom. Hipokalijemija može biti pojačana i istodobnim liječenjem drugim lijekovima koji mogu izazvati hipokalijemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5).

Također se savjetuje oprez kad se primjenjuje veći broj bronhodilatatora za brzo ublažavanje simptoma. U takvim se situacijama preporučuje pratiti razine kalija u serumu.

### Hiperglikemija

Inhalacija formoterola može prouzročiti povišenje razine glukoze u krvi. Stoga je, tijekom liječenja potrebno pratiti razine glukoze u krvi u bolesnika s dijabetesom melitusom prema utvrđenim smjernicama.

### Antikolinergički učinak

Glikopironij je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s glaukomom uskog kuta, hiperplazijom prostate ili urinarnom retencijom. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta te im savjetovati da prestanu primjenjivati lijek Trydonis i da se odmah obrate svom liječniku ako se razviju bilo koji od tih znakova i simptoma. Nadalje, zbog antikolinergičkog učinka glikopironija, ne preporučuje se dugotrajna istodobna primjena lijeka Trydonis s drugim antikolinergičkim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

### Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju dijalizu, osobito ako je prisutno i značajno smanjenje tjelesne težine, Trydonis se smije primjenjivati samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 5.2). Ove je bolesnike potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava.

### Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, Trydonis se smije primjenjivati samo ako je očekivana korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 5.2). Ove je bolesnike potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava.

### Sprječavanje orofaringealnih infekcija

Da bi se smanjio rizik od orofaringealnih infekcija kandidom, bolesnicima treba savjetovati da nakon udisanja propisane doze isperu usta ili progutaju vodu bez gutanja ili da operu zube.

### Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

### Sadržaj laktoze

Ovaj lijek sadrži laktozu.

Laktoza sadrži male količine proteina kravljeg mlijeka, koji mogu izazvati alergijsku reakciju.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakokinetičke interakcije

Budući da se glikopironij eliminira uglavnom putem bubrega, mogle bi nastati interakcije s lijekovima koji utječu na mehanizme izlučivanja u bubregu (vidjeti dio 5.2). Učinak inhibicije prijenosa organskih kationa (pomoću cimetidina kao probnog inhibitora prijenosnika OCT2 i MATE1) u bubrezima na dispoziciju inhaliranog glikopironija pokazuje se kao ograničeno povećanje ukupne sistemske izloženosti ( $AUC_{0-t}$ ) za 16 % i blago smanjenje bubrežnog klirensa za 20 % zbog istodobne primjene cimetidina.

Beklometazon je manje ovisan o metabolizmu putem enzima CYP3A od nekih drugih kortikosteroida te, općenito, interakcije nisu vjerojatne; međutim, ne može se isključiti mogućnost sistemskih učinaka prilikom istodobne primjene jakih inhibitora CYP3A (npr. ritonavir, kobicistat) te se stoga prilikom upotrebe takvih lijekova preporučuje oprez i odgovarajući nadzor.

### Farmakodinamičke interakcije

#### *Povezane s formoterolom*

Potrebno je izbjegavati beta-blokatore koji nisu kardioselektivni (uključujući kapi za oko) u bolesnika koji uzimaju inhalacijski formoterol. Ako se oni moraju primjenjivati, učinak formoterola bit će smanjen ili poništen.

Istodobna primjena drugih beta-adrenergičkih lijekova može imati aditivne učinke; stoga je potreban oprez kad se drugi beta-adrenergički lijekovi propisuju istodobno s formoterolom.



Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminicima, inhibitorima monoaminoooksidaze, tricikličkim antidepressivima i fenotiazinima može produljiti QT interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija. Osim toga, L-dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti srčanu podnošljivost beta-2-simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminoooksidaze, uključujući lijekove koji imaju svojstva slična furazolidonu i prokarbazinu, može izazvati hipertenzivne reakcije.

Postoji povećan rizik od aritmija u bolesnika koji istodobno prime anesteziju halogeniranim ugljikovodicima.

Istodobno liječenje derivatima ksantina, steroidima ili diureticima može pojačati mogući hipokalijemijski učinak beta-2 agonista (vidjeti dio 4.4). Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama u bolesnika koji se liječe glikozidima digitalisa.

#### Povezane s glikopironijem

Dugotrajna istodobna primjena lijeka Trydonis s drugim antikolinergičkim lijekovima nije ispitana pa se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Trydonis u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Poznato je da glukokortikoidi imaju učinke u ranoj fazi gestacije, dok beta-2 simpatomimetici poput formoterola imaju tokolitičke učinke. Stoga, kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Trydonis tijekom trudnoće i tijekom porođaja.

Trydonis se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je očekivana korist za bolesnicu veća od mogućeg rizika za fetus. Dojenčad i novorođenčad majki koje primaju znatne doze lijeka Trydonis potrebno je promatrati zbog moguće adrenalne supresije.

### Dojenje

Nema relevantnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Trydonis tijekom dojenja u ljudi.

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko. Razumno je pretpostaviti da se beklometazondipropionat i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuju li se formoterol ili glikopironij (uključujući njihove metabolite) u majčino mlijeko, ali otkriveni su u mlijeku životinja tijekom laktacije. Antikolinergici poput glikopironija mogu potisnuti laktaciju. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Trydonis uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Trydonis s obzirom na njegovu sigurnost za plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Trydonis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U ispitivanju koje je trajalo 4 tjedna sigurnosni profil Trydonis praška inhalata pokazao se sličnim onome opaženom za Trydonis stlačenu otopinu.

Najčešće zabilježene nuspojave Trydonis stlačene otopine, u bolesnika s KOPB-om ili astmom su disfonija (0,3 % odnosno 1,5 %) i oralna kandidijaza (0,8 % odnosno 0,3 %), koje su uobičajeno povezane s inhalacijskim kortikosteroidima; mišićni grčevi (0,4 % odnosno 0,2 %), koji se mogu pripisati komponenti dugodjelujućih beta-2 agonista; i suha usta (0,4 % odnosno 0,5 %), što je uobičajeni antikolinergički učinak. Slično tome, pojava suhih usta bila je prijavljena u 2 bolesnika (0,6 %) koja su primjenjivala Trydonis prašak inhalata. U bolesnika s astmom nuspojave su pokazivale tendenciju grupiranja u prva 3 mjeseca terapije, a onda su se s dugotrajnijom primjenom pojavljivale sve rjeđe (nakon 6 mjeseci liječenja).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijem, koje su se javile tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, kao i nuspojave navedene za pojedinačne komponente dostupne na tržištu, navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	pneumonija (u bolesnika s KOPB-om), faringitis, oralna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava <sup>1</sup> , nazofaringitis <sup>1</sup>	često
	influenca <sup>1</sup> , oralna gljivična infekcija, orofaringealna kandidijaza, ezofagealna kandidijaza, gljivični (oro)faringitis, sinusitis <sup>1</sup> , rinitis <sup>1</sup> , gastroenteritis <sup>1</sup> , vulvovaginalna kandidijaza <sup>1</sup>	manje često
	infekcija donjih dišnih puteva (gljivična)	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	granulocitopenija <sup>1</sup>	manje često
	trombocitopenija <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	alergijski dermatitis <sup>1</sup>	manje često
	reakcije preosjetljivosti, uključujući eritem, edem usana, lica, očiju i ždrijela	rijetko
Endokrini poremećaji	adrenalna supresija <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija, hiperglikemija	manje često
	smanjen apetit	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	nemir <sup>1</sup>	manje često
	psihomotorička hiperaktivnost <sup>1</sup> , poremećaji spavanja <sup>1</sup> , anksioznost, depresija <sup>1</sup> , agresija <sup>1</sup> , promjene ponašanja (pretežno u djece) <sup>1</sup>	nepoznato
	nesanica	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	tremor, omaglica, disgeuzija <sup>1</sup> , hipoestezija <sup>1</sup>	manje često
	hipersomnija	rijetko
Poremećaji oka	zamućen vid <sup>1</sup> (vidjeti također dio 4.4)	učestalost nepoznata
	glaukom <sup>1</sup> , katarakta <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji uha i labirinta	otosalpingitis <sup>1</sup>	manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Srčani poremećaji	atrijska fibrilacija, elektrokardiografsko produljenje QT intervala, tahikardija, tahiaritmija <sup>1</sup> , palpitacije	manje često
	angina pektoris (stabilna <sup>1</sup> i nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne <sup>1</sup> i supraventrikularne), nodalni ritam, sinusna bradikardija	rijetko
Krvožilni poremećaji	hiperemija <sup>1</sup> , navale crvenila <sup>1</sup> , hipertenzija	manje često
	ekstravazacija krvi	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija	često
	astmatička kriza <sup>1</sup> , kašalj, produktivni kašalj <sup>1</sup> , nadražnost grla, epistaksa <sup>1</sup> , eritem ždrijela	manje često
	paradoksalni bronhospazam <sup>1</sup> , egzacerbacija astme, orofaringealna bol, upala ždrijela, suhoća grla	rijetko
	dispneja <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevi <sup>1</sup> , suha usta, disfagija <sup>1</sup> , mučnina, dispepsija <sup>1</sup> , osjećaj žarenja usana <sup>1</sup> , zubni karijes <sup>1</sup> , (aftozni) stomatitis	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip <sup>1</sup> , urtikarija, pruritus, hiperhidroza <sup>1</sup>	manje često
	angioedem <sup>1</sup>	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi, mialgija, bol u ekstremitetima <sup>1</sup> , bol u kostima i mišićima prsnog koša <sup>1</sup>	manje često
	usporen rast <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija, retencija urina, nefritis <sup>1</sup>	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor <sup>1</sup>	manje često
	astenija	rijetko
	periferni edemi <sup>1</sup>	vrlo rijetko
Pretrage	povišen C-reaktivni protein <sup>1</sup> , povećan broj trombocita <sup>1</sup> , povišene slobodne masne kiseline <sup>1</sup> , povišena razina inzulina u krvi <sup>1</sup> , povišena razina ketonskih tijela u krvi <sup>1</sup> , snižen kortizol <sup>1</sup>	manje često
	povišen krvni tlak <sup>1</sup> , snižen krvni tlak <sup>1</sup>	rijetko
	smanjena gustoća kostiju <sup>1</sup>	vrlo rijetko

<sup>1</sup>Nuspojave prijavljene u sažetku opisa svojstava lijeka najmanje jedne od pojedinačnih komponenti, ali nisu uočene kao nuspojave u kliničkom razvoju lijeka Trydonis.

Među opaženim nuspojavama, sljedeće se tipično povezuju s:

#### Beklometazondipropionatom

Pneumonija, oralne gljivične infekcije, gljivična infekcija donjih dišnih puteva, disfonija, nadražnost grla, hiperglikemija, psihijatrijski poremećaji, snižen kortizol, zamućen vid.

#### Formoterolom

Hipokalijemija, hiperglikemija, tremor, palpitacije, mišićni grčevi, elektrokardiografsko produljenje QT intervala, povišen krvni tlak, snižen krvni tlak, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pektoris (stabilna i nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritam.

#### Glikopironijem

Glaukom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitacije, suha usta, zubni karijes, dizurija, retencija urina, infekcija mokraćnog sustava.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom Trydonis može izazvati znakove i simptome zbog farmakološkog djelovanja pojedinačnih komponenti, uključujući one opažene kod predoziranja drugim beta-2 agonistima i antikolinergicima i sukladne poznatim učincima skupine inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Ako nastupi predoziranje, potrebno je potpuno liječenje simptoma bolesnika uz odgovarajuće praćenje po potrebi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, uključujući trostruke kombinacije s kortikosteroidima. ATK oznaka: R03AL09.

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Trydonis sadrži beklometazondipropionat, formoterol i glikopironij (BDP/FF/G) u obliku suhog praška koji se može raspršiti u vrlo fini aerosol s vrlo sitnim česticama i istovremenim taloženjem svih triju komponente. Čestice aerosola lijeka Trydonis u prosjeku su puno manje od čestica formulacija koje se ne raspršuju u vrlo sitne čestice. Posljedica toga je jači učinak beklometazondipropionata u formulaciji lijeka Trydonis nego u formulacijama s distribucijom čestica čija veličina nije vrlo sitna (100 mikrograma beklometazondipropionata u vrlo sitnim česticama u lijeku Trydonis odgovara 250 mikrograma beklometazondipropionata u formulaciji koja se ne raspršuje u vrlo sitne čestice).

#### Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat primjenjen inhalacijom u preporučenim dozama ima glukokortikoidno protuupalno djelovanje unutar pluća. Glukokortikoidi se široko primjenjuju za supresiju upale u kroničnim upalnim bolestima dišnih puteva. Njihovo djelovanje posredovano je vezanjem na glukokortikoidne receptore u citoplazmi, što dovodi do povećane transkripcije gena koji kodiraju protuupalne proteine.

#### Formoterol

Formoterol je selektivni beta-2 adrenergički agonist koji izaziva relaksaciju glatkog mišićja bronha u bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. Bronhodilatacijski učinak nastupa brzo, unutar 1-3 minute nakon inhalacije, a traje 12 sati nakon jedne doze.

#### Glikopironij

Glikopironij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (antikolinergik) za koje pokazuje visok afinitet i primjenjuje se inhalacijom kao bronhodilatacijsko liječenje. Glikopironij djeluje tako što blokira bronhokonstriktorsko djelovanje acetilkolina na stanice glatkih mišića u dišnim putevima te na taj način proširuje dišne puteve. Glikopironijev bromid je antagonist visokog afiniteta za muskarinske receptore te je dokazano da ima više od četiri puta veću selektivnost za ljudske M3 receptore nego za ljudske M2 receptore.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Trydonis prašak inhalata

Razvojni program Trydonis praška inhalata proveden je s kombinacijom BDP/FF/G 88/5/9 i uključivao je jedno ispitivanje neinferiornosti u trajanju od 4 tjedna. Ispitivanje TRI-D bilo je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano trostruko ukriženo ispitivanje s dvostrukim placebom u kojem su uspoređena tri razdoblja liječenja od kojih je svako trajalo 4 tjedna, a primjenjivali su se BDP/FF/G prašak inhalata, BDP/FF/G stlačeni inhalat, otopina ili stlačeni inhalat,

otopina s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola od 100/6 mikrograma, od kojih se svaki primjenjivao u obliku 2 udaha dva puta dnevno, a razdoblja liječenja bila su odvojena razdobljima ispiranja lijeka iz organizma od 2 tjedna u bolesnika sa stabilnim, umjerenim do teškim KOPB-om. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su promjena od početnih vrijednosti FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> normaliziranih prema vremenu i najniži FEV<sub>1</sub> nakon 24 sata 28. dana.

#### *Učinci na plućnu funkciju*

Randomizirano je 366 bolesnika. Neinferiornost BDP/FF/G praška inhalata u usporedbi s BDP/FF/G stlačenim inhalatom, otopinom dokazana je za obje koprimaryne mjere ishoda s donjom granicom intervala pouzdanosti za prilagođene srednje vrijednosti razlika iznad praga neinferiornosti od -50 ml: prilagođene srednje vrijednosti razlika (95 % CI) iznosile su -20 ml (-35; -6) za FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> te 3 ml (-15; 20) za najniži FEV<sub>1</sub> nakon 24 sata 28. dana.

Oba lijeka BDP/FF/G, i prašak inhalata i stlačeni inhalat, otopina značajno su poboljšali FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> u usporedbi sa stlačenim inhalatom, otopinom s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, za 85 ml (95 % CI: 70; 99) odnosno 105 ml (95 % CI: 90; 120) ( $p < 0,001$  za oba).

#### *Inspiracijski protok*

Provedeno je otvoreno ispitivanje s placeboom kako bi se potvrdilo da inspiracijski protok koji se može postići kroz inhalator nije ovisan o bolesnikovoj dobi, bolesti i težini bolesti, te da se stoga aktivacija i isporuka djelatne tvari iz uređaja može postići u svih bolesnika. Primarna mjera ishoda bio je postotak bolesnika koji su uspjeli aktivirati inhalator u svakoj dobnoj i bolesničkoj skupini. U ispitivanju je sudjelovalo osamdeset i devet bolesnika u dobnom rasponu od 5 do 84 godine, uključujući bolesnike s umjerenom i teškom astmom (FEV<sub>1</sub> > 60 % odnosno ≤ 60 % predviđenog) te bolesnike s umjerenim i teškim KOPB-om (FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % odnosno < 50 % predviđenog). Svi bolesnici, neovisno o dobi, bolesti i težini bolesti, uspjeli su postići dovoljan inspiracijski protok za aktivaciju inhalatora. U dodatnom otvorenom ispitivanju s placeboom, bolesnici s blagim do teškim KOPB-om uspjeli su učinkovito aktivirati i upotrijebiti inhalator neovisno o svojim funkcionalnim ograničenjima.

#### *Trydonis stlačena otopina*

Razvojni program primjene Trydonis stlačene otopine kod KOPB-a proveden je s kombinacijom BDP/FF/G 87/5/9 i uključio je dva ispitivanja s aktivnom kontrolom u trajanju od 52 tjedna. U ispitivanju TRILOGY, BDP/FF/G uspoređivao se s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola od 100/6 mikrograma primijenjenom u dva udaha dvaput na dan (1368 randomiziranih bolesnika). U ispitivanju TRINITY, BDP/FF/G uspoređivao se s tiotropijem, u dozi od 18 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenim kao jedan udah jedanput na dan; osim toga, učinci su bili uspoređeni s učincima *ex tempore* trostruke kombinacije napravljene od fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola od 100/6 mikrograma (što odgovara isporučenoj dozi od 84,6/5,0 mikrograma) za dva udaha dvaput na dan i tiotropija u dozi od 18 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenog kao jedan udah jedanput na dan (2691 randomiziran bolesnik). U ispitivanju TRIBUTE, BDP/FF/G se uspoređivao s fiksnom kombinacijom indakaterola/glikopironija od 85/43 mikrograma u obliku praška inhalata, u tvrdim kapsulama, primijenjenom kao jedan udah jedanput na dan (u 1532 randomizirana bolesnika).

#### *Smanjenje egzacerbacija KOPB-a*

BDP/FF/G smanjio je stopu umjerenih/teških egzacerbacija tijekom 52 tjedna za 23 % u usporedbi s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola (stopa: 0,41 naspram 0,53 događaja po bolesniku godišnje;  $p = 0,005$ ); za 20 % u usporedbi s tiotropijem (stopa: 0,46 naspram 0,57 događaja po bolesniku godišnje;  $p = 0,003$ ) te za 15 % u usporedbi s fiksnom kombinacijom indakaterola i glikopironija (stopa: 0,50 naspram 0,59 događaja po bolesniku godišnje;  $p = 0,043$ ). Nisu bile opažene razlike kad se BDP/FF/G uspoređivao s *ex tempore* trostrukom fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola uz tiotropij (stopa umjerenih/teških egzacerbacija: 0,46 naspram 0,45 događaja po bolesniku godišnje).

#### *Učinci na plućnu funkciju*

U usporedbi s fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola, BDP/FF/G poboljšao je FEV<sub>1</sub> prije doziranja za 71 ml nakon 28 dana, za 81 ml nakon 26 tjedana liječenja te za 63 ml nakon

52 tjedna liječenja. U usporedbi s tiotropijem, BDP/FF/G poboljšao je FEV<sub>1</sub> prije doziranja za 51 ml nakon 26 tjedana liječenja i za 61 ml nakon 52 tjedna liječenja. Ova su poboljšanja bila statistički značajna ( $p < 0,001$ ). U usporedbi s fiksnom kombinacijom indakaterola i glikopironija, BDP/FF/G poboljšao je prosječni FEV<sub>1</sub> prije doziranja tijekom razdoblja liječenja u trajanju od 52 tjedna za 22 ml ( $p = 0,018$ ). Slična poboljšanja, iako nisu bila statistički značajna, opažena su u 26. i 52. tjednu terapije.

Nisu bile opažene razlike kad se BDP/FF/G uspoređivao s *ex tempore* trostrukom fiksnom kombinacijom beklometazondipropionata i formoterola uz tiotropij (razlika od 3 ml u FEV<sub>1</sub> prije doziranja nakon 52 tjedna liječenja).

#### *Simptomatski ishodi*

BDP/FF/G također je bio statistički značajno superiorniji naspram fiksne kombinacije beklometazondipropionata i formoterola, naspram tiotropija te naspram fiksne kombinacije indakaterola i glikopironija u pogledu poboljšanja kvalitete života (mjerene ukupnim rezultatom upitnika bolnice St. George o problemima s disanjem [engl. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ]).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Trydonis u svim podskupinama pedijatrijske populacije za KOPB (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Trydonis – fiksna kombinacija

Farmakokinetika beklometazondipropionata (i njegovog aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata), formoterola i glikopironijevog bromida ispitivana je u farmakokinetičkom ispitivanju provedenom na zdravim ispitanicima usporedbom Trydonis praška inhalata s formulacijom stlačene otopine od kojih su oba isporučivala beklometazondipropionat, formoterolfumarat i glikopironijev bromid u dozi od 100/6/12,5 µg/udah (8 udaha odgovara ukupnoj dozi od 800/48/100 µg). Relativna ukupna sistemska izloženost bila je procijenjena bez uzimanja aktivnog ugljena kako bi se dobila ukupna količina djelatne tvari apsorbirane iz pluća i iz probavnog sustava, dok je relativna bioraspoloživost u plućima određena uz uzimanje aktivnog ugljena kako bi se isključila apsorpcija djelatne tvari iz probavnog sustava.

Beklometazondipropionat se brzo apsorbirao i postigao vršne koncentracije u plazmi 10 minuta nakon doziranja i poslije primjene Trydonis praška inhalata i poslije stlačenog inhalata, otopine. Primjena praška inhalata rezultirala je porastom ukupne sistemske izloženosti (1,2 puta za C<sub>max</sub> i 2,4 puta za AUC<sub>0-t</sub>) i bioraspoloživosti u plućima (1,3 puta za C<sub>max</sub> i 2,5 puta za AUC<sub>0-t</sub>) u odnosu na vrijednosti pri primjeni stlačene otopine. Brzo je nastajao beklometazon 17-monopropionat koji je postizao vršne koncentracije u plazmi otprilike 15 – 30 minuta nakon primjene lijeka. Primjena praška inhalata rezultirala je malo manjom ukupnom sistemskom izloženošću u usporedbi s onom pri primjeni stlačene otopine (-17 % za C<sub>max</sub> i -16 % za AUC<sub>0-t</sub>) dok je bioraspoloživost u plućima bila jednaka za AUC<sub>0-t</sub>, ali malo manja za C<sub>max</sub> (-13 %).

Formoterol se brzo apsorbirao i postigao vršne koncentracije u plazmi 10 minuta nakon doziranja i poslije primjene praška inhalata i poslije stlačenog inhalata, otopine. Primjena praška inhalata rezultirala je porastom ukupne sistemske izloženosti (1,6 puta za C<sub>max</sub> i 1,2 puta za AUC<sub>0-t</sub>) i bioraspoloživosti u plućima (1,8 puta za C<sub>max</sub> i 1,9 puta za AUC<sub>0-t</sub>) u odnosu na vrijednosti pri primjeni stlačene otopine.

Farmakokinetički profil glikopironijevog bromida karakterizirala je brza apsorpcija uz postizanje vršne koncentracije u plazmi 10 minuta nakon doziranja i nakon primjene praška inhalata i nakon stlačenog inhalata, otopine. Ukupna sistemska izloženost nakon praška inhalata bila je jednaka onoj nakon primjene stlačene otopine, ali je bila 2,2 puta veća kada se procjenjivala kao maksimalna koncentracija. Bioraspoloživost u plućima bila je veća pri primjeni praška inhalata, i to 2,9 puta za C<sub>max</sub> i 1,2 puta za AUC<sub>0-t</sub>.

### Učinak oštećenja funkcije bubrega

Blago do teško oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na sistemsku izloženost ( $AUC_{0-t}$ ) beklometazondipropionatu, njegovom metabolitu beklometazon 17-monopropionatu i formoterolu. Nije bilo učinka na glikopironij u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega. Međutim, bilo je opaženo povećanje ukupne sistemske izloženosti do 2,5 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije manja od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kao posljedica značajnog smanjenja količine izlučene u urinu (smanjenje bubrežnog klirensa glikopironija za približno 90 %). Simulacije provedene na farmakokinetičkom modelu pokazale su da, čak i kad kovarijate imaju ekstremne vrijednosti (tjelesna težina manja od 40 kg i istodobna brzina glomerularne filtracije manja od 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), izloženost djelatnim tvarima lijeka Trydonis ostaje veća za približno 2,5 puta u usporedbi s izloženošću u uobičajenog bolesnika s medijanom vrijednosti kovarijata.

### Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je prolijek s niskim afinitetom vezanja za glukokortikoidne receptore, koji se hidrolizira putem enzima esteraza do aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata, koji ima jače topikalno protuupalno djelovanje od prolijeka beklometazondipropionata.

### Apsorpcija, distribucija i biotransformacija

Udahnuti beklometazondipropionat brzo se apsorbira u plućima; prije apsorpcije dolazi do opsežne konverzije u beklometazon 17-monopropionat putem enzima esteraza koje se nalaze u većini tkiva. Sistemska raspoloživost aktivnog metabolita posljedica je apsorpcije u plućima (36 %) i apsorpcije progutane doze u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost progutanog beklometazondipropionata je zanemariva; međutim, zbog predsistemske konverzije u beklometazon 17-monopropionat, 41 % doze apsorbira se kao aktivni metabolit. Prisutno je približno linearno povećanje sistemske izloženosti s povećanjem udahnute doze. Apsolutna bioraspoloživost nakon inhalacije iznosi približno 2 % nominalne doze nepromijenjenog beklometazondipropionata i 62 % nominalne doze beklometazon 17-monopropionata. Nakon intravenske primjene, dispoziciju beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita karakterizira visoki klirens iz plazme (150 odnosno 120 l/sat), uz mali volumen distribucije beklometazondipropionata u stanju dinamičke ravnoteže (20 l) i veću distribuciju njegovog aktivnog metabolita u tkiva (424 l). Vezanje za proteine plazme je umjereno.

### Eliminacija

Izlučivanje stolicom glavni je put eliminacije beklometazondipropionata uglavnom u obliku polarnih metabolita. Izlučivanje beklometazondipropionata i njegovih metabolita putem bubrega je zanemarivo. Terminalni poluvijek eliminacije iznosi 0,5 sati za beklometazondipropionat i 2,7 sati za beklometazon 17-monopropionat.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika beklometazondipropionata u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitana; međutim, budući da enzimi esteraze prisutne u crijevnom soku, serumu, plućima i jetri vrlo brzo metaboliziraju beklometazondipropionat u polarnije produkte beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat i beklometazon, ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre promijeniti farmakokinetiku i sigurnosni profil beklometazondipropionata.

### Formoterol

#### Apsorpcija i distribucija

Nakon inhalacije, formoterol se apsorbira i iz pluća i iz gastrointestinalnog trakta. Dio udahnute doze koji se proguta nakon primjene stlačenog inhalata može se kretati u rasponu od 60 % do 90 %. Najmanje se 65 % dijela koji se proguta apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Nepromijenjena djelatna tvar postiže vršne koncentracije u plazmi unutar 0,5 do 1 sata nakon peroralne primjene. Vezanje formoterola za proteine plazme iznosi 61-64 %, s time da je 34 % vezano za albumin. Nije bilo zasićenja vezanja u rasponu koncentracija koje se postižu terapijskim dozama. Poluvijek eliminacije određen nakon peroralne primjene je 2-3 sata. Apsorpcija formoterola nakon inhalacije 12 do 96 mikrograma formoterola je linearna.

### Biotransformacija

Formoterol se opsežno metabolizira, a glavni put uključuje izravnu konjugaciju na mjestu fenolne hidroksilne skupine. Konjugat glukuronske kiseline je neaktivan. Drugi glavni put uključuje O-demetilaciju, nakon koje slijedi konjugacija na mjestu fenolne 2'-hidroksilne skupine. U O-demetilaciji formoterola sudjeluju izoenzimi CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 citokroma P450. Čini se da je jetra glavno mjesto metabolizma. Formoterol ne inhibira enzime CYP450 u terapijski važnim koncentracijama.

### Eliminacija

Kumulativno izlučivanje formoterola urinom nakon jednog udaha praška inhalata povećavalo se linearno u rasponu doza od 12 do 96 mikrograma. U prosjeku se 8 % doze izlučilo u obliku nepromijenjenog formoterola, a 25 % u obliku ukupnog formoterola. Na temelju koncentracija u plazmi izmjerenih u 12 zdravih ispitanika nakon inhalacije jedne doze od 120 mikrograma, izmjerena srednja vrijednost terminalnog poluvijeka eliminacije iznosi 10 sati. (R,R)- i (S,S)-enantiomeri činili su oko 40 %, odnosno 60 %, nepromijenjene djelatne tvari izlučene u urinu. Relativni udio ta dva enantiomera u ispitivanom rasponu doza ostao je nepromijenjen i nije bilo dokaza relativnog nakupljanja jednog enantiomera u odnosu na drugi nakon ponovljenog doziranja. Nakon peroralne primjene (40 do 80 mikrograma), 6 % do 10 % doze pronađeno je u urinu zdravih ispitanika u obliku nepromijenjene djelatne tvari; do 8 % doze pronađeno je u obliku glukuronida. Ukupno se 67 % peroralne doze formoterola izluči urinom (uglavnom kao metaboliti), a ostatak stolicom. Bubrežni klirens formoterola je 150 ml/min.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika formoterola nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre; međutim, budući da se formoterol prvenstveno eliminira putem metabolizma u jetri, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može se očekivati povećana izloženost.

### Glikopironij

#### Apsorpcija i distribucija

Glikopironij ima strukturu kvarternog amonijevog spoja koja mu ograničava prolaz kroz biološke membrane pa je zato njegova gastrointestinalna apsorpcija spora, promjenjiva i nepotpuna. Nakon inhalacije glikopironija, njegova bioraspoloživost iz pluća bila je 10,5 % (uz uzimanje aktivnog ugljena), dok je apsolutna bioraspoloživost bila 12,8 % (bez uzimanja aktivnog ugljena), što potvrđuje njegovu ograničenu apsorpciju u gastrointestinalnom traktu i pokazuje da više od 80 % sistemske izloženosti glikopironiju proizlazi iz njegove apsorpcije u plućima. Nakon ponovljene inhalacije doza u rasponu od 12,5 do 50 mikrograma dva puta dnevno iz stlačenih inhalata u bolesnika s KOPB-om, glikopironij je pokazao linearnu farmakokinetiku uz malo sistemsko nakupljanje u stanju dinamičke ravnoteže (medijan omjera nakupljanja 2,2-2,5).

Prividni volumen distribucije ( $V_z$ ) udahnutog glikopironija bio je povećan u usporedbi s intravenskom infuzijom (6420 l naspram 323 l), što odražava sporiju eliminaciju nakon inhalacije.

#### Biotransformacija

Metabolički obrazac glikopironija *in vitro* (mikrosomi i hepatociti ljudske, pseće, štakorske, mišje i kuničje jetre) bio je sličan među vrstama i glavna metabolička reakcija je bila hidroksilacija na fenilnom ili ciklopentilnom prstenu. Pronađeno je da je CYP2D6 jedini enzim zaslužan za metabolizam glikopironija.

#### Eliminacija

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije glikopironija u zdravih dobrovoljaca iznosila je približno 6 sati nakon intravenske injekcije, dok je nakon inhalacije u bolesnika s KOPB-om iznosila 5 do 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže. Nakon jedne intravenske injekcije glikopironija, 40 % doze izlučilo se u urinu unutar 24 sata. U bolesnika s KOPB-om u kojih se udahnuti glikopironij ponovljeno primjenjivao dvaput dnevno, udio doze izlučene urinom kretao se u rasponu od 13,0 % do 14,5 % u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vrijednost bubrežnog klirensa bila je slična u rasponu ispitanih doza i nakon jednokratne i ponovljene inhalacije (raspon: 281-396 ml/min).



### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Sigurnosna farmakologija

U inhalacijskom ispitivanju na telemetrijski praćenim psima, glavni ciljni sustav akutnih učinaka lijeka Trydonis bio je kardiovaskularni sustav (povećanje srčane frekvencije, sniženje krvnog tlaka, promjene u EKG-u pri višim dozama), učinaka vjerojatno povezanih s beta-2 adrenergičkim djelovanjem formoterola i antimuskarinskim djelovanjem glikopironija. Nije bilo dokaza o prekomjernim aditivnim učincima trojne kombinacije u usporedbi s učincima pojedinačnih komponenti.

#### Toksičnost ponovljenih doza

U inhalacijskim ispitivanjima ponovljenih doza s lijekom Trydonis u štakora i pasa u trajanju do 13 tjedana glavne uočene promjene bile su povezane s učincima na imunosni sustav (vjerojatno zbog sistemskih kortikosteroidnih učinaka beklometazondipropionata i njegovog aktivnog metabolita beklometazon 17-monopropionata) i kardiovaskularni sustav (vjerojatno povezanima s beta-2 adrenergičkim djelovanjem formoterola i antimuskarinskim djelovanjem glikopironija). Toksikološki profil trojne kombinacije odražavao je onaj pojedinačnih komponenti bez značajnog porasta toksičnosti i bez neočekivanih promjena.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Smatra se da je beklometazondipropionat / beklometazon 17-monopropionat odgovoran za učinke reproduktivne toksičnosti poput smanjenja stope začeća, indeksa plodnosti, parametara ranog embrionalnog razvoja (implantacijski gubitak), kasne osifikacije i povećane incidencije varijacija unutarnjih organa u štakora; dok su se tokolitički i antimuskarinski učinci pripisani beta-2 adrenergičkom djelovanju formoterola i antimuskarinskom djelovanju glikopironija, javili u gravidnih ženki štakora u kasnoj fazi gestacije i/ili ranoj fazi laktacije, što je dovelo do gubitka potomstva.

#### Genotoksičnost

Genotoksičnost lijeka Trydonis nije procjenjivana, međutim, pojedinačne djelatne tvari bile su bez genotoksičnog djelovanja u konvencionalnim sustavima ispitivanja.

#### Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti lijeka Trydonis nisu provedena. Međutim, u inhalacijskom ispitivanju kancerogenosti na štakorima u trajanju od 104 tjedna, te u ispitivanju kancerogenosti pri peroralnoj primjeni na transgeničnim miševima Tg-rasH2 u trajanju od 26 tjedana, glikopironijev bromid nije pokazao kancerogeni potencijal, a objavljeni podaci iz dugoročnih ispitivanja provedenih s beklometazondipropionatom i formoterolfumaratom u štakora ne upućuju na klinički značajan kancerogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat (može sadržavati proteine kravljeg mlijeka)  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

21 mjesec.

Nakon prvog otvaranja vrećice lijek se mora primijeniti unutar 6 tjedana i čuvati na suhom mjestu.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Inhalator čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi ga iz vrećice neposredno prije prve primjene.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Inhalator je bijeli inhalator sa sivim poklopcem nastavka za usta i brojačem udaha. Sastoji se od kućišta koje obuhvaća donji dio s prozorčićem za prikaz broja preostalih udaha i pričvršćeni poklopac. Podizanjem poklopca, kojim se istovremeno pokreće mehanizam brojanja doza, otkriva se nastavak za usta kroz koji se udiše lijek.

Donji dio kućišta i nastavak za usta načinjeni su od akrilonitrilnobotadienskostirenske plastike, a poklopac od polipropilena.

Inhalator je pakiran u toplinski zavarenu vrećicu od poliamida/aluminija/polietilena (PA/Al/PE) ili polietilentereftalata/aluminija/polietilena (PET/Al/PE).

Veličine pakiranja:

Pakiranje s 1 inhalatorom koji sadrži 120 udaha.

Višestruko pakiranje koje sadrži 240 udaha (2 inhalatora sa 120 udaha u svakom).

Višestruko pakiranje koje sadrži 360 udaha (3 inhalatora sa 120 udaha u svakom).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26 travnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKO PAKIRANJE ZA JEDNOSTRUKO PAKIRANJE

#### 1. NAZIV LIJEKA

Trydonis 87/5/9 mikrograma stlačeni inhalat, otopina  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 87 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija.

Jedna odmjerena doza (doza koja izađe iz ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: bezvodni etanol, kloridna kiselina, potisni plin: norfluran.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, otopina.

1 spremnik pod tlakom sa **60 potisaka**.

1 spremnik pod tlakom sa **120 potisaka**.

1 spremnik pod tlakom sa **180 potisaka**.

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

#### 8. ROK VALJANOSTI

EXP



Spremnik pod tlakom sa 60 potisaka:

**Nakon izdavanja:**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 2 mjeseca.

Spremnik pod tlakom sa 120 i 180 potisaka:

**Nakon izdavanja:**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 4 mjeseca.

**Datum izdavanja**

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne zamrzavati.

Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.

Ne bušiti spremnik pod tlakom.

**Prije izdavanja:**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trydonis 87/5/9 µg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKO PAKIRANJE ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (sadrži plavi okvir)

#### 1. NAZIV LIJEKA

Trydonis 87/5/9 mikrograma stlačeni inhalat, otopina  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 87 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija.

Jedna odmjerena doza (doza koja izađe iz ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: bezvodni etanol, kloridna kiselina, potisni plin: norfluran.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, otopina.

Višestruko pakiranje: **240 potisaka** (2 spremnika pod tlakom, svaki sa 120 potisaka).  
Višestruko pakiranje: **360 potisaka** (3 spremnika pod tlakom, svaki sa 120 potisaka).

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**Nakon izdavanja:**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 4 mjeseca.

**Datum izdavanja**

Također zapišite datum izdavanja svakog pojedinačnog pakiranja.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne zamrzavati.

Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.

Ne bušiti spremnik pod tlakom.

**Prije izdavanja:**

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trydonis 87/5/9 µg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Trydonis 87/5/9 mikrograma stlačeni inhalat, otopina  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna isporučena doza sadrži 87 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija.

Jedna odmjerena doza (doza koja izađe iz ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: bezvodni etanol, kloridna kiselina, potisni plin: norfluran.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Stlačeni inhalat, otopina.

1 spremnik pod tlakom sa **120 potisaka**.

**Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.**

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**Nakon izdavanja:**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 4 mjeseca.

**Datum izdavanja****9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne zamrzavati.

Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.

Ne bušiti spremnik pod tlakom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trydonis 87/5/9 µg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
ALUMINIJSKI SPREMIK**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Trydonis 87/5/9 mikrograma stlačeni inhalat  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

Za inhaliranje.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

60 potisaka  
120 potisaka  
180 potisaka

**6. DRUGO**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
PLASTIČNI AKTIVATOR**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Trydonis 87/5/9 µg

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

**4. BROJ SERIJE**

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE ZA JEDNOSTRUKO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Trydonis 88/5/9 mikrograma prašak inhalata  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna isporučena doza sadrži 88 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija.

Jedna odmjerena doza sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata

1 NEXThaler inhalator sadrži **120 udaha**.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja vrećice lijek se mora primijeniti unutar 6 tjedana i čuvati na suhom mjestu.

Za bolesnika: zapišite datum prvog otvaranja vrećice i zalijepite ovu naljepnicu na donju stranu inhalatora.

[Mjesto za samoljepljivu naljepnicu sa sljedećim tekstom:]

Trydonis 88/5/9 Datum otvaranja vrećice: ../../..

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Inhalator čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi ga iz vrećice neposredno prije prve primjene.

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1274/006 (1 inhalator sa 120 udaha)

## **13. BROJ SERIJE**

Lot

## **14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

## **15. UPUTE ZA UPORABU**

## **16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trydonis 88/5/9 µg prašak inhalata

## **17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKO PAKIRANJE ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (sadrži plavi okvir)

#### 1. NAZIV LIJEKA

Trydonis 88/5/9 mikrograma prašak inhalata  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna isporučena doza sadrži 88 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija.

Jedna odmjerena doza sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

**Pomoćne tvari:** laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata

Višestruko pakiranje: **240 udaha** (2 NEXThaler inhalatora sa 120 udaha u svakom).  
Višestruko pakiranje: **360 udaha** (3 NEXThaler inhalatora sa 120 udaha u svakom).

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

#### 8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja vrećice lijek se mora primijeniti unutar 6 tjedana i čuvati na suhom mjestu.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Inhalator čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi ga iz vrećice neposredno prije prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatora sa 120 udaha u svakom)  
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatora sa 120 udaha u svakom)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trydonis 88/5/9 µg prašak inhalata

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**  
**MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Trydonis 88/5/9 mikrograma prašak inhalata  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna isporučena doza sadrži 88 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija.

Jedna odmjerena doza sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**Pomoćne tvari:** laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata

1 NEXThaler inhalator sadrži **120 udaha**.

**Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.**

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja vrećice lijek se mora primijeniti unutar 6 tjedana i čuvati na suhom mjestu.

Za bolesnika: zapišite datum prvog otvaranja vrećice i zalijepite ovu naljepnicu na donju stranu inhalatora.

[Mjesto za samoljepljivu naljepnicu sa sljedećim tekstom:]

Trydonis 88/5/9 Datum otvaranja vrećice: ../../..

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Inhalator čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi ga iz vrećice neposredno prije prve primjene.

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1274/007 (2 inhalatora sa 120 udaha u svakom)  
EU/1/18/1274/008 (3 inhalatora sa 120 udaha u svakom)

## **13. BROJ SERIJE**

Lot

## **14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

## **15. UPUTE ZA UPORABU**

## **16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Trydonis 88/5/9 µg prašak inhalata

## **17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**



**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU**

**VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Trydonis 88/5/9 mikrograma prašak inhalata  
beklometazon dipropionat/formoterol fumarat dihidrat/glikopironij

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza hidrat i magnezijev stearat.  
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak inhalata

1 NEXThaler inhalator sadrži **120 udaha**.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja vrećice lijek se mora primijeniti unutar 6 tjedana i čuvati na suhom mjestu.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Inhalator čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi ga iz vrećice neposredno prije prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
INHALATOR**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Trydonis 88/5/9 µg prašak inhalata  
beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

Za inhaliranje.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

120 udaha

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Trydonis 87 mikrograma/5 mikrograma/9 mikrograma stlačeni inhalat, otopina beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Trydonis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Trydonis
3. Kako primjenjivati Trydonis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trydonis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Trydonis i za što se koristi**

Trydonis je lijek za olakšavanje disanja koji sadrži tri djelatne tvari:

- beklometazondipropionat,
- formoterolfumarat dihidrat i
- glikopironij.

Beklometazondipropionat pripada skupini lijekova koji se nazivaju kortikosteroidi i djeluju tako što smanjuju oticanje i nadraženost u plućima.

Formoterol i glikopironij su lijekovi koji se nazivaju dugodjelujući bronhodilatatori. Oni na različite načine opuštaju mišiće dišnih puteva, tako ih proširuju te Vam omogućuju da lakše dišete.

Redovito liječenje pomoću ove tri djelatne tvari pomaže olakšati i spriječiti simptome poput nedostatka zraka, piskanja pri disanju i kašlja u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB-om). Trydonis može smanjiti egzacerbacije (razbuktavanje) simptoma KOPB-a. KOPB je ozbiljna dugotrajna bolest u kojoj dolazi do začepjenja dišnih puteva i oštećenja zračnih vrećica u plućima, a to dovodi do otežanog disanja.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Trydonis**

##### **Nemojte primjenjivati Trydonis**

Ako ste alergični na beklometazondipropionat, formoterolfumarat dihidrat i/ili glikopironij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Trydonis se primjenjuje kao terapija održavanja kod opstruktivne plućne bolesti. Nemojte primjenjivati ovaj lijek za liječenje iznenadnih napada zaduhe ili piskanja.

### Ako Vam se disanje pogoršava

Ako Vam se pogorša nedostatak zraka ili piskanje (zviždanje pri disanju) neposredno nakon udisanja lijeka, prestanite koristiti inhalator Trydonis i smjesta upotrijebite inhalator s brzodjelujućim lijekom za brzo ublažavanje simptoma. Odmah se obratite liječniku. Liječnik će procijeniti Vaše simptome i, ako bude potrebno, odmah uvesti drugo liječenje. Pogledajte također dio 4, „Moguće nuspojave“.

### Ako Vam se plućna bolest pogoršava

Ako Vam se simptomi pogoršavaju ili ih je teško kontrolirati (npr. ako češće koristite posebni inhalator s lijekom za brzo ublažavanje simptoma) ili ako Vam inhalator s lijekom za brzo ublažavanje simptoma ne olakšava simptome, odmah se obratite liječniku. Možda Vam se pogoršava plućna bolest i liječnik će možda trebati propisati drugo liječenje.

### Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Trydonis:

- ako imate bilo kakvih srčanih tegoba, kao što su angina (srčana bol, bol u prsnoj koži), nedavni srčani udar (infarkt miokarda), zatajenje srca, suženje arterija srca (koronarna bolest), bolest srčanih zalistaka ili neku drugu abnormalnost srca ili ako imate stanje poznato pod nazivom hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija (stanje u kojem je srčani mišić abnormalan).
- ako imate poremećaje srčanog ritma poput nepravilnih otkucaja srca, ubrzan rad srca ili palpitacije ili ako su Vam rekli da imate abnormalan EKG nalaz.
- ako imate suženje arterija (također poznato kao arterioskleroza), ako imate visok krvni tlak ili ako znate da imate aneurizmu (abnormalno izbočenje stijenke krvne žile).
- ako imate prekomjerno aktivnu štitnu žlijezdu.
- ako imate niske razine kalija u krvi (hipokalijemija). Kombinacija lijeka Trydonis s nekim drugim lijekovima za KOPB ili lijekovima kao što su diuretici (lijekovi koji uzrokuju izlučivanje vode iz tijela, za liječenje srčane bolesti ili visokog krvnog tlaka), može uzrokovati naglo sniženje razine kalija u krvi. Stoga će Vam liječnik s vremena na vrijeme možda htjeti izmjeriti razine kalija u krvi.
- ako imate ikakvu bolest jetre ili bubrega.
- ako imate šećernu bolest. Visoke doze formoterola mogu povisiti razinu glukoze u krvi pa će Vam se stoga provesti neke dodatne krvne pretrage na početku upotrebe ovog lijeka te s vremena na vrijeme tijekom liječenja, kako bi se provjerio šećer u krvi.
- ako imate tumor nadbubrežne žlijezde (poznat kao feokromocitom).
- ako je planirano da primite anestetik. Ovisno o vrsti anestetika, možda ćete morati prestati primjenjivati Trydonis najmanje 12 sati prije anestezije.
- ako se liječite ili ste se ikad liječili od tuberkuloze ili ako imate infekciju u prsnoj koži.
- ako imate problem s okom koji se naziva glaukom uskog kuta.
- ako Vam je mokrenje otežano.
- ako imate infekciju usta ili grla.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego što primijenite Trydonis.

Ako imate ili ste imali neke zdravstvene tegobe ili alergije ili niste sigurni smijete li primjenjivati Trydonis, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite inhalator.

### Ako već primjenjujete Trydonis

Ako primjenjujete Trydonis ili visoke doze drugih inhalacijskih kortikosteroida tijekom duljeg razdoblja i nađete se u nekoj stresnoj situaciji (npr. ako Vas vode u bolnicu nakon nezgode, ako imate ozbiljnu ozljedu ili prije operacije) možda ćete trebati uzeti više tog lijeka. U takvoj situaciji liječnik će Vam možda trebati povisiti dozu kortikosteroida kako biste se nosili sa stresom, a može ih propisati u obliku tableta ili injekcija.

Obratite se liječniku u slučaju zamućenog vida ili drugih poremećaja vida.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Trydonis**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove slične lijeku Trydonis koje primjenjujete zbog svoje plućne bolesti.

Neki lijekovi mogu povećati učinke lijeka Trydonis i ako uzimate takve lijekove (uključujući neke lijekove za HIV: ritonavir, kobicistat), Vaš liječnik će Vas možda htjeti pažljivo pratiti.

**Nemojte primjenjivati ovaj lijek s lijekom koji je beta-blokator** (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti kao što je angina ili za snižavanje krvnog tlaka) osim ako Vam liječnik nije propisao beta-blokator koji ne utječe na disanje. Beta-blokatori (uključujući kapi za oči s beta-blokatorom) mogu smanjiti učinke formoterola ili on možda uopće neće djelovati. S druge strane, primjena drugih beta-2 agonista (koji djeluju na isti način kao formoterol) može pojačati učinke formoterola.

### Primjena lijeka Trydonis zajedno s:

- lijekovima za liječenje
  - poremećaja srčanog ritma (kinidin, dizopiramid, prokainamid),
  - alergijskih reakcija (antihistaminici),
  - simptoma depresije ili duševnih poremećaja kao što su inhibitori monoaminooksidaze (na primjer, fenelzin i izokarboksazid), triciklički antidepresivi (na primjer, amitriptilin i imipramin) i fenotiazini,koji mogu prouzročiti neke promjene u elektrokardiogramu (EKG-u). Oni također mogu povećati rizik od poremećaja srčanog ritma (ventrikularne aritmije).
- lijekovima za liječenje Parkinsonove bolesti (levodopa), lijekovima za liječenje premalo aktivne štitne žlijezde (levotiroksin), lijekovima koji sadrže oksitocin (koji uzrokuje kontrakcije maternice) i alkoholom koji može povećati vjerojatnost srčanih nuspojava formoterola.
- inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), uključujući lijekove sa sličnim svojstvima poput furazolidona i prokarbazina koji se primjenjuju za liječenje duševnih poremećaja, koji mogu prouzročiti povišenje krvnog tlaka.
- lijekovima za liječenje srčane bolesti (digoksin) koji mogu prouzročiti sniženje razine kalija u krvi. To može povećati vjerojatnost abnormalnog srčanog ritma.
- drugim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje KOPB-a (teofilin, aminofilin ili kortikosteroidi) i diureticima koji također mogu prouzročiti sniženje razine kalija u krvi.
- nekim anestheticima koji mogu povećati rizik od abnormalnog srčanog ritma.



- disulfiramom, lijekom koji se primjenjuje za liječenje osoba s alkoholizmom (problem s prekomjernim pijenjem) ili metronidazolom, antibiotikom koji se primjenjuje za liječenje infekcije u tijelu (metronidazol) može uzrokovati nuspojave (npr. mučninu, povraćanje, bol u trbuhu) zbog male količine alkohola u lijeku Trydonis.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trydonis smijete primjenjivati tijekom trudnoće samo ako Vam je tako savjetovao liječnik. Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Trydonis tijekom porođaja zbog inhibicijskih učinaka formoterola na kontrakcije maternice.

Ne smijete primjenjivati Trydonis tijekom dojenja. Vi i liječnik morate odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Trydonis uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete i korist liječenja za Vas.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Trydonis najvjerojatnije neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Trydonis sadrži etanol**

Ovaj lijek sadrži 8,856 mg alkohola (etanola) u jednom potisku, što odgovara 17,712 mg po dozi u dva potiska. Količina alkohola u dva potiska ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml vina ili piva. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

## **3. Kako primjenjivati Trydonis**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je dva udaha ujutro i dva udaha navečer.

Ako osjećate da lijek nije učinkovit, obavezno se obratite liječniku.

Ako ste prethodno koristili drugačiji inhalator koji je sadržavao beklometazondipropionat, potražite savjet liječnika, jer učinkovita doza beklometazondipropionata u lijeku Trydonis za liječenje KOPB-a može biti niža od one u nekim drugim inhalatorima.

### **Put primjene**

Trydonis je namijenjen za primjenu inhalacijom.

Trebate udahnuti lijek kroz usta i tako lijek dopire izravno u Vaša pluća.

Ovaj lijek se nalazi u spremniku pod tlakom u plastičnom inhalatoru s nastavkom za usta.

Trydonis je dostupan u 3 veličine spremnika:

- spremnik sa 60 raspršenih doza
- spremnik sa 120 raspršenih doza
- spremnik sa 180 raspršenih doza.

#### *Ako Vam je propisan spremnik sa 60 ili 120 raspršenih doza*

Na stražnjoj strani inhalatora postoji brojač koji pokazuje preostali broj doza. Svaki put kad pritisnete spremnik pod tlakom, oslobodi se jedna raspršena doza lijeka i brojač pokaže jedan broj manje. Pazite da Vam inhalator ne ispadne jer to može prouzročiti odbrojavanje na brojaču.

#### *Ako Vam je propisan spremnik sa 180 raspršenih doza*

Na stražnjoj strani inhalatora postoji pokazivač koji pokazuje preostali broj doza. Svaki put kad pritisnete spremnik pod tlakom, oslobodi se jedna raspršena doza lijeka i pokazivač se malo zakrene.

Broj preostalih raspršenih doza prikazuje se u razmacima od 20. Pazite da Vam inhalator ne ispadne jer to može prouzročiti odbrojavanje na pokazivaču.

### Isprobavanje inhalatora

Prije nego što prvi put upotrijebite inhalator, morate ga isprobati da provjerite radi li ispravno i to na sljedeći način:

1. Ovisno o veličini spremnika koji Vam je propisan provjerite da brojač doza pokazuje 61 ili 121, a pokazivač doza 180
2. Uklonite zaštitni zatvarač s nastavka za usta
3. Držite inhalator uspravno, tako da je nastavak za usta dolje
4. Usmjerite nastavak za usta od sebe i čvrsto pritisnite spremnik pod tlakom kako biste oslobodili jednu raspršenu dozu.
5. Provjerite brojač doza ili pokazivač doza. Ako prvi put provjeravate svoj inhalator, brojač mora pokazati:

**60**  
-kada koristite spremnik sa  
60 raspršenih doza



**120**  
-kada koristite spremnik sa  
120 raspršenih doza



**180**  
-kada koristite spremnik sa  
180 raspršenih doza

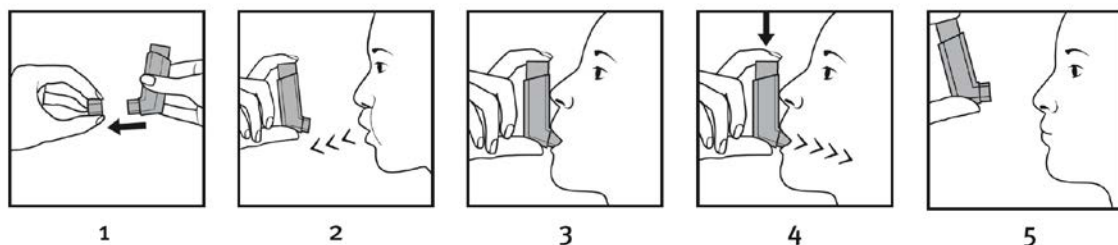


### Kako se upotrebljava inhalator

Za vrijeme udisanja stojte ili uspravno sjedite.

**VAŽNO:** Nemojte previše žuriti od 2. do

5. koraka.



1. Uklonite zaštitni poklopac s nastavka za usta i provjerite da je nastavak za usta čist i da nije prašnjav i prljav.
2. Izdahnite što sporije i dublje možete, kako biste ispraznili pluća.
3. Držite inhalator uspravno s nastavkom za usta dolje i postavite nastavak za usta između zuba, ali ga nemojte zagristi. Zatim usnama obuhvatite nastavak za usta, a jezik postavite ravno ispod njega.
4. Polako i duboko udahnite na usta kako bi Vam se pluća napunila zrakom (za to je potrebno oko 4-5 sekundi). Neposredno nakon što počnete udisati, čvrsto pritisnite vrh spremnika pod tlakom prema dolje kako bi se oslobodila jedna raspršena doza.
5. Zadržite dah koliko god dugo možete i, na kraju, izvadite inhalator iz usta i polako izdahnite. Nemojte izdisati u inhalator.
6. Provjerite pokazuje li brojač doza (60/120 raspršenih doza) jedan broj manje ili da se pokazivač doza (180 raspršenih doza) malo zakrenuo.

Za drugu raspršenu dozu držite inhalator u uspravnom položaju oko pola minute, a zatim ponovite postupak od 2. do 5. koraka.

Ako vidite „maglicu“ kako izlazi s vrha inhalatora ili sa strane Vaših usta, to znači da Trydonis neće dospjeti u Vaša pluća kao što bi trebao. Uzmite drugi udah, slijedeći upute i počevši ponovno od 2. koraka.

Nakon upotrebe, vratite zaštitni zatvarač.

Da biste spriječili gljivičnu infekciju u ustima i grlu, isperite usta ili progrgljajte vodu bez gutanja ili operite zube nakon svake upotrebe inhalatora.

#### *Kada nabaviti novi inhalator*

Trebali biste nabaviti novi inhalator kad brojač ili pokazivač doza pokaže broj 20. Kada brojač ili pokazivač doza pokaže 0, prestanite upotrebljavati taj inhalator jer preostala količina lijeka u inhalatoru možda neće biti dovoljna da se rasprši puna doza.

Ako imate slab stisak ruke, možda će Vam biti lakše držati inhalator objema rukama: držite gornji dio inhalatora pomoću oba kažiprsta, a donji dio pomoću oba palca.

Ako Vam je teško rukovati inhalatorom kad počinjete udisati, možete se koristiti komorom za inhaliranje AeroChamber Plus. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika za tu komoru. Važno je da pročitate uputu priloženu uz komoru za inhaliranje AeroChamber Plus i da pažljivo slijedite upute o tome kako koristiti komoru za inhaliranje AeroChamber Plus i kako je čistiti.

#### **Čišćenje Trydonis inhalatora**

Inhalator trebate čistiti jedanput tjedno.

1. Nemojte vaditi spremnik pod tlakom iz inhalatora i nemojte koristiti vodu ili druge tekućine za čišćenje inhalatora.
2. Uklonite zaštitni zatvarač s nastavka za usta tako što ćete ga povući s inhalatora.
3. Obrišite nastavak za usta iznutra i izvana te inhalator čistom, suhom krpicom ili maramicom.
4. Vratite zatvarač na nastavak za usta.

#### **Ako primijenite više lijeka Trydonis nego što ste trebali**

Važno je da uzimate dozu koju Vam je savjetovao liječnik. Nemojte prekoračiti propisanu dozu ako prethodno o tome niste porazgovarali s liječnikom.

Ako primijenite više lijeka Trydonis nego što ste trebali, može doći do nuspojava koje su opisane u dijelu 4. Ako ste primijenili više lijeka Trydonis nego što ste trebali i ako Vam se javi bilo koji od tih simptoma, obratite se svome liječniku. Vaš će liječnik možda htjeti napraviti neke pretrage krvi.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Trydonis**

Primijenite ga čim se sjetite. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti dozu koju ste propustili, nego samo sljedeću dozu u točno vrijeme. Nemojte udvostručiti dozu.

#### **Ako prestanete primjenjivati Trydonis**

Važno je da se Trydonis primjenjuje svaki dan. Nemojte prestati primjenjivati Trydonis ili sniziti dozu čak i ako se osjećate bolje ili nemate nikakve simptome. Ako želite to učiniti, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Postoji rizik od pogoršanja nedostatka zraka i piskanja neposredno nakon primjene lijeka Trydonis, što je pojava poznata pod nazivom paradoksalni bronhospazam (može se javiti u do 1 na 1000 osoba). Ako se to dogodi, morate prestati primjenjivati Trydonis i uzeti svoj inhalator s brzodjelujućim

lijekom za brzo ublažavanje simptoma radi liječenja nedostatka zraka i piskanja. Morate se odmah obratiti liječniku.

Odmah se obratite svom liječniku

- ako osjetite bilo kakve alergijske reakcije poput kožnih alergija, koprivnjače, svrbeža kože, osipa na koži (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba), crvenila kože, oticanja kože ili sluznica osobito očiju, lica, usana i grla (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- ako osjetite bol ili nelagodu u očima, privremeno zamagljenje vida, vidite svjetlosne krugove oko predmeta ili obojene slike udružene s crvenilom očiju. To mogu biti znakovi akutnog napadaja glaukoma uskog kuta (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba).

Obratite se svom liječniku ako za vrijeme primjene lijeka Trydonis imate nešto od sljedećeg jer to mogu biti simptomi infekcije pluća (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrućicu ili zimicu
- pojačano stvaranje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili pojačane teškoće s disanjem.

Moguće nuspojave navedene su niže prema njihovoj učestalosti.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- grlobolja
- curenje ili začepljenost nosa i kihanje
- gljivične infekcije usta. Ispiranje usta ili grgljanje vode te pranje zubi neposredno nakon udisanja mogu pomoći u sprječavanju ovih nuspojava.
- promuklost
- glavobolja
- infekcija mokraćnog sustava.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- |   |  |
|---|--|
| • gripa   | • nadraženost grla   |
| • upala sinusa                                      | • krvarenje iz nosa  |
| • svrbež, curenje ili začepljenost nosa             | • crvenilo ždrijela  |
| • gljivične infekcije grla ili jednjaka (ezofagusa) | • suha usta  |
| • vaginalne gljivične infekcije                     | • proljev  |
| • nemir   | • otežano gutanje  |
| • drhtanje  | • mučnina  |
| • omaglica  | • nadražaj želuca  |
| • abnormalan ili oslabljen osjet okusa              | • nelagoda u truhu nakon obroka  |
| • utrnulost   | • osjećaj žarenja usana  |
| • upala uha   | • kvarenje zubi  |
| • nepravilni otkucaji srca                          | • kožni osip, koprivnjača, svrbež kože   |
| • promjene u elektrokardiogramu (EKG-u)             | • upala sluznice usta s vrijedovima ili bez njih   |
| • neobično brz rad srca i poremećaji srčanog ritma  | • pojačano znojenje  |
| • palpitacije (osjećaj nenormalnog lupanja srca)    | • mišićni grčevi i bol u mišićima  |
| • crvenilo lica                                     | • bol u rukama ili nogama  |
| • pojačan protok krvi kroz neka tkiva u tijelu      | • bol u mišićima, kostima ili zglobovima prsnog koša   |
| • astmatski napadaj                                 | • umor   |
| • kašalj i produktivni kašalj                       | • povišenje krvnog tlaka   |
|   | • sniženje razine nekih sastojaka krvi: određenih bijelih krvnih stanica koje se nazivaju granulociti, kalija ili kortizola                  |
|   | • povišenje razine nekih tvari u krvi: glukoze, C-reaktivnog proteina, broja krvnih pločica, inzulina, slobodnih masnih kiselina ili ketona. |

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- gljivične infekcije u prsnom košu
- smanjen apetit
- poremećaji spavanja (premalo ili previše spavanja)
- bol poput gnječenja u prsnom košu
- osjećaj preskakanja srca ili dodatnih srčanih otkucaja, neobično spori otkucaji srca
- pogoršanje astme
- propuštanje krvi iz krvne žile u okolno tkivo
- sniženje krvnog tlaka
- slabost
- bol u stražnjem dijelu usta i grla
- upala ždrijela
- suhoća grla
- bolno i učestalo mokrenje
- poteškoće i bol pri mokrenju
- upala bubrega.

**Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- nizak broj određenih krvnih stanica koje se nazivaju krvne pločice
- osjećaj zadihanosti ili nedostatak zraka
- oticanje šaka i stopala
- zaostajanje u rastu djece i adolescenata.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- zamućen vid.

**Primjena visokih doza inhalacijskih kortikosteroida tijekom dugog razdoblja može, u vrlo rijetkim slučajevima, utjecati na tijelo i uzrokovati:**

- probleme u radu nadbubrežnih žlijezdi (adrenalna supresija)
- smanjenje mineralne gustoće kostiju (lomljive kosti)
- zamućenje očne leće (katarakta).

Trydonis ne sadrži visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida, ali liječnik će Vam možda htjeti povremeno izmjeriti razine kortizola u krvi.

Uz visoke doze inhalacijskih kortikosteroida koji se primjenjuju tijekom dugog razdoblja mogu nastati i sljedeće nuspojave, ali njihova učestalost za sada nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- depresija
- zabrinutost, nervoza, prekomjerno uzbuđenje ili razdražljivost.

Vjerojatnost ovih događaja veća je u djece.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Trydonis**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne zamrzavati.

Ne izlagati temperaturama višima od 50°C.

Ne bušiti spremnik pod tlakom.

Prije izdavanja:

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C).

Nakon izdavanja (nakon što Vam ljekarnik izda lijek):

Spremnik pod tlakom sa 60 potisaka: Inhalator čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 2 mjeseca.

Spremnik pod tlakom sa 120 (iz jednostrukog ili višestrukog pakiranja) i 180 potisaka: Inhalator čuvati na temperaturi ispod 25°C najdulje 4 mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Trydonis sadrži

Djelatne tvari su: beklometazondipropionat, formoterolfumarat dihidrat i glikopironij.

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 87 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija (u obliku 11 mikrograma glikopironijevog bromida).

Jedna odmjerena doza (doza koja izađe iz ventila) sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija (u obliku 12,5 mikrograma glikopironijevog bromida).

Drugi sastojci su: etanol bezvodni (pogledajte dio 2), kloridna kiselina, potisni plin: norfluran.

### Kako Trydonis izgleda i sadržaj pakiranja

Trydonis je stlačeni inhalat, otopina.

Trydonis se isporučuje u spremniku pod tlakom (obloženom aluminijem) s odmjernim ventilom. Spremnik pod tlakom umetnut je u plastični inhalator. To uključuje nastavak za usta opremljen plastičnim zaštitnim zatvaračem te brojač doza (spremnici sa 60 i 120 raspršenih doza) ili pokazivač doza (spremnici sa 180 raspršenih doza).

Jedno pakiranje sadrži jedan spremnik pod tlakom sa 60, 120 ili 180 raspršenih doza. Nadalje, postoje višestruka pakiranja koja sadrže 240 raspršenih doza (2 spremnika pod tlakom sa 120 raspršenih doza u svakom spremniku) ili 360 raspršenih doza (3 spremnika pod tlakom sa 120 raspršenih doza u svakom spremniku).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

### Proizvođač

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Trydonis 88 mikrograma/5 mikrograma/9 mikrograma prašak inhalata beklometazondipropionat/formoterolfumarat dihidrat/glikopironij

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Trydonis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Trydonis
3. Kako primjenjivati Trydonis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trydonis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Trydonis i za što se koristi**

Trydonis je lijek za olakšavanje disanja koji sadrži tri djelatne tvari:

- beklometazondipropionat,
- formoterolfumarat dihidrat i
- glikopironij.

Beklometazondipropionat pripada skupini lijekova koji se nazivaju kortikosteroidi i djeluju tako što smanjuju oticanje i nadraženost u plućima.

Formoterol i glikopironij su lijekovi koji se nazivaju dugodjelujući bronhodilatatori. Oni na različite načine opuštaju mišiće dišnih puteva, tako ih proširuju te Vam omogućuju da lakše dišete.

Redovito liječenje pomoću ove tri djelatne tvari pomaže olakšati i spriječiti simptome poput nedostatka zraka, piskanja pri disanju i kašlja u odraslih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB-om). Trydonis može smanjiti egzacerbacije (razbuktavanje) simptoma KOPB-a. KOPB je ozbiljna dugotrajna bolest u kojoj dolazi do začepjenja dišnih puteva i oštećenja zračnih vrećica u plućima, a to dovodi do otežanog disanja.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Trydonis**

##### **Nemojte primjenjivati Trydonis**

Ako ste alergični na beklometazondipropionat, formoterolfumarat dihidrat i glikopironij i/ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Trydonis se primjenjuje kao terapija održavanja kod opstruktivne plućne bolesti. Nemojte primjenjivati ovaj lijek za liječenje iznenadnih napada zaduhe ili piskanja.

### Ako Vam se disanje pogoršava

Ako Vam se pogorša nedostatak zraka ili piskanje (zviždanje pri disanju) neposredno nakon udisanja lijeka, prestanite koristiti inhalator Trydonis i smjesta upotrijebite inhalator s brzodjelujućim lijekom za brzo ublažavanje simptoma. Odmah se obratite liječniku. Liječnik će procijeniti Vaše simptome i, ako bude potrebno, odmah uvesti drugo liječenje. Pogledajte također dio 4. „Moguće nuspojave“.

### Ako Vam se plućna bolest pogoršava

Ako Vam se simptomi pogoršavaju ili ih je teško kontrolirati (npr. ako češće koristite posebni inhalator s lijekom za brzo ublažavanje simptoma) ili ako Vam inhalator s lijekom za brzo ublažavanje simptoma ne olakšava simptome, odmah se obratite liječniku. Možda Vam se pogoršava plućna bolest i liječnik će možda trebati propisati drugo liječenje.

### Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Trydonis:

- ako imate bilo kakvih srčanih tegoba, kao što su angina (srčana bol, bol u prsnom košu), nedavni srčani udar (infarkt miokarda), zatajenje srca, suženje arterija srca (koronarna bolest), bolest srčanih zalistaka ili neku drugu abnormalnost srca ili ako imate stanje poznato pod nazivom hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija (stanje u kojem je srčani mišić abnormalan).
- ako imate poremećaje srčanog ritma poput nepravilnih otkucaja srca, ubrzan rad srca ili palpitacije ili ako su Vam rekli da imate abnormalan EKG nalaz.
- ako imate suženje arterija (također poznato kao arterioskleroza), ako imate visok krvni tlak ili ako znate da imate aneurizmu (abnormalno izbočenje stijenke krvne žile).
- ako imate prekomjerno aktivnu štitnu žlijezdu.
- ako imate niske razine kalija u krvi (hipokalijemija). Kombinacija lijeka Trydonis s nekim drugim lijekovima za pluća ili lijekovima kao što su diuretici (lijekovi koji uzrokuju izlučivanje vode iz tijela, za liječenje srčane bolesti ili visokog krvnog tlaka), može uzrokovati naglo sniženje razine kalija u krvi. Stoga će Vam liječnik s vremena na vrijeme možda htjeti izmjeriti razine kalija u krvi.
- ako imate ikakvu bolest jetre ili bubrega.
- ako imate šećernu bolest. Visoke doze formoterola mogu povisiti razinu glukoze u krvi pa će Vam se stoga provesti neke dodatne krvne pretrage na početku upotrebe ovog lijeka te s vremena na vrijeme tijekom liječenja, kako bi se provjerio šećer u krvi.
- ako imate tumor nadbubrežne žlijezde (poznat kao feokromocitom).
- ako je planirano da primite anestetik. Ovisno o vrsti anestetika, možda ćete morati prestati primjenjivati Trydonis najmanje 12 sati prije anestezije.
- ako se liječite ili ste se ikad liječili od tuberkuloze ili ako imate infekciju u prsnom košu.
- ako imate problem s okom koji se naziva glaukom uskog kuta.
- ako Vam je mokrenje otežano.
- ako imate infekciju usta ili grla.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika prije nego što primijenite Trydonis.

Ako imate ili ste imali neke zdravstvene tegobe ili alergije ili niste sigurni smijete li primjenjivati Trydonis, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite inhalator.

### Ako već primjenjujete Trydonis

Ako primjenjujete Trydonis ili visoke doze drugih inhalacijskih kortikosteroida tijekom dugih razdoblja i nađete se u nekoj stresnoj situaciji (npr. ako Vas vode u bolnicu nakon nezgode, ako imate ozbiljnu ozljedu ili prije operacije) možete trebati više tog lijeka. U takvoj situaciji liječnik će Vam možda trebati povisiti dozu kortikosteroida kako biste se nosili sa stresom, a može ih propisati u obliku tableta ili injekcija.

Obratite se liječniku u slučaju zamućenog vida ili drugih poremećaja vida.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Trydonis**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove slične lijeku Trydonis koje primjenjujete zbog svoje plućne bolesti.

Neki lijekovi mogu povećati učinke lijeka Trydonis i ako uzimate takve lijekove (uključujući neke lijekove za HIV: ritonavir, kobicistat), Vaš liječnik će Vas možda htjeti pažljivo pratiti.

**Nemojte primjenjivati ovaj lijek s lijekom koji je beta-blokator** (koristi se za liječenje nekih srčanih bolesti kao što je angina ili za snižavanje krvnog tlaka) osim ako Vam liječnik nije propisao beta-blokator koji ne utječe na disanje. Beta-blokatori (uključujući kapi za oči s beta-blokatorom) mogu smanjiti učinke formoterola ili on možda uopće neće djelovati. S druge strane, primjena drugih beta-2 agonista (koji djeluju na isti način kao formoterol) može pojačati učinke formoterola.

### Primjena lijeka Trydonis zajedno s:

- lijekovima za liječenje
  - poremećaja srčanog ritma (kinidin, dizopiramid, prokainamid),
  - alergijskih reakcija (antihistaminici),
  - simptoma depresije ili duševnih poremećaja kao što su inhibitori monoaminooksidaze (na primjer, fenzin i izokarboksazid), triciklički antidepresivi (na primjer, amitriptilin i imipramin) i fenotiazini,koji mogu prouzročiti neke promjene u elektrokardiogramu (EKG-u). Oni također mogu povećati rizik od poremećaja srčanog ritma (ventrikularne aritmije).
- lijekovima za liječenje Parkinsonove bolesti (levodopa), lijekovima za liječenje premalo aktivne štitne žlijezde (levotiroksin), lijekovima koji sadrže oksitocin (koji uzrokuje kontrakcije maternice) i alkoholom koji može povećati vjerojatnost srčanih nuspojava formoterola.
- inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), uključujući lijekove sa sličnim svojstvima poput furazolidona i prokarbazina koji se primjenjuju za liječenje duševnih poremećaja, koji mogu prouzročiti povišenje krvnog tlaka.
- lijekovima za liječenje srčane bolesti (digoksin) koji mogu prouzročiti sniženje razine kalija u krvi. To može povećati vjerojatnost abnormalnog srčanog ritma.
- drugim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje opstruktivne plućne bolesti (teofilin, aminofilin ili kortikosteroidi) i diureticima koji također mogu prouzročiti sniženje razine kalija u krvi.

- nekim anesteticiima koji mogu povećati rizik od abnormalnog srčanog ritma.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trydonis smijete primjenjivati tijekom trudnoće samo ako Vam je tako savjetovao liječnik. Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Trydonis tijekom porođaja zbog inhibicijskih učinaka formoterola na kontrakcije maternice.

Ne smijete primjenjivati Trydonis tijekom dojenja. Vi i liječnik morate odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Trydonis uzimajući u obzir korist dojenja za Vaše dijete i korist liječenja za Vas.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Trydonis najvjerojatnije neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Trydonis sadrži laktozu**

Laktoza sadrži male količine proteina iz kravljeg mlijeka, koji mogu izazvati alergijsku reakciju.

## **3. Kako primjenjivati Trydonis**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je dva udaha ujutro i dva udaha navečer.

Ako osjećate da lijek nije učinkovit, obavezno se obratite liječniku.

Ako ste prethodno koristili drugačiji inhalator koji je sadržavao beklometazondipropionat, potražite savjet liječnika, jer učinkovita doza beklometazondipropionata u lijeku Trydonis za liječenje Vaše opstruktivne plućne bolesti može biti niža od one u nekim drugim inhalatorima.

### **Put primjene**

Trydonis je za primjenu u dišne puteve.

Trebate udahnuti lijek kroz usta i tako lijek dopire izravno u Vaša pluća.

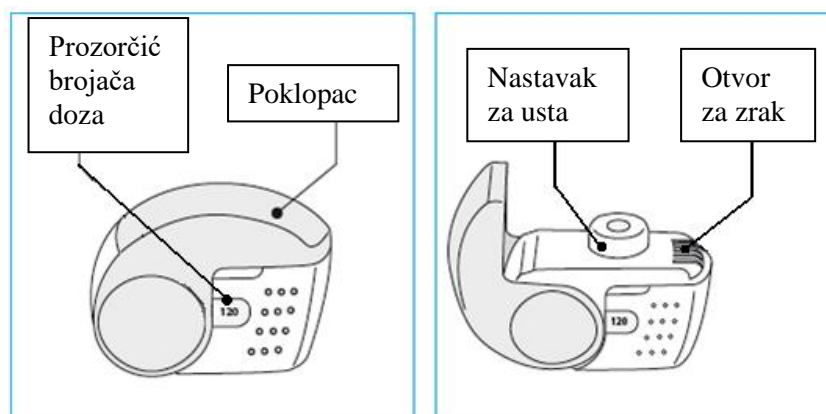
### **Upute za uporabu**

Za informacije o sadržaju pakiranja pogledajte dio 6.

**Ako sadržaj pakiranja nije isti kao onaj naveden u dijelu 6, vratite svoj inhalator osobi od koje ste ga preuzeli i nabavite novi.**

- Ne vadite inhalator iz vrećice ako ga ne namjeravate odmah upotrijebiti.
- Koristite inhalator samo prema uputama.
- Poklopac držite zatvorenim dok ne trebete primijeniti dozu iz inhalatora.
- Kad ne koristite svoj inhalator, čuvajte ga na čistom i suhom mjestu.
- Ne pokušavajte rastaviti inhalator ni zbog kojeg razloga.

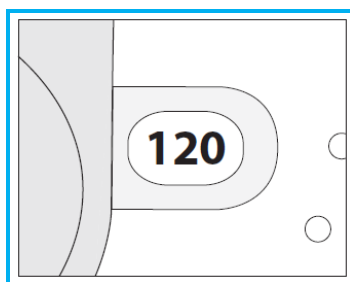
## A. Ključne značajke inhalatora



Za primjenu doze iz inhalatora potrebna su tri koraka: otvoriti, udahnuti i zatvoriti.

## B. Prije korištenja novog inhalatora

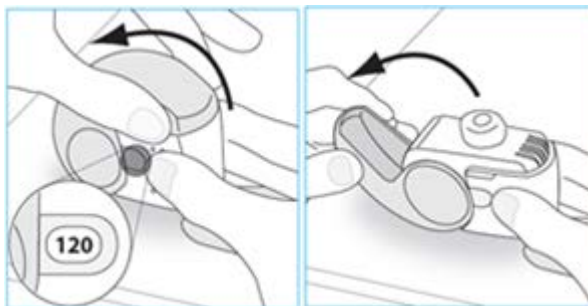
- 1. Otvorite vrećicu i izvadite inhalator.**
  - Ne koristite inhalator ako vrećica nije potpuno zatvorena ili ako je oštećena – vratite ga ljekarniku od kojeg ste ga preuzeli i nabavite novi.
  - Upotrijebite naljepnicu na kutiji za zapisivanje datuma otvaranja vrećice.
- 2. Pregledajte svoj inhalator.**
  - Ako Vaš inhalator izgleda oštećeno ili je slomljen, vratite ga ljekarniku od kojeg ste ga preuzeli i nabavite novi.
- 3. Provjerite prozorčić s brojačem doze. Ako je Vaš inhalator potpuno nov, vidjet ćete broj „120“ u prozorčiću brojača doza.**
  - Ne koristite novi inhalator ako je prikazani broj manji od „120“ – vratite ga ljekarniku od kojeg ste ga preuzeli i nabavite novi.



## C. Kako koristiti inhalator

### C.1. Otvorite

- 1. Držite čvrsto inhalator u uspravnom položaju.**
- 2. Provjerite broj preostalih doza: bilo koji broj između „1“ i „120“ pokazuje da ima preostalih doza.**
  - Ako je na prozorčiću brojača doza prikazana „0“, nije preostala niti jedna doza – bacite inhalator i nabavite novi.
- 3. Podignite poklopac do kraja.**

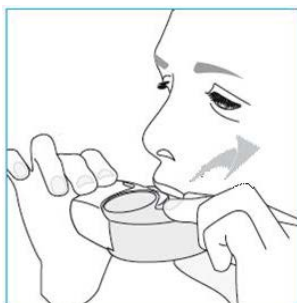


4. **Prije nego što udahnете, izdahnете do granice nelagode.**
  - Ne izdišete u inhalator.

### C.2. Udahnете

**Kad god je to moguće, stojте ili uspravno sjedite dok udišete.**

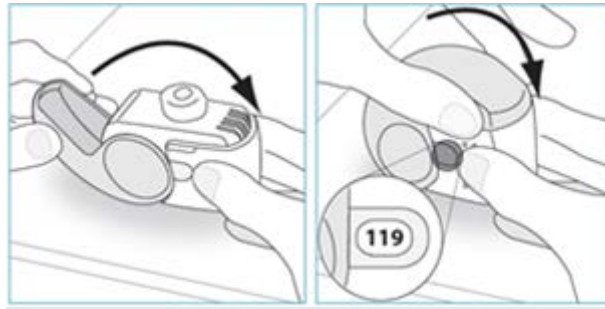
1. **Podignite inhalator, prinesite ga ustima i usnama obuhvatite nastavak za usta.**
  - Ne pokrivajte otvor za zrak dok držite inhalator.
  - Ne udišete kroz otvor za zrak.
2. **Snažno i duboko udahnете kroz usta.**
  - Možete osjetiti okus kad uzmete dozu.
  - Možete čuti ili osjetiti škljocaj kad uzmete dozu.
  - Ne udišete kroz nos.
  - Ne odvajajte inhalator od usana tijekom udisanja.



3. **Odvojite inhalator od usta.**
  4. **Zadržite dah 5 do 10 sekundi ili do granice nelagode.**
  5. **Polako izdahnете.**
    - Ne izdišete u inhalator.
- Ako niste sigurni uzimate li ispravno dozu, obratite se svom ljekarniku ili liječniku.

### C.3. Zatvorite

1. **Postavite svoj inhalator opet u uspravni položaj i potpuno spustite poklopac.**
2. **Provjerite da li se broj doza smanjio za jedan.**



- Ako niste sigurni da li se broj doza koji pokazuje brojač smanjio za jedan nakon udaha, pričekajte do sljedeće doze po rasporedu i primijenite je kao inače. Nemojte uzeti dodatnu dozu.

### 3. Ako trebate uzeti drugu dozu, ponovite korake C.1. do C.3.

## D. Čišćenje

- Obično nije potrebno čistiti svoj inhalator.
- Ako je to neophodno, nakon uporabe možete očistiti svoj inhalator suhom krpicom ili ubrusom.
  - Ne čistite svoj inhalator vodom ili nekom drugom tekućinom. Inhalator mora biti suh.

### Ako primijenite više lijeka Trydonis nego što ste trebali

Važno je da uzimate dozu koju Vam je savjetovao liječnik. Nemojte prekoračiti propisanu dozu ako prethodno o tome niste porazgovarali s liječnikom.

Ako primijenite više lijeka Trydonis nego što ste trebali, može doći do nuspojava koje su opisane u dijelu 4. Ako ste primijenili više lijeka Trydonis nego što ste trebali i ako Vam se javi bilo koji od tih simptoma, obratite se svome liječniku. Vaš će liječnik možda htjeti napraviti neke pretrage krvi.

### Ako ste zaboravili primijeniti Trydonis

Primijenite ga čim se sjetite. Ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, nemojte uzeti dozu koju ste propustili, nego samo sljedeću dozu u točno vrijeme. Nemojte udvostručiti dozu.

### Ako prestanete primjenjivati Trydonis

Važno je da se Trydonis primjenjuje svaki dan. Nemojte prestati primjenjivati Trydonis ili sniziti dozu čak i ako se osjećate bolje ili nemate nikakve simptome. Ako želite to učiniti, obratite se svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Postoji rizik od pogoršanja nedostatka zraka i piskanja neposredno nakon primjene lijeka Trydonis, što je pojava poznata pod nazivom paradoksalni bronhospazam (može se javiti u do 1 na 1000 osoba). Ako se to dogodi, morate prestati primjenjivati Trydonis i uzeti svoj inhalator s brzdjelujućim lijekom za brzo ublažavanje simptoma radi liječenja nedostatka zraka i piskanja. Morate se odmah obratiti liječniku.

Odmah se obratite svom liječniku

- ako osjetite bilo kakve alergijske reakcije poput kožnih alergija, koprivnjače, svrbeža kože, osipa na koži (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba), crvenila kože, oticanja kože ili sluznica osobito očiju, lica, usana i grla (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- ako osjetite bol ili nelagodu u očima, privremeno zamagljenje vida, vidite svjetlosne krugove oko predmeta ili obojene slike udružene s crvenilom očiju. To mogu biti znakovi akutnog napadaja glaukoma uskog kuta (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba).

Obratite se svom liječniku ako za vrijeme primjene lijeka Trydonis imate nešto od sljedećeg jer to mogu biti simptomi infekcije pluća (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrućicu ili zimicu
- pojačano stvaranje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili pojačane teškoće s disanjem.

**Moguće nuspojave** navedene su niže prema njihovoj učestalosti.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- grlobolja
- curenje ili začepljenost nosa i kihanje
- gljivične infekcije usta. Ispiranje usta ili grgljanje vode te pranje zubi neposredno nakon udisanja mogu pomoći u sprječavanju ovih nuspojava.
- promuklost
- glavobolja
- infekcija mokraćnog sustava.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- |   |  |
|---|--|
| • gripa   | • nadraženost grla   |
| • upala sinusa                                      | • krvarenje iz nosa  |
| • svrbež, curenje ili začepljenost nosa             | • crvenilo ždrijela  |
| • gljivične infekcije grla ili jednjaka (ezofagusa) | • suha usta  |
| • vaginalne gljivične infekcije                     | • proljev  |
| • nemir   | • otežano gutanje  |
| • drhtanje  | • mučnina  |
| • omaglica  | • nadražaj želuca  |
| • abnormalan ili oslabljen osjet okusa              | • nelagoda u truhu nakon obroka  |
| • utrnulost   | • osjećaj žarenja usana  |
| • upala uha   | • kvarenje zubi  |
| • nepravilni otkucaji srca                          | • kožni osip, koprivnjača, svrbež kože   |
| • promjene u elektrokardiogramu (EKG-u)             | • upala sluznice usta s vrijedovima ili bez njih   |
| • neobično brz rad srca i poremećaji srčanog ritma  | • pojačano znojenje  |
| • palpitacije (osjećaj nenormalnog lupanja srca)    | • mišićni grčevi i bol u mišićima  |
| • crvenilo lica                                     | • bol u rukama ili nogama  |
| • pojačan protok krvi kroz neka tkiva u tijelu      | • bol u mišićima, kostima ili zglobovima prsnog koša   |
| • astmatski napadaj                                 | • umor   |
| • kašalj i produktivni kašalj                       | • povišenje krvnog tlaka   |
|   | • sniženje razine nekih sastojaka krvi: određenih bijelih krvnih stanica koje se nazivaju granulociti, kalija ili kortizola                  |
|   | • povišenje razine nekih tvari u krvi: glukoze, C-reaktivnog proteina, broja krvnih pločica, inzulina, slobodnih masnih kiselina ili ketona. |



**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- gljivične infekcije u prsnom košu
- smanjen apetit
- poremećaji spavanja (premalo ili previše spavanja)
- bol poput gnječenja u prsnom košu
- osjećaj preskakanja srca ili dodatnih srčanih otkucaja, neobično spori otkucaji srca
- pogoršanje astme
- propuštanje krvi iz krvne žile u okolno tkivo
- sniženje krvnog tlaka
- slabost
- bol u stražnjem dijelu usta i grla
- upala ždrijela
- suhoća grla
- bolno i učestalo mokrenje
- poteškoće i bol pri mokrenju
- upala bubrega.

**Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- nizak broj određenih krvnih stanica koje se nazivaju krvne pločice
- osjećaj zadihanosti ili nedostatak zraka
- oticanje šaka i stopala
- zaostajanje u rastu djece i adolescenata.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- zamućen vid.

**Primjena visokih doza inhalacijskih kortikosteroida tijekom dugog razdoblja može, u vrlo rijetkim slučajevima, utjecati na tijelo i uzrokovati:**

- probleme u radu nadbubrežnih žlijezdi (adrenalna supresija)
- smanjenje mineralne gustoće kostiju (lomljive kosti)
- zamućenje očne leće (katarakta).

Trydonis ne sadrži visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida, ali liječnik će Vam možda htjeti povremeno izmjeriti razine kortizola u krvi.

Uz visoke doze inhalacijskih kortikosteroida koji se primjenjuju tijekom dugog razdoblja mogu nastati i sljedeće nuspojave, ali njihova učestalost za sada nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- depresija
- zabrinutost, nervoza, prekomjerno uzbuđenje ili razdražljivost.

Vjerojatnost ovih događaja veća je u djece.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Trydonis**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Inhalator čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i izvaditi ga iz vrećice neposredno prije prve primjene.

Nakon prvog otvaranja vrećice lijek se mora primijeniti unutar 6 tjedana i čuvati na suhom mjestu. Na samoljepljivu naljepnicu na vanjskom pakiranju zapišite datum otvaranja vrećice i nalijepite naljepnicu na donju stranu inhalatora.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Trydonis sadrži**

Djelatne tvari su: beklometazondipropionat, formoterolfumarat dihidrat i glikopironij.

Jedna isporučena doza (doza koja izađe iz nastavka za usta) sadrži 88 mikrograma beklometazondipropionata, 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 9 mikrograma glikopironija (u obliku 11 mikrograma glikopironijevog bromida).

Jedna odmjerena doza sadrži 100 mikrograma beklometazondipropionata, 6 mikrograma formoterolfumarat dihidrata i 10 mikrograma glikopironija (u obliku 12,5 mikrograma glikopironijevog bromida).

Drugi sastojci su: laktoza hidrat (pogledajte dio 2) i magnezijev stearat.

### **Kako Trydonis izgleda i sadržaj pakiranja**

Trydonis je bijeli do gotovo bijeli prašak inhalata.

Isporučuje se u bijelom plastičnom inhalatoru pod nazivom NEXThaler sa sivim poklopcem nastavka za usta i brojačem udaha.

Svaki inhalator zapakiran je u zaštitnu vrećicu.

Trydonis je dostupan u pakiranjima s jednim inhalatorom te u višestrukim pakiranjima koja sadrže dva ili tri inhalatora, od kojih svaki sadrži 120 udaha (ukupno 120, 240 ili 360 udaha).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

### **Proizvođač**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

**Danmark**  
Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**  
Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**  
Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

**Hrvatska**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

**Latvija**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**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

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

## **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.