

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trydonis 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationsspray, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) och 9 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

### Hjälpämne med känd effekt

Trydonis innehåller 8,856 mg etanol per spraydos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning (inhalationsspray)

Färglös till gulaktig lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte uppnår adekvat kontroll med en kombination av inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist eller en kombination av en långverkande beta2-agonist och långverkande muskarin-antagonist (för effekt på symptom- och exacerbationskontroll se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är två inhalationer två gånger dagligen.

Maximal dos är två inhalationer två gånger dagligen.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (65 år och äldre).

##### Nedsatt njurfunktion

Trydonis kan användas vid den rekommenderade dosen till patienter med lindrigt (glomerulär filtrationshastighet [GFR]  $\geq 50$  till  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) till måttligt (GFR  $\geq 30$  till  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nedsatt njurfunktion. Användning till patienter med svårt nedsatt (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) njurfunktion eller dialyskrävande terminal njursvikt (GFR

< 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), särskilt associerad med avsevärd viktnedgång, ska endast övervägas om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Det finns inga relevanta uppgifter om användning av Trydonis för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassad som Child-Pugh klass C) och läkemedlet bör användas med försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Trydonis för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

#### Administreringssätt

Användning för inhalation.

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn används, och även regelbundet kontrollera att patienten inhalerar på rätt sätt (se ”Bruksanvisning” nedan). Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i den.

Detta läkemedel är försett med en dosräknare/-indikator på inhalatorns baksida som visar hur många spraydoser som finns kvar. För tryckbehållare med 60 och 120 spraydoser avges en dos läkemedel varje gång patienten trycker ned behållaren och dosräknaren räknar ned en spraydos. För tryckbehållare med 180 spraydoser avges en spraydos läkemedel varje gång patienten trycker ned behållaren och dosindikatorn roterar något. Antal kvarvarande spraydoser visas i intervall på 20. Patienten ska uppmanas att inte tappa inhalatorn eftersom det kan medföra att dosräknaren räknar ned.

#### Bruksanvisning

##### *Förberedelse av inhalatorn*

Innan inhalatorn används för första gången ska patienten trycka ut en spraydos i luften för att säkerställa att inhalatorn fungerar korrekt. Dosräknaren/-indikatorn ska visa 61, 121 respektive 180 innan inhalatorerna med 60, 120 eller 180 spraydoser testas. Efter testet ska dosräknaren/-indikatorn visa 60, 120 eller 180.

##### *Användning av inhalatorn*

Patienten ska stå eller sitta upprätt vid inhalering från inhalatorn. Följ nedanstående steg.

**VIKTIGT:** Patienten ska inte utföra steg 2 till 5 för snabbt:

1. Patienten ska avlägsna skyddslocket från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts och andra främmande föremål.
2. Patienten ska andas ut långsamt och tömma lungorna så mycket som möjligt på luft.
3. Patienten ska hålla inhalatorn lodrätt med metallbehållaren uppåt och placera munstycket mellan tänderna utan att bita i munstycket. Läpparna ska sedan slutas runt munstycket med tungan under det.
4. Patienten ska samtidigt andas in långsamt och djupt genom munnen tills lungorna är fulla av luft (det bör ta cirka 4-5 sekunder). Omedelbart efter att inandningen har påbörjats ska patienten bestämt trycka ned den övre delen av inhalatorn för att avge en dos.
5. Därefter ska patienten hålla andan så länge som möjligt, sedan avlägsna inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut genom inhalatorn.
6. Patienten ska sedan kontrollera dosräknaren/-indikatorn för att säkerställa att den har räknat ned.

För att inhalera den andra dosen ska patienten hålla inhalatorn upprätt i ungefär 30 sekunder och upprepa steg 2 till 6.

Om det kommer ut spraydimma efter inhalering, antingen från inhalatorn eller via mungiporna, ska förfarandet upprepas från steg 2.

Patienten ska stänga inhalatorn efter användning genom att sätta tillbaka skyddslocket på munstycket och kontrollera dosräknaren/-indikatorn.

Patienten ska skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja eller borsta tänderna efter inhalering (se även avsnitt 4.4).

#### *Tidpunkt för byte av inhalator*

Patienten ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosräknaren/-indikatorn visar siffran 20 och sluta att använda inhalatorn när dosräknaren/-indikatorn visar 0 eftersom eventuell kvarvarande lösning i behållaren kan vara otillräcklig för att avge en fullständig dos.

#### *Ytterligare anvisningar för specifika patientgrupper*

För patienter med svaga händer kan det underlätta att hålla inhalatorn med båda händerna. Båda pekfingrarna ska då placeras på den övre delen av inhalatorn och båda tummarna på inhalatorns underdel.

Patienter som tycker det är svårt att synkronisera aerosolsprayning med inandningen kan använda andningsbehållaren AeroChamber Plus och se till att den är rengjord på lämpligt sätt enligt bipacksedeln. Patienten ska få information från läkare eller apotekspersonal om lämplig användning och skötsel av inhalatorn och andningsbehållaren och patienternas teknik ska kontrolleras för att säkerställa optimal tillförsel av den inhalerade aktiva substansen till lungorna. För patienter som använder AeroChamber Plus kan detta uppnås med ett kontinuerligt, långsamt och djupt andetag genom andningsbehållaren utan någon fördröjning mellan sprayning och inhalation. Alternativt kan patienten helt enkelt andas in och ut (genom munnen) efter sprayningen, enligt andningsbehållarens bipacksedel, för att få i sig läkemedlet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Rengöring*

För regelbunden rengöring av inhalatorn ska patienten avlägsna munstyckets skyddslock varje vecka och torka av munstyckets utsida och insida med en torr trasa. Patienten ska inte avlägsna tryckbehållaren från inhalatorn och inte använda vatten eller andra vätskor för rengöring av munstycket.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Ej för akut användning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm eller en akut exacerbation av sjukdom (dvs. vid behovsbehandling).

#### Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering. Om tecken på allergiska reaktioner uppstår, särskilt angioödem (inklusive andningssvårigheter eller sväljsvårigheter, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen sättas ut omedelbart och alternativ behandling sättas in.

#### Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan förekomma med omedelbar ökning av väsande andning och andnöd efter dosering. Den ska behandlas omedelbart med en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare (vid behovsläkemedel). Behandlingen ska sättas ut omedelbart, patienten utvärderas och alternativ behandling sättas in vid behov.

### Försämrad sjukdom

Rekommendationen är att behandling inte bör avbryts abrupt. Om behandlingen inte har någon effekt ska patienten fortsätta behandlingen men uppsöka läkare. Ökad vidbehovsanvändning av bronkdilaterare tyder på en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omprövning av behandlingen. Plötslig eller progressiv försämring av symtom är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk utvärdering.

### Kardiovaskulära effekter

På grund av den långverkande beta2-agonisten och den långverkande muskarinantagonisten ska Trydonis användas med försiktighet till patienter med hjärtarytmier, särskilt atrioventrikulärt block av tredje graden och takyarytmier (accelererade och/eller oregelbundna hjärtslag, inklusive förmaksflimmer), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, svår hjärtsjukdom (särskilt akut hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt), ocklusiva vaskulära sjukdomar (särskilt arterioskleros), arteriell hypertoni och aneurysm. Försiktighet bör även iaktas vid behandling av patienter med känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder för män eller > 470 millisekunder för kvinnor), antingen medfödd eller inducerad av läkemedel. Patienter diagnostiserade med de beskrivna kardiovaskulära tillstånden uteslöts från kliniska studier med Trydonis.

Om anestesi med halogenerade anestesimedel planeras ska det säkerställas att Trydonis inte administreras under minst 12 timmar före start av anestesi, eftersom risk för hjärtarytmier föreligger.

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

### Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalationssteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalationssteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsindex (BMI) och allvarlig KOL.

### Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan förekomma med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser ordinerade under längre perioder. Den dagliga dosen av Trydonis motsvarar en medelstor dos inhalationssteroid; det är dessutom mycket mindre troligt att dessa effekter uppstår än med orala kortikosteroider. Följande systemiska effekter kan uppstå: Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning, minskad bentäthet och, mer sällsynt, olika psykologiska eller beteendemässiga reaktioner, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Därför är det viktigt att patienten kontrolleras regelbundet.

Trydonis bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, och till patienter med svamp- och virusinfektioner i luftvägarna.

## Hypokalemi

Behandling med beta2-agonist kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi, som riskerar att leda till negativa kardiovaskulära effekter. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår sjukdom eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan även förstärkas vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas även när flera kortverkande bronkdilaterare används. Det rekommenderas att kaliumnivåer i serum kontrolleras i sådana situationer.

## Hyperglykemi

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför ska blodglukosnivån kontrolleras enligt fastställda riktlinjer för patienter med diabetes.

## Antikolinerg effekt

Glykopyrronium bör användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller urinretention. Patienten ska informeras om tecken och symtom på akut trångvinkelglaukom och ska uppmanas att avbryta användningen av Trydonis och kontakta läkare omedelbart om något av dessa tecken eller symtom utvecklas.

Dessutom rekommenderas inte långvarig samtidig administrering med andra antikolinerga läkemedel på grund av den antikolinerga effekten av glykopyrronium (se avsnitt 4.5).

## Patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med dialyskrävande terminal njursvikt, särskilt associerad med betydande viktminskning, ska Trydonis endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

## Patienter med svårt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska Trydonis endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

## Förebyggande av orofaryngeala infektioner

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion bör patienter uppmanas att skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja det eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen.

## Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

## Etanolinnehåll

Detta läkemedel innehåller 8,856 mg etanol per spraydos, vilket motsvarar 17,712 mg per dos bestående av två spraydoser. Det finns en teoretisk risk för interaktion särskilt hos känsliga patienter som tar disulfiram eller metronidazol.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Farmakokinetiska interaktioner

Eftersom glykopyrronium huvudsakligen elimineras via njurarna kan interaktion potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer (se avsnitt 5.2). Effekten av hämning av organisk katjontransport (med cimetidin som probhämmare av transportproteinerna OCT2 och MATE1) i njurarna på dispositionen av inhalerat glykopyrronium ledde till en begränsad ökning med 16 % av total systemisk exponering ( $AUC_{0-t}$ ) och en liten minskning av njurclearance med 20 % vid samtidig administrering av cimetidin.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risker för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

### Farmakodynamiska interaktioner

#### Relaterade till formoterol

Icke-kardioselektiva betablockerare (inklusive ögondroppar) ska undvikas hos patienter som tar inhalerat formoterol. Om de administreras av tvingande skäl kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när andra beta-adrenerga läkemedel föreskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoxidas-hämmare, tricykliska antidepressiva medel och fenotiaziner kan förlänga QT-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra hjärttoleransen för beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive medel med likartade egenskaper som t.ex. furazolidon och prokarbazin, kan ge upphov till hypertensiva reaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig hypokalemisk effekt av beta2-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

#### Relaterade till glykopyrronium

Långvarig samtidig administrering av Trydonis och andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns ingen erfarenhet av eller bevis på säkerhetsproblem vid användning av drivgasen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amning. Studier av effekten av HFA134a på reproduktionsfunktionen och den embryofetala utvecklingen hos djur visade dock inga kliniskt relevanta biverkningar.

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Trydonis i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att glukokortikoider orsakar effekter i den tidiga gestationsfasen, medan beta2-sympatomimetika som

formoterol har tokolytiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Trydonis under graviditet och förlossning.

Trydonis bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten uppväger den möjliga risken för fostret. Spädbarn och nyfödda som fötts av kvinnor som får avsevärda doser ska observeras för tecken på binjuresuppression.

### Amning

Det finns inga relevanta kliniska data om användning av Trydonis under amning.

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Det är rimligt att anta att beklometasondipropionat och dess metaboliter också utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol eller glykopyrronium (inklusive metaboliter) utsöndras i bröstmjolk men de har detekterats i mjölk från digivande djur. Antikolinergika som glykopyrronium skulle kunna undertrycka mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trydonis efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Trydonis med avseende på säkerhet för fertilitet. Djurstudier har visat försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Trydonis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter med KOL eller astma är: dysfoni (0,3 % respektive 1,5 %) och oral candidainfektion (0,8 % respektive 0,3 %), som vanligtvis förknippas med inhalationssteroider, muskelspasmer (0,4 % respektive 0,2 %), som härrör från den långverkande beta2-agonistkomponenten samt muntorrhet (0,4 % respektive 0,5 %), som är en typisk antikolinerg effekt.

Astmapatienter tenderar att främst drabbas av biverkningar under de första 3 månaderna efter behandlingsstart och mindre ofta efter en längre tids användning (efter 6 månaders behandling).

### Biverkningar i tabellform

Biverkningar associerade med beklometasondipropionat/formoterol/glykopyrronium som uppstått under kliniska studier och efter marknadsföring, såväl som biverkningar som anges för de enskilda marknadsförda komponenterna, anges nedan enligt organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngit, oral candidainfektion, urinvägsinfektion <sup>1</sup> , nasofaryngit <sup>1</sup>	Vanliga
	Influensa <sup>1</sup> , oral svampinfektion, orofaryngeal candidainfektion, esofageal candidainfektion <sup>1</sup> , fungal (oro)faryngit, sinuit <sup>1</sup> , rinit <sup>1</sup> , gastroenterit <sup>1</sup> , vulvovaginal candidainfektion <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Infektion i nedre andningsvägar (svamp)	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Trombocytopeni <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Överkänslighetsreaktioner inklusive erytem, ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	Sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
	Minskad aptit	Sällsynta
Psykiska störningar	Rastlöshet <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet <sup>1</sup> , sömnstörningar <sup>1</sup> , oro, depression <sup>1</sup> , aggression <sup>1</sup> , beteendeförändringar (huvudsakligen hos barn) <sup>1</sup>	Ingen känd frekvens
	Sömlöshet	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Tremor, yrsel, dysgeusi <sup>1</sup> , hypoestesi <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Hypersomni	Sällsynta
Ögon	Dimsyn <sup>1</sup> (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Glaukom <sup>1</sup> , katarakt <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Öron och balansorgan	Otosalpingit <sup>1</sup>	Mindre vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi, takarytmi <sup>1</sup> , hjärtklappningar	Mindre vanliga
	Angina pectoris (stabil <sup>1</sup> och instabil), extrasystolier (ventrikulära <sup>1</sup> och supraventrikulära), nodal rytm, sinusbradykardi	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi <sup>1</sup> , rodnande <sup>1</sup> , hypertoni	Mindre vanliga
	Extravasering	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Vanliga
	Status asthmaticus <sup>1</sup> , hosta, produktiv hosta <sup>1</sup> , halsirritation, näsblod <sup>1</sup> , faryngealt erytem	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm <sup>1</sup> , exacerbation av astma, orofaryngeal smärta, faryngeal inflammation, torr hals	Sällsynta
	Dyspné <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré <sup>1</sup> , muntorrhet, dysfagi <sup>1</sup> , illamående, dyspepsi <sup>1</sup> , brännande känsla i läpparna <sup>1</sup> , karies <sup>1</sup> , (aftös) stomatit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag <sup>1</sup> , urtikaria, pruritus, hyperhidros <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Angioödem <sup>1</sup>	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet <sup>1</sup> , muskuloskeletal bröstsmärta <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Tillväxthämning <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Dysuri, urinretention, nefrit <sup>1</sup>	Sällsynta

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Asteni	Sällsynta
	Perifert ödem <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Undersökningar	Ökad nivå av C-reaktivt protein <sup>1</sup> , ökad nivå av trombocyter <sup>1</sup> , ökad nivå av fria fettsyror <sup>1</sup> , ökad nivå av insulin i blodet <sup>1</sup> och ökad nivå av ketonkroppar i blodet <sup>1</sup> , minskning av kortisolnivån <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning <sup>1</sup> , blodtryckssänkning <sup>1</sup>	Sällsynta
	Minskad bentäthet <sup>1</sup>	Mycket sällsynta

<sup>1</sup> Biverkningar rapporterade i produktresumén för åtminstone en av de enskilda komponenterna, men som inte observerats som biverkning under den kliniska utvecklingen av Trydonis.

Bland de observerade biverkningarna förknippas följande biverkningar vanligtvis med:

#### Beklometasondipropionat

Pneumoni, orala svampinfektioner, svampinfektion i nedre andningsvägar, dysfoni, halsirritation, hyperglykemi, psykiska störningar och minskad kortisolnivå, dimsyn.

#### Formoterol

Hypokalemi, hyperglykemi, tremor, hjärtklappningar, muskelspasmer, förlängt QT-intervall på EKG, höjt blodtryck, sänkt blodtryck, förmaksflimmer, takykardi, takyarytmi, kärlkramp (stabil och instabil), ventrikulära extraslag och nodal rytm.

#### Glykopyrronium

Glaukom, förmaksflimmer, takykardi, hjärtklappningar, muntorrhet, karies, dysuri, urinretention, urinvägsinfektion.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Överdoser av Trydonis kan ge upphov till tecken och symtom som beror på de enskilda komponenternas farmakologiska effekt, inklusive de som observeras vid överdosering av andra beta2-agonister eller antikolinerga medel, och överensstämmer med de kända effekterna av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4). Om överdosering inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider. ATC-kod: R03AL09.

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Trydonis innehåller beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium (BDP/FF/G) i en lösning som ger en aerosol med extrafina partiklar med en genomsnittlig massmedian av aerodynamisk diameter (MMAD) på cirka 1,1 mikrometer och samdeposition av de tre

komponenterna. Aerosolpartiklarna i Trydonis är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar. För beklometasondipropionat resulterar detta i en kraftfullare effekt än formuleringar som ger icke-extrafina partiklar (100 mikrogram extrafint beklometasondipropionat i Trydonis motsvarar 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering).

### Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna vilket resulterar i minskade symtom med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider. Glukokortikoider används i stor utsträckning för att hämma inflammation vid kroniska inflammatoriska luftvägssjukdomar. Deras verkan medieras genom bindning av glukokortikoidreceptorer i cytoplasman vilket resulterar i ökad transkription av gener som kodar för antiinflammatoriska protein.

### Formoterol

Formoterol är en selektiv beta2-adrenerg agonist som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en duration på 12 timmar efter en enkeldos.

### Glykopyrronium

Glykopyrronium är en långverkande antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer (antikolinergikum) som används för inhalation som bronkdilaterande behandling. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronsammandragande effekt på glattmuskelceller, och vidgar därmed luftvägarna. Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer som visats ha en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för KOL genomfördes med BDP/FF/G 87/5/9 och inkluderade två 52-veckors studier med aktiv kontroll. Studien TRILOGY jämförde BDP/FF/G med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram med två inhalationer två gånger dagligen (1 368 randomiserade patienter). Studien TRINITY jämförde BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen. Dessutom jämfördes effekterna med en trippelkombination extempore med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram (motsvarande en avgiven dos på 84,6/5,0 mikrogram) med två inhalationer två gånger dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (2 691 randomiserade patienter). Båda studierna utfördes på patienter med klinisk diagnos på KOL med svår till mycket svår luftflödesbegränsning (FEV<sub>1</sub> mindre än 50 % förväntat) med symtom bedömda som motsvarande minst 10 poäng i KOL-testet COPD Assessment Test (CAT) och med minst en KOL-exacerbation under föregående år. Cirka 20 % av patienterna i de två studierna använde andningsbehållaren AeroChamber Plus.

Dessutom utfördes två fas IIIb-studier för att stödja klinisk effekt och säkerhet för BDP/FF/G. TRISTAR var en 26-veckors öppen studie med aktiv kontroll, i vilken BDP/FF/G jämfördes med en fast extemporekombination av flutikason och vilanterol 92/22 mikrogram inhalationspulver, en inhalation en gång dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 157 randomiserade patienter). TRIBUTE var en 52-veckors studie med aktiv kontroll i vilken BDP/FF/G jämfördes med en fast kombination av indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 532 randomiserade patienter). Båda studierna utfördes i en liknande population KOL-patienter som i TRILOGY- och TRINITY-studierna.

### *Minskning av KOL-exacerbationer*

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 23 % (frekvens: 0,41 jämfört med 0,53 händelser per patient/år,  $p = 0,005$ ). Jämfört med tiotropium minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 20 % (frekvens: 0,46 jämfört med 0,57 händelser per patient/år,  $p = 0,003$ ). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrtronium så minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 15 % (frekvens 0,50 jämfört med 0,59 händelser per patient/år,  $p = 0,043$ ). Jämfört med tiotropium minskade BDP/FF/G även frekvensen av svåra exacerbationer (dvs. exklusive måttliga exacerbationer) med 32 % (frekvens: 0,067 jämfört med 0,098 händelser per patient/år,  $p = 0,017$ ). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G med trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (frekvens av måttliga/svåra exacerbationer: 0,46 jämfört med 0,45 händelser per patient/år).

Dessutom förlängde BDP/FF/G signifikant tiden till första exacerbation (riskkvot 0,80 respektive 0,84,  $p = 0,020$  respektive 0,015) jämfört med både en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol och med tiotropium, men inga skillnader mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore med beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (riskkvot 1,06).

### *Effekter på lungfunktion*

#### FEV<sub>1</sub> före dos

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV<sub>1</sub> före dos med 81 ml efter 26 veckors behandling och med 63 ml efter 52 veckors behandling. Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G FEV<sub>1</sub> före dos med 51 ml efter 26 veckors behandling och med 61 ml efter 52 veckors behandling. Dessa förbättringar var statistiskt signifikanta ( $p < 0,001$ ). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrtronium så förbättrade BDP/FF/G genomsnittlig FEV<sub>1</sub> före dos under den 52 veckor långa behandlingsperioden med 22 ml ( $p = 0,018$ ). Liknande förbättring även om denna inte statistiskt signifikant observerades vecka 26 och 52. Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (skillnad på 3 ml i FEV<sub>1</sub> före dos efter 52 veckors behandling).

#### FEV<sub>1</sub> 2 timmar efter dos

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV<sub>1</sub> 2 timmar efter dos med 117 ml efter 26 veckors behandling och med 103 ml efter 52 veckors behandling ( $p < 0,001$ ). Detta effektmått mättes endast i studien TRILOGY.

#### Inspiratorisk kapacitet (IC)

Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G IC signifikant med 39 ml ( $p = 0,025$ ) och 60 ml ( $p = 0,001$ ) efter 26 respektive 52 veckors behandling. Likartade effekter påvisades vid jämförelse mellan Trydonis och trippelkombinationen extempore. Detta effektmått mättes endast i studien TRINITY.

### *Symtomatiska resultat*

BDP/FF/G förbättrade dyspné (mätt med TDI [Transitional Dyspnoea Index] – TDI – fokal poäng) signifikant efter 26 veckors behandling jämfört med baslinjen (med 1,71 enheter,  $p < 0,001$ ) men den justerade genomsnittliga skillnaden jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol var inte statistiskt signifikant (0,21 enheter,  $p = 0,160$ ). En responderanalys visade att en signifikant större procentandel patienter upplevde en kliniskt signifikant förbättring (fokal poäng högre än eller lika med 1) efter 26 veckors behandling med BDP/FF/G än med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol (57,4 % jämfört med 51,8 %,  $p = 0,027$ ). TDI mättes endast i studien TRILOGY.

BDP/FF/G var även statistiskt signifikant överlägset en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol, tiotropium och en fast kombination av indakaterol och glykopyrtronium beträffande förbättring av livskvalitet (mätt med Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ – total poäng). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av

flutikason och vilanterol i fast kombination plus tiotropium. En responderanalys visade att en signifikant större procentandel patienter upplevde en kliniskt signifikant förbättring (minskning jämfört med baslinjen på mer än eller lika med 4) efter 26 och 52 veckors behandling med BDP/FF/G än med beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination och med tiotropium.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trydonis för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Trydonis –fast kombination

Den systemiska exponeringen för beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium har undersökts i en farmakokinetisk studie med friska personer. Studien jämförde data som erhöles efter behandling med en enkeldos Trydonis (fyra inhalation på 100/6/25 mikrogram, en icke-marknadsförd formulering med två gånger den godkända styrkan av glykopyrronium) eller en enkeldos av extemporekombinationen av beklometasondipropionat/formoterol (fyra inhalationer på 100/6 mikrogram) plus glykopyrronium (fyra inhalationer på 25 mikrogram). Maximal plasmakoncentration och systemisk exponering av den huvudsakliga aktiva metaboliten av beklometasondipropionat (beklometason-17-monopropionat) och formoterol var likartade efter administrering av den fasta kombinationen eller extemporekombinationen. För glykopyrronium var den maximala plasmakoncentrationen likartad efter administrering av den fasta kombinationen eller extemporekombinationen, medan den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av Trydonis än med extemporekombinationen. Denna studie undersökte även den möjliga farmakokinetiska interaktionen mellan de aktiva substanserna i Trydonis genom att jämföra farmakokinetiska data som erhöles efter en enkeldos av extemporekombinationen eller efter en enkeldos av de enskilda komponenterna beklometasondipropionat/formoterol eller glykopyrronium. Det fanns ingen entydig evidens för någon farmakokinetisk interaktion men extemporekombinationen uppvisade nivåer av formoterol och glykopyrronium som var tillfälligt något högre omedelbart efter dosering jämfört med de enskilda komponenterna. Det ska noteras att den enskilda komponenten glykopyrronium, formulerad som dosreglerad sprayinhalator, som användes i de farmakokinetiska studierna inte är tillgänglig på marknaden.

Dosproportionaliteten hos systemisk exponering och lungexponering för beklometasondipropionat har undersökts i en farmakokinetikstudie utförd på friska försökspersoner. Studiedeltagarna fick icke marknadsförda formuleringar av BDP/FF/G som innehöll dubbelt så mycket glykopyrronium som den godkända styrkan (gavs som uppmätt dos). Studien jämförde data som inhämtats efter behandling med en dos (4 inhalationer) BDP/FF/G 200/6/25 mikrogram eller en dos (4 inhalationer) BDP/FF/G 100/6/25 mikrogram (båda är icke marknadsförda formuleringar som innehåller dubbelt så mycket glykopyrronium som den godkända styrkan). Behandling med BDP/FF/G 200/6/25 mikrogram ledde till dubbelt så hög systemisk exponering och lungexponering för beklometasondipropionat och för dess primära aktiva metabolit (beklometason-17-monopropionat) som vid behandling med BDP/FF/G 100/6/25 mikrogram, vilket överensstämmer med de två formuleringarnas olika styrkor. Den systemiska exponeringen och lungexponeringen för glykopyrronium och formoterol var likartad efter de två behandlingarna; dock observerades en stor variabilitet för  $C_{max}$  för glykopyrroniumbromid.

En jämförelse tvärs över studierna visade att farmakokinetiken för beklometason-17-monopropionat, formoterol och glykopyrronium är likartad hos KOL-patienter och hos friska personer.

### Effekt av en andningsbehållare

Hos patienter med KOL ökade användning av Trydonis med andningsbehållaren AeroChamber Plus lungtillförseln av beklometason-17-monopropionat, formoterol och glykopyrronium (maximal plasmakoncentration ökade med 15 %, 58 % respektive 60 %). Den totala systemiska exponeringen (mätt med  $AUC_{0-t}$ ) minskade något för beklometason-17-monopropionat (med 37 %) och formoterol (med 24 %), medan den ökade för glykopyrronium (med 45 %). Se även avsnitt 4.2.

### Effekt av nedsatt njurfunktion

Systemisk exponering ( $AUC_{0-t}$ ) för beklometasondipropionat, för dess metabolit beklometason-17-monopropionat och för formoterol påverkades inte av lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion. För glykopyrrolonium fanns ingen påverkan hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. En ökning av total systemisk exponering på upp till 2,5 gånger observerades emellertid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet lägre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som en konsekvens av en signifikant minskning av den mängd som utsöndras i urin (en minskning med cirka 90 % av renalt clearance av glykopyrrolonium). Simuleringar som utfördes med en farmakokinetisk modell visade att även när kovariater hade extrema värden (kroppsvikt mindre än 40 kg och samtidig glomerulär filtrationshastighet lägre än 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) låg exponeringen för de aktiva substanserna i Trydonis kvar inom ett intervall på cirka 2,5 gånger jämfört med exponeringen hos en typisk patient med kovariater med medianvärden.

### Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en prodrug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esteraszymer till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med prodrugen beklometasondipropionat.

### Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna. Före absorption sker en omfattande omvandling till beklometason-17-monopropionat via esteraszymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och via gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är försumbar. För systemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar emellertid i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit. Den systemiska exponeringen ökar ungefär linjärt med ökande inhalerad dos. Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är cirka 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat. Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av högt plasmaclearance (150 respektive 120 l/timme) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Plasmaproteinbindningen är medelhög.

### Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces till största delen som polära metaboliter. Utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter via njurarna är försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 timmar respektive 2,7 timmar för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esteraszymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

### Formoterol

#### Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen av en inhalerad dos som sväljs efter administrering med en dosinhalator kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad aktiv substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som förelåg vid terapeutiska doser. Halveringstiden i eliminationsfasen

efter oral administrering är 2-3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 mikrogram formoterol.

#### Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen involverar direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyrakonjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen involverar O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 deltar i O-demetyleringen av formoterol. Metabolismen förefaller främst ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

#### Eliminering

Kumulativ utsöndring av formoterol via njurarna efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade cirka 40 % respektive 60 % av oförändrad aktiv substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det fanns inga belägg för någon relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40-80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen som oförändrad aktiv substans i urin. Upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid. Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### Glykopyrronium

##### Absorption och distribution

Glykopyrronium har en kvartenär ammoniumstruktur som begränsar dess passage över biologiska membran och ger en långsam, varierande och ofullständig absorption i magtarmkanalen. Efter inhalation av glykopyrronium var biotillgängligheten i lungorna 10,5 % (med förtäring av aktivt kol) medan den absoluta biotillgängligheten var 12,8 % (utan förtäring av aktivt kol) vilket bekräftar den begränsade absorptionen i magtarmkanalen och indikerar att den systemiska exponeringen av glykopyrronium från absorption i lungorna är över 80 %. Efter upprepad inhalation av doser två gånger dagligen i intervallet 12,5 till 50 mikrogram med dosreglerad sprayinhalator hos KOL-patienter visade glykopyrronium linjär farmakokinetik med liten systemisk ackumulering vid steady state (medianackumuleringskvot 2,2-2,5).

Den skenbara distributionsvolymen ( $V_z$ ) av inhalerat glykopyrronium var högre jämfört med intravenös infusion (6-420 l jämfört med 323 l) vilket återspeglar den långsammare elimineringen efter inhalation.

##### Metabolism

Det metabola mönstret för glykopyrronium *in vitro* (levermikrosomer och hepatocyter i människor, hundar, råttor, möss och kaniner) var likartat mellan arter och den huvudsakliga metabola reaktionen var hydroxyleringen på fenyl- eller cyklopentyllingarna. CYP2D6 befanns vara det enda enzym som ansvarar för metabolism av glykopyrronium.

##### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för glykopyrronium hos friska personer var cirka 6 timmar efter intravenös injektion, medan den varierade från 5 till 12 timmar vid steady state efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enstaka intravenös injektion av glykopyrronium utsöndrades 40 % av dosen i urin inom 24 timmar. Hos KOL-patienter som fick upprepad administrering av inhalerat

glykopyrtronium två gånger dagligen varierade den fraktion av dosen som utsöndrades i urin från 13,0 % till 14,5 % vid steady state. Genomsnittligt renalt clearance var likartat för alla testade doser och efter enstaka och upprepad inhalation (intervall 281-396 ml/min).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Säkerhetsfarmakologi

I en telemetrisk inhalationsstudie på hundar var hjärt-kärlsystemet ett viktigt målorgan för akuta effekter av Trydonis (ökad hjärtfrekvens, blodtrycksfall, EKG-förändringar vid höga doser). Effekterna är sannolikt relaterade till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrtroniums antimuskarina aktivitet. Det fanns inga belägg extra additiva effekter med trippelkombinationen i jämförelse med de enskilda komponenterna.

#### Allmäntoxicitet

I inhalationsstudier avseende allmäntoxicitet med Trydonis på råttor och hundar och som varade i upp till 13 veckor var de huvudsakliga förändringarna som observerades relaterade till effekter på immunsystemet (förmodligen på grund av systemiska kortikosteroideffekter av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat) och på hjärt-kärlsystemet (förmodligen relaterat till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrtroniums antimuskarina aktivitet). Den toxikologiska profilen för trippelkombinationen återspeglar den för de enskilda komponenterna utan en åtföljande ökning i toxicitet och utan oväntade fynd.

#### Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Beklometasondipropionat/beklometason-17-monopropionat ansågs vara ansvarigt för reproduktionstoxikologiska effekter i råttor, t.ex. minskad dräktighetsfrekvens, minskat fertilitetsindex, tidiga embryoutvecklingsparametrar (implantationsförlust), fördröjning av benbildning och ökad förekomst av visceral missbildningar, medan tokolytiska och antimuskarina effekter, från formoterols beta2-agonistiska aktivitet och glukopyrtroniums antimuskarina aktivitet, påverkade dräktiga råttor i den senare gestationsfasen och/eller den tidiga digivningsfasen vilket ledde till förlust av ungar.

#### Gentoxicitet

Gentoxicitet för Trydonis har inte utvärderats. I konventionella testsystem sågs dock ingen gentoxisk aktivitet hos de enskilda komponenterna.

#### Karcinogenicitet

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med Trydonis. I en 104-veckors inhalationsstudie på råttor och en 26-veckors oral studie på transgena Tg-rasH2-möss sågs dock ingen karcinogen potential och publicerad data från långtidsstudier genomförda med beklometasondipropionat och formeterolfumarat på råttor tyder inte på en kliniskt relevant karcinogen potential.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol  
Saltsyra  
Norfluran (drivgas)



## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

### Tryckbehållare med 60 spraydoser

21 månader.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i 2 månader vid 25 °C.  
Läkemedlet kan förvaras i högst 2 månader vid temperaturer upp till 25 °C efter utlämnande.

### Tryckbehållare med 120 (från enpack eller flerpäck) och 180 spraydoser

22 månader.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i 4 månader vid 25 °C.  
Läkemedlet kan förvaras i högst 4 månader vid temperaturer upp till 25°C efter utlämnande.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Får ej frysas.  
Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.  
Punktera inte tryckbehållaren.

### Före utlämnande

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckbehållare (aluminium) med en doseringsventil. Tryckbehållaren är placerad i en inhalator av polypropen med ett munstycke och en dosräknare (60 eller 120 spraydoser per tryckbehållare) eller dosindikator (180 spraydoser per tryckbehållare) och munstycket är försett med ett skyddslock av polypropen.

Förpackningsstorlekar:

Förpackning med 1 behållare med antingen 60, 120 eller 180 spraydoser.

Flerpack som innehåller 240 spraydoser (2 behållare med 120 spraydoser vardera).

Flerpack som innehåller 360 spraydoser (3 behållare med 120 spraydoser vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### För apotekspersonal:

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 april 2018  
Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trydonis 88 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationspulver.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 88 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) och 9 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

### Hjälpämne med känd effekt

Varje inhalation innehåller 9,9 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver

Vitt eller nästan vitt pulver i en vit inhalator (NEXThaler).

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte uppnår adekvat kontroll med en kombination av inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist eller en kombination av en långverkande beta2-agonist och långverkande muskarin-antagonist (för effekt på symtom- och exacerbationskontroll se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är två inhalationer två gånger dagligen.  
Maximal dos är två inhalationer två gånger dagligen.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (65 år och äldre).

##### Nedsatt njurfunktion

Trydonis kan användas vid den rekommenderade dosen till patienter med lindrigt (glomerulär filtrationshastighet [GFR]  $\geq 50$  till  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) till måttligt (GFR  $\geq 30$  till  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nedsatt njurfunktion. Användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller dialyskrävande terminal njursvikt (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),

särskilt associerad med avsevärd viktninskning, ska endast övervägas om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Det finns inga relevanta uppgifter om användning av Trydonis för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassad som Child-Pugh klass C) och läkemedlet bör användas med försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Trydonis för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

#### Administreringssätt

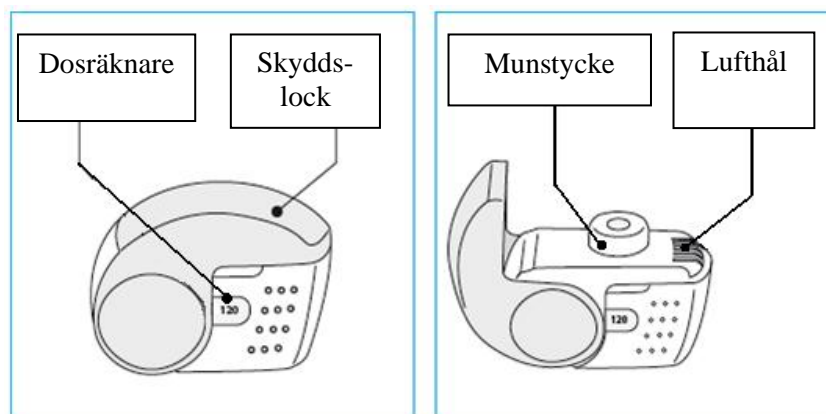
Användning för inhalation.

Inhalatorn är en andningsdriven inhalator. För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn används, och även regelbundet kontrollera att patienten inhalerar på rätt sätt (se ”Bruksanvisning” nedan).

Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i den.

Patienten ska skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja eller borsta tänderna efter varje inhalering (se även avsnitt 4.4).

#### Bruksanvisning



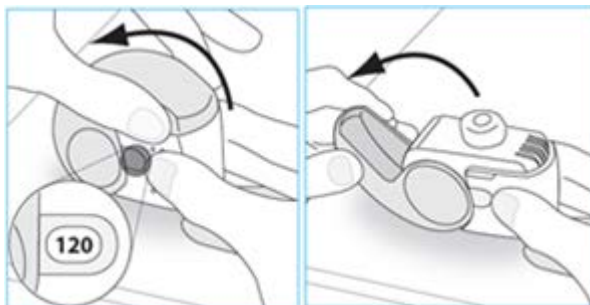
#### *Informera patienten vid användning av en ny inhalator*

- Om skyddspåsen inte är förseglad eller är skadad eller om inhalatorn visar tecken på skada eller är trasig ska patienten lämna tillbaka den till den apotekspersonal som tillhandahöll den och byta ut den till en ny.
- Patienterna ska anteckna datumet då skyddspåsen öppnades på etiketten på kartongen.
- Dosräknaren måste visa ”120”. Om siffran är lägre än ”120” måste patienten lämna tillbaka inhalatorn till den apotekspersonal som tillhandahöll den och byta ut den till en ny.

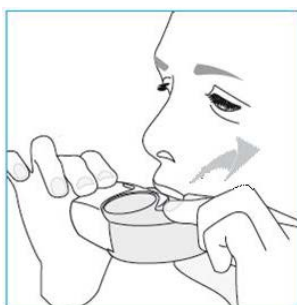
### *Så här används inhalatorn*

Patienten ska stå eller sitta upprätt när de inhalerar från inhalatorn. Nedanstående steg ska följas.

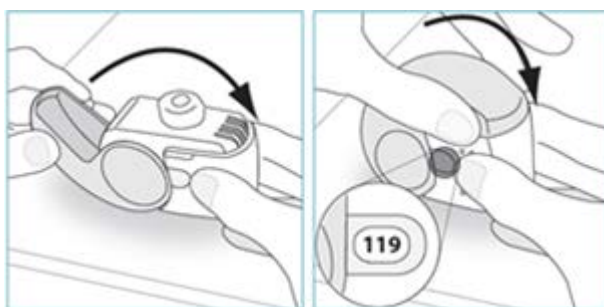
1. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt, kontrollera antalet doser (en siffra mellan "1" och "120" visar att det finns doser kvar) och öppna skyddslocket helt.



2. Patienten ska andas ut långsamt och så djupt som känns bra för att tömma lungorna.
3. Patienten ska sluta läpparna runt munstycket, utan att täcka för lufthålet eller inhalera i lufthålet.
4. Patienten ska andas in kraftigt och djupt genom munnen. Han/hon kan känna en smak eller höra eller känna ett klick när dosen tas.



5. Patienten ska sedan ta ut inhalatorn ur munnen, hålla andan så länge som känns bra (5-10 sekunder) och sedan andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut i inhalatorn.
6. Efter användning ska patienten vända tillbaka inhalatorn till upprätt läge, stänga skyddslocket helt och kontrollera dosräknaren för att säkerställa att den har räknat ner med en dos.



7. Om ytterligare en dos ska tas, ska patienten upprepa steg 1-6.

OBS! Antalet inhalationer som visas i fönstret på höljet räknar inte ner när skyddslocket stängs om patienten inte har inhalerat genom inhalatorn. Patienten ska uppmanas att endast öppna inhalatorns skyddslock när det behövs. Om patienten har öppnat inhalatorn men inte inhalerat och skyddslocket stängs går dosen tillbaka till pulverbehållaren i inhalatorn och nästa dos kan inhaleras säkert.

### *Rengöring*

Regelbunden rengöring av inhalatorn är vanligtvis inte nödvändigt. Patienten kan rengöra inhalatorn efter användning med en torr trasa eller pappershandduk, men inte med vatten eller andra vätskor.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Ej för akut användning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm eller en akut exacerbation av sjukdom (dvs. vidbehovsbehandling).

#### Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering. Om tecken på allergiska reaktioner uppstår, särskilt angioödem (inklusive andningssvårigheter eller sväljsvårigheter, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen sättas ut omedelbart och alternativ behandling sättas in.

#### Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan förekomma med omedelbar ökning av väsande andning och andnöd efter dosering. Den ska behandlas omedelbart med en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare (vidbehovsläkemedel). Behandlingen ska sättas ut omedelbart, patienten utvärderas och alternativ behandling sättas in vid behov.

#### Försämrad sjukdom

Rekommendationen är att behandling inte bör avbrytas abrupt. Om behandlingen inte har någon effekt ska patienten fortsätta behandlingen men uppsöka läkare. Ökad vidbehovsanvändning av bronkdilaterare tyder på en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omprövning av behandlingen. Plötslig eller progressiv försämring av symtomen är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk utvärdering.

#### Kardiovaskulära effekter

På grund av den långverkande beta2-agonisten och den långverkande muskarinantagonisten ska Trydonis användas med försiktighet till patienter med hjärtarytmier, särskilt atrioventrikulärt block av tredje graden och takyarytmier (accelererade och/eller oregelbundna hjärtslag, inklusive förmaksflimmer), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, svår hjärtsjukdom (särskilt akut hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt), ocklusiva vaskulära sjukdomar (särskilt arterioskleros), arteriell hypertoni och aneurysm.

Försiktighet bör även iaktas vid behandling av patienter med känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder för män eller > 470 millisekunder för kvinnor), antingen medfödd eller inducerad av läkemedel. Patienter diagnostiserade med de beskrivna kardiovaskulära tillstånden uteslöts från kliniska studier med Trydonis.

Om anestesi med halogenerade anestesimedel planeras ska det säkerställas att Trydonis inte administreras under minst 12 timmar före start av anestesi, eftersom risk för hjärtarytmier föreligger.

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

#### Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalationssteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalationssteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

### Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan förekomma med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser ordinerade under längre perioder. Den dagliga dosen av Trydonis motsvarar en medelstor dos inhalationssteroid; det är dessutom mycket mindre troligt att dessa effekter uppstår än med orala kortikosteroider. Följande systemiska effekter kan uppstå: Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning, minskad bentäthet och, mer sällsynt, olika psykologiska eller beteendemässiga reaktioner, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Därför är det viktigt att patienten kontrolleras regelbundet.

Trydonis bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos och till patienter med svamp- och virusinfektioner i luftvägarna.

### Hypokalemi

Behandling med beta2-agonist kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi, som riskerar att leda till negativa kardiovaskulära effekter. Särskild försiktighet rekommenderas för patienter med svår sjukdom eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan även förstärkas vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas även när flera kortverkande bronkdilaterare används. Det rekommenderas att kaliumnivåer i serum kontrolleras i sådana situationer.

### Hyperglykemi

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför ska blodglukosnivån kontrolleras enligt fastställda riktlinjer för patienter med diabetes.

### Antikolinerg effekt

Glykopyrronium bör användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller urinretention. Patienten ska informeras om tecken och symtom på akut trångvinkelglaukom och ska uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta läkare omedelbart om något av dessa tecken eller symtom utvecklas.

Dessutom rekommenderas inte långvarig samtidig administrering med andra antikolinerga läkemedel på grund av den antikolinerga effekten av glykopyrronium (se avsnitt 4.5).

### Patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med dialyskrävande terminal njursvikt, särskilt associerad med betydande viktminskning, ska Trydonis endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

### Patienter med svårt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska Trydonis endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

### Förebyggande av orofaryngeala infektioner

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion bör patienter uppmanas att skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja det eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen.

### Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

### Laktosinnehåll

Detta läkemedel innehåller laktos.

Laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetiska interaktioner

Eftersom glykopyrronium huvudsakligen elimineras via njurarna kan läkemedelsinteraktion potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer (se avsnitt 5.2). Effekten av hämning av organisk katjontransport (med cimetidin som probhämmare av transportproteinerna OCT2 och MATE1) i njurarna på dispositionen av inhalerat glykopyrronium ledde till en begränsad ökning med 16 % av total systemisk exponering ( $AUC_{0-t}$ ) och en liten minskning av njurclearance med 20 % vid samtidig administrering av cimetidin.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

### Farmakodynamiska interaktioner

#### Relaterade till formoterol

Icke-kardioselektiva betablockerare (inklusive ögondroppar) ska undvikas hos patienter som tar inhalerat formoterol. Om de administreras av starka medicinska skäl kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när andra beta-adrenerga läkemedel föreskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoxidashämmare, tricykliska antidepressiva medel och fenotiaziner kan förlänga QT-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra hjärttoleransen för beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive medel med likartade egenskaper som t.ex. furazolidon och prokarbazin, kan ge upphov till hypertensiva reaktioner.



Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig hypokalemisk effekt av beta2-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

#### Relaterade till glykopyrrolonium

Långvarig samtidig administrering av Trydonis och andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Trydonis i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att glukokortikoider orsakar effekter i den tidiga gestationsfasen, medan beta2-sympatomimetika som formoterol har tokolytiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Trydonis under graviditet och förlossning.

Trydonis bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten uppväger den möjliga risken för fostret. Spädbarn och nyfödda som fötts av kvinnor som får avsevärda doser ska observeras för tecken på binjuresuppression.

#### Amning

Det finns inga relevanta kliniska data om användning av Trydonis under amning.

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Det är rimligt att anta att beklometasondipropionat och dess metaboliter också utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol eller glykopyrrolonium (inklusive metaboliter) utsöndras i bröstmjolk men de har detekterats i mjölk från digivande djur. Antikolinergika som glykopyrrolonium skulle kunna undertrycka mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trydonis efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Trydonis med avseende på säkerhet för fertilitet. Djurstudier har visat försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Trydonis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofil

I en 4-veckorstudie var säkerhetsprofilen för Trydonis inhalationspulver liknande den som sågs för Trydonis inhalationsspray.

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Trydonis inhalationsspray hos patienter med KOL eller astma är dysfoni (0,3 % respektive 1,5 %) och oral candidainfektion (0,8 % respektive 0,3 %), som vanligtvis förknippas med inhalationssteroider, muskelspasmer (0,4 % respektive 0,2 %), som härrör från den långverkande beta2-agonistkomponenten, samt muntorrhet (0,4 % respektive 0,5 %), som är en typisk antikolinerg effekt. På liknande sätt rapporterades muntorrhet hos 2 patienter (0,6 %) med Trydonis inhalationspulver. Astmapatienter tenderar att främst drabbas av biverkningar under de första 3 månaderna efter behandlingsstart och mindre ofta efter en längre tids användning (efter 6 månaders behandling).

### Biverkningar i tabellform

Biverkningar associerade med beklometasondipropionat/formoterol/glykopyrronium som uppstått under kliniska studier och efter marknadsföring, såväl som biverkningar som anges för de enskilda marknadsförda komponenterna, anges nedan enligt organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngit, oral candidainfektion, urinvägsinfektion <sup>1</sup> , nasofaryngit <sup>1</sup>	Vanliga
	Influensa <sup>1</sup> , oral svampinfektion, orofaryngeal candidainfektion, esofageal candidainfektion, fungal (oro)faryngit, sinuit <sup>1</sup> , rinit <sup>1</sup> , gastroenterit <sup>1</sup> , vulvovaginal candidainfektion <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Infektion i nedre andningsvägar (svamp)	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Trombocytopeni <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Överkänslighetsreaktioner inklusive erytem, ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	Sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
	Minskad aptit	Sällsynta
Psykiska störningar	Rastlöshet <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Psikomotorisk hyperaktivitet <sup>1</sup> , sömnstörningar <sup>1</sup> , oro, depression <sup>1</sup> , aggression <sup>1</sup> , beteendeförändringar (huvudsakligen hos barn) <sup>1</sup>	Ingen känd frekvens
	Sömlöshet	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Tremor, yrsel, dysgeusi <sup>1</sup> , hypoestesi <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Hypersomni	Sällsynta
Ögon	Dimsyn <sup>1</sup> (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Glaukom <sup>1</sup> , katarakt <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Öron och balansorgan	Otosalpingit <sup>1</sup>	Mindre vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi, takyarytmi <sup>1</sup> , hjärtklappningar	Mindre vanliga
	Angina pectoris (stabil <sup>1</sup> och instabil), extrasystolier (ventrikulära <sup>1</sup> och supraventrikulära), nodal rytm, sinusbradykardi	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi <sup>1</sup> , rodnande <sup>1</sup> , hypertoni	Mindre vanliga
	Extravasering	Sällsynta

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Vanliga
	Status asthmaticus <sup>1</sup> , hosta, produktiv hosta <sup>1</sup> , halsirritation, näsblod <sup>1</sup> , faryngealt erytem	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm <sup>1</sup> , exacerbation av astma, orofaryngeal smärta, faryngeal inflammation, torr hals	Sällsynta
	Dyspné <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré <sup>1</sup> , muntorrhet, dysfagi <sup>1</sup> , illamående, dyspepsi <sup>1</sup> , brännande känsla i läpparna <sup>1</sup> , karies <sup>1</sup> , (aftös) stomatit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag <sup>1</sup> , urtikaria, pruritus, hyperhidros <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Angioödem <sup>1</sup>	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet <sup>1</sup> , muskuloskeletal bröstsmärta <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Tillväxthämning <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Dysuri, urinretention, nefrit <sup>1</sup>	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Asteni	Sällsynta
	Perifert ödem <sup>1</sup>	Mycket sällsynta
Undersökningar	Ökad nivå av C-reaktivt protein <sup>1</sup> , ökad nivå av trombocyter <sup>1</sup> , ökad nivå av fria fettsyror <sup>1</sup> , ökad nivå av insulin i blodet <sup>1</sup> och ökad nivå av ketonkroppar i blodet <sup>1</sup> , minskning av kortisolnivån <sup>1</sup>	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning <sup>1</sup> , blodtryckssänkning <sup>1</sup>	Sällsynta
	Minskad bentäthet <sup>1</sup>	Mycket sällsynta

<sup>1</sup> Biverkningar rapporterade i produktresumén för åtminstone en av de enskilda komponenterna, men som inte observerats som biverkning under den kliniska utvecklingen av Trydonis.

Bland de observerade biverkningarna förknippas följande biverkningar vanligtvis med:

#### Beklometasondipropionat

Pneumoni, orala svampinfektioner, svampinfektion i nedre andningsvägar, dysfoni, halsirritation, hyperglykemi, psykiska störningar och minskad kortisolnivå, dimsyn.

#### Formoterol

Hypokalemi, hyperglykemi, tremor, hjärtklappningar, muskelspasmer, förlängt QT-intervall på EKG, höjt blodtryck, sänkt blodtryck, förmaksflimmer, takykardi, takyarytmi, kärlkramp (stabil och instabil), ventrikulära extraslag och nodal rytm.

#### Glykopyrronium

Glaukom, förmaksflimmer, takykardi, hjärtklappningar, muntorrhet, karies, dysuri, urinretention, urinvägsinfektion.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Överdoser av Trydonis kan ge upphov till tecken och symtom som beror på de enskilda komponenternas farmakologiska effekt, inklusive de som observeras vid överdosering av andra beta2-agonister eller antikolinerga medel, och överensstämmer med de kända effekterna av

inhalationssteroider (se avsnitt 4.4). Om överdosering inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider. ATC-kod: R03AL09.

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Trydonis innehåller beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium (BDP/FF/G) i en beredning som ett torrt pulver som ger en extrafin aerosol med extrafina partiklar och samdeposition av de tre komponenterna. Aerosolpartiklarna i Trydonis är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar. För beklometasondipropionat resulterar detta i en kraftfullare effekt än formuleringar som ger icke-extrafina partiklar (100 mikrogram extrafint beklometasondipropionat i Trydonis motsvarar 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering).

#### Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna vilket resulterar i minskade symtom med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider. Glukokortikoider används i stor utsträckning för att hämma inflammation vid kroniska inflammatoriska luftvägssjukdomar. Deras verkan medieras genom bindning av glukokortikoidreceptorer i cytoplasman vilket resulterar i ökad transkription av gener som kodar för antiinflammatoriska protein.

#### Formoterol

Formoterol är en selektiv beta2-adrenerg agonist som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en duration på 12 timmar efter en enkeldos.

#### Glykopyrronium

Glykopyrronium är en långverkande antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer (antikolinergikum) som används för inhalation som bronkdilaterande behandling. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronksammandragande effekt på glattmuskelceller, och vidgar därmed luftvägarna. Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer som visats ha en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Trydonis inhalationspulver

Utvecklingsprogrammet för Trydonis inhalationspulver genomfördes med BDP/FF/G 88/5/9 och inkluderade en 4-veckors non-inferioritetsstudie. Studie TRI-D var en multicenter, randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy, 3-vägs överkorsningsprövning (crossover) med aktiv kontroll, som jämförde 3 behandlingsperioder på 4 veckor vardera med BDP/FF/G inhalationspulver, BDP/FF/G inhalationsspray, lösning eller en fast doskombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram inhalationsspray, lösning, alla tagna som 2 inhalationer två gånger dagligen, separerade med 2 veckors wash-out-period, hos patienter med stabil, måttlig till svår KOL. De två primära effektmåten var förändring från baslinjen av FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> normaliserad över tid och dal-FEV<sub>1</sub> efter 24 timmar dag 28.

### *Effekter på lungfunktion*

366 patienter randomiserades. Non-inferiority för BDP/FF/G inhalationspulver jämfört med BDP/FF/G inhalationsspray, lösning påvisades för de båda primära effektmåten, med de lägre konfidensintervallsgränserna för de justerade genomsnittliga skillnaderna över non-inferiority-tröskeln på -50 ml: de justerade genomsnittliga skillnaderna (95 % KI) var -20 ml (-35; -6) för FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub>, och 3 ml (-15; 20) för dal-FEV<sub>1</sub> efter 24 timmar dag 28.

Både BDP/FF/G inhalationspulver och inhalationsspray, lösning gav en signifikant förbättring i FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12h</sub> jämfört med den fasta doskombinationen med beklometasondipropionat och formoterol inhalationsspray, lösning med 85 ml (95 % KI: 70; 99) respektive 105 ml (95 % KI: 90; 120) (p < 0,001 för båda).

### *Inandningsflöde*

En öppen placebostudie genomfördes för att bekräfta att patientens ålder, sjukdom och sjukdomens svårighetsgrad inte påverkar inandningsflödet genom inhalatorn, och att aktivering och tillförsel av aktiva substanser från enheten således kan åstadkommas hos alla patienter. Det primära effektmåttet var andelen patienten i varje ålders- och sjukdomsgrupp som kunde aktivera inhalatorn. Åttionio patienter i åldern 5-84 år, omfattande patienter med måttlig och svår astma (FEV<sub>1</sub> > 60 % respektive ≤ 60 % förväntad) samt patienter med måttlig och svår KOL (FEV<sub>1</sub> > 50 % respektive ≤ 50% förväntad) deltog i studien. Alla patienter, oavsett ålder, sjukdom och sjukdomens svårighetsgrad, kunde generera tillräckligt inandningsflöde för att aktivera inhalatorn. I en ytterligare öppen, placebostudie kunde patienter med lindrig till svår KOL, oavsett funktionell begränsning, effektivt aktivera och använda inhalatorn.

### *Trydonis inhalationsspray*

Utvecklingsprogrammet för Trydonis inhalationsspray för KOL genomfördes med BDP/FF/G 87/5/9 och inkluderade två 52-veckors studier med aktiv kontroll. Studien TRILOGY jämförde BDP/FF/G med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram med två inhalationer två gånger dagligen (1 368 randomiserade patienter). Studien TRINITY jämförde BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen. Dessutom jämfördes effekterna med en trippelkombination extempore med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram (motsvarande en avgiven dos på 84,6/5,0 mikrogram) med två inhalationer två gånger dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (2 691 randomiserade patienter). I studien TRIBUTE jämfördes BDP/FF/G med en fast kombination av indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 532 randomiserade patienter).

### *Minskning av KOL-exacerbationer*

BDP/FF/G minskade frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 23 % jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol (frekvens: 0,41 jämfört med 0,53 händelser per patient/år, p = 0,005), med 20 % jämfört med tiotropium (frekvens: 0,46 jämfört med 0,57 händelser per patient/år, p = 0,003) och med 15 % jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrronium (frekvens 0,50 jämfört med 0,59 händelser per patient/år, p = 0,043). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G med trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (frekvens av måttliga/svåra exacerbationer: 0,46 jämfört med 0,45 händelser per patient/år).

### *Effekter på lungfunktion*

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV<sub>1</sub> före dos med 71 ml efter 28 dagar, med 81 ml efter 26 veckors behandling och med 63 ml efter 52 veckors behandling. Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G FEV<sub>1</sub> före dos med 51 ml efter 26 veckors behandling och med 61 ml efter 52 veckors behandling. Dessa förbättringar var statistiskt signifikanta (p < 0,001). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrronium så förbättrade BDP/FF/G genomsnittlig FEV<sub>1</sub> före dos under den 52 veckor långa behandlingsperioden med 22 ml (p = 0,018). Liknande förbättring även om denna inte statistiskt signifikant observerades vecka 26 och 52.

Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (skillnad på 3 ml i FEV<sub>1</sub> före dos efter 52 veckors behandling).

#### *Symtomatiska resultat*

BDP/FF/G var statistiskt signifikant överlägset en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol, tiotropium och en fast kombination av indaketerol och glykopyrronium beträffande förbättring av livskvalitet (mätt med Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ – total poäng).

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Trydonis för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Trydonis –fast kombination

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat (och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat), formoterol och glykopyrroniumbromid har undersökts i en farmakokinetisk studie med friska personer i vilken Trydonis inhalationspulver jämfördes med en beredning med inhalationsspray, båda tillförande beklometasondipropionat, formoterolfumarat och glykopyrroniumbromid i styrkan 100/6/12,5 µg/inhalation, (8 inhalationer motsvarande en total dos på 800/48/100 µg). Den relativa totala systemiska exponeringen utvärderades utan intag av aktiverat kol för att kunna redovisa båda de aktiva substanser som absorberats från lungorna och från magtarmkanalen, medan den relativa biotillgängligheten i lungorna undersöktes med hjälp av intag av aktiverat kol för att utesluta absorption av aktiv substans från magtarmkanalen.

Beklometasondipropionat absorberades snabbt och visade maximal plasmakoncentration 10 minuter efter dosering för både Trydonis inhalationspulver och inhalationsspray, lösning. Administrering av inhalationspulvret resulterade i en ökad total systemisk exponering (1,2 gånger högre för C<sub>max</sub> och 2,4 gånger högre för AUC<sub>0-t</sub>) och biotillgänglighet i lungorna (1,3 gånger högre för C<sub>max</sub> och 2,5 gånger högre för AUC<sub>0-t</sub>) jämfört med inhalationssprayen. Beklometason-17-monopropionat bildades snabbt och maximala plasmakoncentrationer sågs efter cirka 15-30 min efter administrering av läkemedlet. Administrering av inhalationspulvret resulterade i en något lägre total systemisk exponering jämfört med inhalationssprayen (-17 % för C<sub>max</sub> och -16 % för AUC<sub>0-t</sub>) medan biotillgängligheten i lungorna var likvärdig för AUC<sub>0-t</sub> men något lägre för C<sub>max</sub> (-13 %).

Formoterol absorberades snabbt med maximal plasmakoncentration 10 minuter efter administrering för både Trydonis inhalationspulver och inhalationsspray, lösning. Administrering av inhalationspulvret resulterade i en ökad total systemisk exponering (1,6 gånger högre för C<sub>max</sub> och 1,2 gånger högre för AUC<sub>0-t</sub>) och biotillgänglighet i lungorna (1,8 gånger högre för C<sub>max</sub> och 1,9 gånger högre för AUC<sub>0-t</sub>) jämfört med inhalationssprayen.

Glykopyrroniumbromids farmakokinetiska profil kännetecknades av en snabb absorption med maximal plasmakoncentration 10 minuter efter dosering för både inhalationspulvret och inhalationssprayen. Total systemisk exponering för inhalationspulvret var likvärdigt inhalationssprayen men var 2,2 gånger högre vid utvärdering som maximal koncentration. Biotillgängligheten i lungorna var högre för inhalationspulvret, med en 2,9 gånger högre ökning av C<sub>max</sub> och en 1,2 gånger högre ökning av AUC<sub>0-t</sub>.

#### Effekt av nedsatt njurfunktion

Systemisk exponering (AUC<sub>0-t</sub>) för beklometasondipropionat, för dess metabolit beklometason-17-monopropionat och för formoterol påverkades inte av lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion. För glykopyrronium fanns ingen påverkan hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. En ökning av total systemisk exponering på upp till 2,5 gånger observerades emellertid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet lägre än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som en konsekvens av en signifikant minskning av den mängd som utsöndras i urin (en minskning med cirka 90 % av renalt clearance av glykopyrronium). Simuleringar som

utfördes med en farmakokinetisk modell visade att även när kovariater hade extrema värden (kroppsvikt mindre än 40 kg och samtidig glomerulär filtrationshastighet lägre än 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) låg exponeringen för de aktiva substanserna i Trydonis kvar inom ett intervall på cirka 2,5 gånger jämfört med exponeringen hos en typisk patient med kovariater med medianvärden.

### Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en prodrug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esterasenzymer till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med prodrugen beklometasondipropionat.

#### Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna. Före absorption sker en omfattande omvandling till beklometason-17-monopropionat via esterasenzymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och via gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är försumbar. För systemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar emellertid i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit. Den systemiska exponeringen ökar ungefär linjärt med ökande inhalerad dos. Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är cirka 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat. Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av högt plasmaclearance (150 respektive 120 l/timme) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Plasmaproteinbindningen är medelhög.

#### Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces till största delen som polära metaboliter. Utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter via njurarna är försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 timmar respektive 2,7 timmar för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esterasenzymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

### Formoterol

#### Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen av en inhalerad dos som sväljs efter administrering med en dosinhalator kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad aktiv substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som förelåg vid terapeutiska doser. Halveringstiden i eliminationsfasen efter oral administrering är 2-3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 mikrogram formoterol.

#### Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen involverar direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyraconjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen involverar O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 deltar i O-demetyleringen av

formoterol. Metabolismen förefaller främst ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzymen vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

#### Eliminering

Kumulativ utsöndring av formoterol via njurarna efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade cirka 40 % respektive 60 % av oförändrad aktiv substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det fanns inga belägg för någon relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40-80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen som oförändrad aktiv substans i urin. Upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid. Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### Glykopyrronium

##### Absorption och distribution

Glykopyrronium har en kvartenär ammoniumstruktur som begränsar dess passage över biologiska membran och ger en långsam, varierande och ofullständig absorption i magtarmkanalen. Efter inhalation av glykopyrronium var biotillgängligheten i lungorna 10,5 % (med förtäring av aktivt kol) medan den absoluta biotillgängligheten var 12,8 % (utan förtäring av aktivt kol) vilket bekräftar den begränsade absorptionen i magtarmkanalen och indikerar att den systemiska exponeringen av glykopyrronium från absorption i lungorna är över 80 %. Efter upprepad inhalation av doser två gånger dagligen i intervallet 12,5 till 50 mikrogram med dosreglerad sprayinhalator hos KOL-patienter visade glykopyrronium linjär farmakokinetik med liten systemisk ackumulering vid steady state (medianackumuleringskvot 2,2-2,5).

Den skenbara distributionsvolymen ( $V_z$ ) av inhalerat glykopyrronium var högre jämfört med intravenös infusion (6 420 l jämfört med 323 l) vilket återspeglar den långsammare elimineringen efter inhalation.

##### Metabolism

Det metabola mönstret för glykopyrronium *in vitro* (levermikrosomer och hepatocyter i människor hundar, råttor, möss och kaniner) var likartat mellan arter och den huvudsakliga metabola reaktionen var hydroxyleringen på fenyl- eller cyklopentyllingarna. CYP2D6 befanns vara det enda enzym som ansvarar för metabolism av glykopyrronium.

##### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för glykopyrronium hos friska personer var cirka 6 timmar efter intravenös injektion, medan den varierade från 5 till 12 timmar vid steady state efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enstaka intravenös injektion av glykopyrronium utsöndrades 40 % av dosen i urin inom 24 timmar. Hos KOL-patienter som fick upprepad administrering av inhalerat glykopyrronium två gånger dagligen varierade den fraktion av dosen som utsöndrades i urin från 13,0 % till 14,5 % vid steady state. Genomsnittligt renalt clearance var likartat för alla testade doser och efter enstaka och upprepad inhalation (intervall 281-396 ml/min).



### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Säkerhetsfarmakologi

I en telemetrisk inhalationsstudie på hundar var hjärt-kärlsystemet ett viktigt målorgan för akuta effekter av Trydonis (ökad hjärtfrekvens, blodtrycksfall, EKG-förändringar vid höga doser). Effekterna är sannolikt relaterade till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrroniums antimuskarina aktivitet. Det fanns inga belägg extra additiva effekter med trippelkombinationen i jämförelse med de enskilda komponenterna.

#### Allmäntoxicitet

I inhalationsstudier avseende allmäntoxicitet med Trydonis på råttor och hundar och som varade i upp till 13 veckor var de huvudsakliga förändringarna som observerades relaterade till effekter på immunsystemet (förmodligen på grund av systemiska kortikosteroideffekter av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat) och på hjärt-kärlsystemet (förmodligen relaterat till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrroniums antimuskarina aktivitet). Den toxikologiska profilen för trippelkombinationen återspeglar den för de enskilda komponenterna utan en åtföljande ökning i toxicitet och utan oväntade fynd.

#### Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Beklometasondipropionat/beklometason-17-monopropionat ansågs vara ansvarigt för reproduktionstoxikologiska effekter i råttor, t.ex. minskad dräktighetsfrekvens, minskat fertilitetsindex, tidiga embryoutvecklingsparametrar (implantationsförlust), fördröjning av benbildning och ökad förekomst av visceral missbildningar, medan tokolytiska och antimuskarina effekter, från formoterols beta2-agonistiska aktivitet och glukopyrroniums antimuskarina aktivitet, påverkade dräktiga råttor i den senare gestationsfasen och/eller den tidiga digivningsfasen vilket ledde till förlust av ungar.

#### Gentoxicitet

Gentoxicitet för Trydonis har inte utvärderats. I konventionella testsystem sågs dock ingen gentoxisk aktivitet hos de enskilda komponenterna.

#### Karcinogenicitet

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med Trydonis. I en 104-veckors inhalationsstudie på råttor och en 26-veckors oral studie på transgena Tg-rasH2-möss sågs dock ingen karcinogen potential och publicerad data från långtidsstudier genomförda med beklometasondipropionat och formeterolfumarat på råttor tyder inte på en kliniskt relevant karcinogen potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat (kan innehålla mjölkprotein)  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

21 månader.

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Öppna inte skyddspåsen förrän precis innan det första användningstillfället.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Inhalatorn är en vit inhalator med ett grått skyddslock över munstycket och en räknare för inhalationerna. Den består av ett omgivande hölje som omfattar ett nedre skal med en räknare som visar antalet återstående inhalationer samt ett integrerat skyddslock. När skyddslocket, som också driver dosräkningsmekanismen, öppnas, syns ett munstycke genom vilket läkemedlet inhaleras. Det nedre skalet och munstycket är tillverkade av akrylnitrilbutadienstyren och skyddslocket är tillverkat av polypropen.

Inhalatorn är förpackad i en värmeförseglad skyddspåse av polyamid/aluminium/polyeten (PA/Al/PE) eller polyetentereftalat/aluminium/polyeten (PET/Al/PE).

Förpackningsstorlekar:

Förpackning med 1 inhalator som innehåller 120 inhalationer

Flerpack innehållande 240 inhalationer (2 inhalatorer med 120 inhalationer vardera).

Flerpack innehållande 360 inhalationer (3 inhalatorer med 120 inhalationer vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 april 2018

Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR ELLER KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Österrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG FÖR ENPACK

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, lösning  
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri etanol, saltsyra, drivgas: norfluran.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, lösning.

1 tryckbehållare med **60 spraydoser**.  
1 tryckbehållare med **120 spraydoser**.  
1 tryckbehållare med **180 spraydoser**.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



## 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Tryckbehållare med 60 spraydoser:

**Efter utlämnande:**

Förvaras vid högst 25 °C i högst 2 månader.

Tryckbehållare med 120 och 180 spraydoser:

**Efter utlämnande:**

Förvaras vid högst 25 °C i högst 4 månader.

**Datum för utlämnande:**

## 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

**Före utlämnande:**

Förvaras i kylskåp.

## 10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

## 11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

## 12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

## 13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

## 14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

## 15. BRUKSANVISNING

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Trydonis 87/5/9 mikrog

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG FÖR FLERPACK (inklusive blue box)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri etanol, saltsyra, drivgas: norfluran.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, lösning.

Flerpack: **240 spraydoser** (2 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera).  
Flerpack: **360 spraydoser** (3 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera).

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**Efter utlämnande:**

Förvaras vid högst 25 °C i högst 4 månader.

**Datum för utlämnande**

Ange även datum för utlämnande på varje individuell förpackning.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

**Före utlämnande:**

Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Trydonis 87/5/9 mikrog

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### MELLANKARTONG FÖR FLERPACK (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, lösning  
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri etanol, saltsyra, drivgas: norfluran.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, lösning.

1 tryckbehållare med **120 spraydoser**.

**Del av multipelförpackning, ej för separat försäljning.**

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**Efter utlämnande:**

Förvaras vid högst 25 °C i högst 4 månader.

**Datum för utlämnande:****9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Trydonis 87/5/9 mikrog

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ALUMINIUMBEHÅLLARE**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Trydonis 87/5/9 mikrogram inhalationsspray  
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium

Användning för inhalation

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

60 spraydoser  
120 spraydoser  
180 spraydoser

**6. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**PLASTINHALATOR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Trydonis 87/5/9 mikrog

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG FÖR ENPACK

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 88 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver

1 NEXThaler inhalator innehållande **120 inhalationer**

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor.

Till patienten: anteckna det datum du öppnade skyddspåsen och fäst denna etikett på inhalatorns undersida.

[Utrymme för självhäftande etikett med följande text:]

Trydonis 88/5/9 Datum då skyddspåsen öppnades: ../../..

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta inte ut inhalatorn ur skyddspåsen förrän precis före första användningstillfället.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalationspulver

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTRE KARTONG FÖR FLERPACK (inklusive blue box)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 88 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

##### Inhalationspulver

Flerpack: **240 inhalationer** (2 NEXThaler inhalatorer med 120 inhalationer vardera).  
Flerpack: **360 inhalationer** (3 NEXThaler inhalatorer med 120 inhalationer vardera).

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta inte ut inhalatorn ur skyddspåsen förrän precis före första användningstillfället.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalationspulver

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### MELLANKARTONG FÖR FLERPACK (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 88 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver

1 NEXThaler inhalator innehållande **120 inhalationer**

**Del av multipelförpackning, ej för separat försäljning.**

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor.

Till patienten: anteckna det datum du öppnade skyddspåsen och fäst denna etikett på inhalatorns undersida.

[Utrymme för självhäftande etikett med följande text:]

Trydonis 88/5/9 Datum då skyddspåsen öppnades: ../../..

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta inte ut inhalatorn ur skyddspåsen förrän precis före första användningstillfället.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Trydonis 88/5/9 mikrog inhalationspulver



**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN

### SKYDDSPÅSE

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: laktosmonohydrat och magnesiumstearat.  
Se bipacksedeln för mer information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver

1 NEXThaler inhalator innehållande **120 inhalationer**.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta inte ut inhalatorn ur skyddspåsen förrän precis före första användningstillfället.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING****13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**INHALATOR**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

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

För inhalation

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**120 inhalationer**

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Trydonis 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationsspray, lösning**  
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium  
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Trydonis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Trydonis
3. Hur du använder Trydonis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trydonis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Trydonis är och vad det används för**

Trydonis är ett läkemedel för att göra det lättare att andas som innehåller de tre aktiva substanserna:

- beklometasondipropionat
- formoterolfumaratdihydrat och
- glykopyrronium.

Beklometasondipropionat tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider som verkar genom att minska svullnad och irritation i lungorna.

Formoterol och glykopyrronium är läkemedel som kallas långverkande bronkdilaterare. De verkar på olika sätt för att få musklerna i luftvägarna att slappna av, vilket hjälper till att vidga luftvägarna för att du ska kunna andas lättare.

Regelbunden behandling med dessa tre aktiva substanser hjälper till att lindra och förebygga symtom som andnöd, väsende andning och hosta hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Trydonis kan minska exacerbationer (uppblossande symtom) av KOL. KOL är en allvarlig, långvarig sjukdom som innebär att luftvägarna blockeras och lungblåsor i lungorna skadas vilket leder till andningssvårigheter.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Trydonis**

##### **Använd inte Trydonis**

Om du är allergisk mot beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat och/eller glykopyrronium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Trydonis används som underhållsbehandling vid obstruktiv lungsjukdom. Använd inte detta läkemedel för att behandla en plötslig attack av andnöd eller väsende andning.

### Om din andning försämras

Om din andnöd eller väsende andning (andning med ett visslande ljud) försämras direkt efter att du har inhalerat läkemedlet ska du avbryta användningen av Trydonis-inhalatorn och genast använda din snabbverkande vidbehovsinhalator. Du ska kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer att utvärdera dina symtom och kan sätta in en annan behandling för dig vid behov. Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

### Om din lungsjukdom försämras

Uppsök läkare omedelbart om dina symtom försämras eller är svåra att hantera (t.ex. om du använder en separat vidbehovsinhalator oftare) eller om din vidbehovsinhalator inte förbättrar dina symtom. Din lungsjukdom kan ha förvärrats och läkaren kan behöva ordinera en annan behandling.

### Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Trydonis:

- om du har hjärtproblem t.ex. kärlkramp (smärta i hjärtat eller bröstet), nyligen haft en hjärtattack (hjärtinfarkt), hjärtsvikt, förträngningar i artärerna runt hjärtat (kranskärlssjukdom), hjärtklaffssjukdom eller annat hjärtfel eller ett tillstånd som kallas hypertrof obstruktiv kardiomyopati (ett tillstånd där hjärtmuskeln är onormal).
- om du har rubbningar i hjärtrytmen såsom oregelbundna hjärtslag, hög puls eller hjärtklappning eller om du fått reda på att du har onormal hjärtrytm (EKG).
- om du har förträngningar i artärerna ("åderförkalkning", arterioskleros), högt blodtryck eller om du vet att du har aneurysm (en onormal utbuktning av kärlväggen).
- om du har överaktiv sköldkörtel.
- om du har låg kaliumnivå i blodet (hypokalemi). Trydonis i kombination med vissa andra läkemedel mot KOL eller läkemedel som t.ex. diuretika (vätskedrivande läkemedel för att behandla hjärtsjukdom eller högt blodtryck) kan orsaka en snabb sänkning av kaliumnivå i blodet. Därför kan läkaren behöva mäta kaliumnivån i ditt blod då och då.
- om du har lever- eller njursjukdom.
- om du har diabetes. Höga doser av formoterol kan höja ditt blodsocker och därför kan du behöva göra extra blodsockermätningar när du börjar använda detta läkemedel och även då och då under behandlingen.
- om du har en tumör i binjuren (så kallat feokromocytom).
- om du ska få narkos. Beroende på typ av narkosmedel kan det bli nödvändigt att stoppa behandlingen med Trydonis minst 12 timmar före narkosen.
- om du behandlas eller någon gång har behandlats mot tuberkulos (TBC) eller om du har en infektion i luftvägarna.
- om du har en ögonsjukdom som kallas trångvinkelglaukom.
- om du har svårt att urinera.
- om du har en infektion i munnen eller halsen.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med din läkare innan du använder Trydonis. Om du har eller har haft några medicinska problem eller allergier eller om du inte är säker på om du kan använda Trydonis ska du kontakta läkare eller apotekspersonal innan du använder inhalatorn.

### Om du redan använder Trydonis

Om du använder Trydonis eller höga doser av andra inhalede kortisonpreparat under längre perioder och i händelse av stress (t.ex. inläggning på sjukhus efter en olycka, efter en allvarlig skada eller före en operation) kan du behöva mer av detta läkemedel. I en sådan situation kan läkaren höja dosen kortison för att få bukt med stressen och kan ordinera dessa i form av tabletter eller injektioner. Kontakta läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn i åldern under 18 år.

### **Andra läkemedel och Trydonis**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta omfattar läkemedel som, precis som Trydonis, används mot lungsjukdom.

Vissa läkemedel kan öka effekterna av Trydonis och din läkare kan vilja övervaka dig noggrant om du tar dessa läkemedel (t.ex. vissa läkemedel mot hiv: ritonavir, kobicistat).

**Använd inte detta läkemedel tillsammans med en betablockerare** (används för behandling av vissa hjärtproblem som kärlkramp eller för att sänka blodtrycket) såvida inte läkaren har valt en betablockerare som inte påverkar din andning. Betablockerare (inklusive betablockerande ögondroppar) kan minska effekten av formoterol eller upphäva den helt. Å andra sidan kan användning av andra beta2-agonister (läkemedel som verkar på samma sätt som formoterol) öka effekten av formoterol.

### Användning av Trydonis tillsammans med:

- läkemedel för behandling av
  - onormal hjärtrytm (kinidin, disopyramid, prokainamid)
  - allergiska reaktioner (antihistaminer)
  - symtom på depression eller psykiska störningar som MAO-hämmare (t.ex. fenelzin och isokarboxazid), tricykliska antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin och imipramin) eller fentiazinerkan orsaka förändringar på EKG (elektrokardiogram). De kan också öka risken för störningar i hjärtrytmen (ventrikulära arytmier).
- läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom (levodopa), för behandling av underaktiv sköldkörtel (levotyroxin), läkemedel som innehåller oxytocin (orsakar livmoderssammandragning) och alkohol kan öka risken för hjärtbiverkningar av formoterol.
- MAO-hämmare, inklusive läkemedel med likartad verkan såsom furazolidon och prokarbazin (vid psykiska störningar), kan orsaka förhöjt blodtryck.
- läkemedel för behandling av hjärtsjukdom (digoxin) kan orsaka sänkt nivå av kalium i blodet. Detta kan öka risken för onormal hjärtrytm.
- andra läkemedel för behandling av KOL (teofyllin, aminofyllin eller kortikosteroider) och diuretika kan också orsaka sänkt kaliumnivå i blodet.
- vissa narkosmedel kan öka risken för onormal hjärtrytm.
- Disulfiram, ett läkemedel för behandling av personer med alkoholism (alkoholproblem) eller metronidazol, ett antibiotikum för behandling av infektion i kroppen kan orsaka biverkningar



(t.ex. sjukdomskänsla, kräkningar, magsmärtor) på grund av den lilla mängden alkohol i Trydonis.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska endast använda Trydonis under graviditet om din läkare råder dig att göra det. Användning av Trydonis under värkarbetet bör helst undvikas på grund av formoterols hämmande effekter på livmoderkontraktioner.

Du ska inte använda Trydonis under amning. Du och läkaren måste fatta ett beslut om du ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trydonis med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Trydonis påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Trydonis innehåller etanol**

Trydonis innehåller 8,856 mg alkohol (etanol) per spraydos, motsvarande 17,712 mg per dos bestående av två spraydoser. Mängden i två spraydoser av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml vin eller öl. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

## **3. Hur du använder Trydonis**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är två spraydoser på morgonen och två spraydoser på kvällen.

Om du känner att läkemedlet inte har tillräcklig effekt ska du kontakta läkaren.

Om du tidigare har använt en annan inhalator som innehåller beklometasondipropionat ska du rådfråga läkaren, eftersom den effektiva dosen av beklometasondipropionat i Trydonis för behandling av KOL kan vara lägre än för vissa andra inhalatorer.

### **Administreringsätt**

Trydonis är avsett för inhalation.

Du ska inhalera läkemedlet genom munnen så att läkemedlet förs direkt ned i lungorna.

Detta läkemedel finns i en tryckbehållare i en inhalator av plast med ett munstycke.

Trydonis finns tillgängligt i tre behållarstorlekar:

- en behållare som ger 60 doser
- en behållare som ger 120 doser
- en behållare som ger 180 doser.

#### Om du har ordinerats en behållare som ger 60 doser eller 120 doser

Det finns en dosräknare på inhalatorns baksida som visar hur många doser som finns kvar. Varje gång du trycker på tryckbehållaren kommer en dos läkemedel att avges och dosräknaren räknar ned en dos. Var försiktig så att du inte tappar inhalatorn eftersom det kan göra att dosräknaren räknar ned.

#### Om du har ordinerats en behållare som ger 180 doser

Det finns en dosindikator på inhalatorns baksida som visar hur många doser som finns kvar. Varje gång du trycker på tryckbehållaren kommer en dos läkemedel att avges och dosindikatorn roterar en liten bit. Antalet kvarvarande doser visas i intervall om 20. Var försiktig så att du inte tappar inhalatorn eftersom det kan göra att dosindikatorn räknar ned.

## Testa inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången ska du testa din inhalator för att säkerställa att den fungerar korrekt.

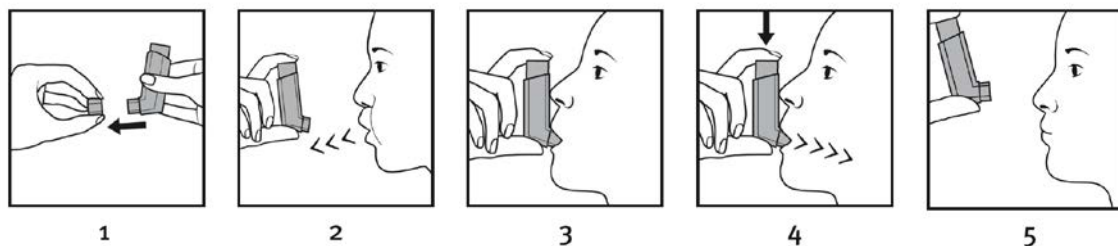
1. Beroende på vilken behållarstorlek du har ordinerats, kontrollera att dosräknaren visar 61 eller 121, eller att dosindikatorn visar 180.
2. Ta bort skyddslocket från munstycket.
3. Håll inhalatorn upprätt med munstycket nedåt.
4. Rikta munstycket bort från dig och tryck bestämt på tryckbehållaren för att spraya en dos.
5. Kontrollera dosräknaren/-indikatorn. Om du testat inhalatorn för första gången ska räknaren visa:



## Hur du använder inhalatorn

Stå eller sitt upprätt vid inhalering.

VIKTIGT: Utför inte steg 2 till 5 för snabbt



1. Ta bort skyddslocket från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts.
2. Andas ut långsamt och töm lungorna på så mycket luft som möjligt.
3. Håll inhalatorn upprätt med munstycket nedåt och placera munstycket mellan tänderna utan att bita i det. Slut sedan läpparna runt munstycket med tungan under det.
4. Andas in långsamt och djupt genom munnen tills lungorna är fulla av luft (det bör ta ungefär 4-5 sekunder). Omedelbart efter att inandningen har påbörjats trycker du bestämt ned den övre delen av inhalatorn för att spraya en dos.
5. Håll andan så länge som möjligt, ta sedan bort inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Andas inte ut genom inhalatorn.
6. Kontrollera dosräknaren (60/120 doser) för att säkerställa att den har räknat ned en dos eller att dosindikatorn (180 doser) har roterat en liten bit.

För den andra dosen håller du kvar inhalatorn upprätt i ungefär en halv minut och upprepar sedan steg 2 till 5.

Om du ser att spraydimma kommer ut från den övre delen av inhalatorn eller via mungiporna betyder det att Trydonis inte kommer ned i lungorna som det ska. Ta ytterligare en spraydos i enlighet med anvisningarna från steg 2.

Sätt tillbaka skyddslocket på munstycket efter användning.

Förebygg svampinfektion i munnen och svalget genom att skölja munnen eller gurgla med vatten utan att svälja, eller borsta tänderna efter varje användning av inhalatorn.

#### *Tidpunkt för byte av inhalator*

Du bör skaffa en ny inhalator när dosräknaren/-indikatorn visar siffran 20. Sluta att använda inhalatorn när dosräknaren/-indikatorn visar 0 eftersom eventuell kvarvarande läkemedel i behållaren kan vara otillräcklig för att ge dig en fullständig dos.

Om du har ett svagt grepp kan det vara lättare att hålla inhalatorn med båda händerna: placera båda pekfingerarna på den övre delen av inhalatorn och båda tummarna på inhalatorns nedre del.

Om du tycker det är svårt att använda inhalatorn samtidigt som du andas in kan du använda andningsbehållaren AeroChamber Plus. Fråga läkare eller apotekspersonal om denna behållare. Det är viktigt att du läser bipacksedeln som du får med andningsbehållaren AeroChamber Plus och att du noga följer bruksanvisningen om hur andningsbehållaren AeroChamber Plus ska användas och rengöras.

#### **Rengöring av Trydonis-inhalatorn**

Du bör rengöra din inhalator en gång i veckan.

1. Ta inte bort tryckbehållaren från inhalatorn. Använd inte vatten eller annan vätska för att rengöra din inhalator.
2. Ta bort munstyckets skyddshylsa genom att dra av den från inhalatorn.
3. Torka av munstyckets insida och utsida och inhalatorn med en ren och torr duk eller servett.
4. Sätt tillbaka munstyckets skyddshylsa.

#### **Om du har använt för stor mängd av Trydonis**

Det är viktigt att du tar dosen enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den ordinerade dosen utan att tala med läkare.

Om du tar för stor mängd Trydonis kan biverkningar, som beskrivs i avsnitt 4, förekomma.

Tala om för läkaren om du har använt för stor mängd av Trydonis och om du får något av dessa symtom. Din läkare kan vilja ta några blodprov.

#### **Om du har glömt att använda Trydonis**

Ta nästa dos så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och i stället bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att använda Trydonis**

Det är viktigt att du använder Trydonis varje dag. Sluta inte använda Trydonis eller minska dosen, även om du känner dig bättre eller är symtomfri. Om du vill göra det ska du kontakta läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det finns en risk för förvärrad andnöd eller väsande andning omedelbart efter användning av Trydonis och detta kallas paradoxal bronkospasm (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare). Om detta inträffar ska du sluta använda Trydonis och i stället genast använda din snabbverkande vidbehovsinhalator för att behandla andnöd och väsande andning. Kontakta omedelbart läkare.

Tala omedelbart om för läkare

- om du får allergiska reaktioner som hudallergi, nässelfeber, klåda, hudutslag (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare), hudrodnad, svullnad av hud eller slemhinnor, särskilt ögon, ansikte, läppar och svalg (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).
- om du upplever smärta eller obehag i ögonen, tillfällig dimsyn, ljusringar eller färgintryck i synfältet tillsammans med röda ögon. Dessa kan vara tecken på en akut attack av trångvinkelglaukom (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

Tala om för läkare om du har något av följande symtom medan du använder Trydonis eftersom de kan vara symtom på en lunginflammation (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter.

Möjliga biverkningar anges nedan enligt frekvens.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- halsont
- rinnande eller täppt näsa och nysningar
- svampinfektioner i munnen. Minska risken för dessa biverkningar genom att skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna omedelbart efter inhalation
- heshet
- huvudvärk
- urinvägsinfektion.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- |  |   |
|--|---|
| • influensaliknande symtom                           | • halsirritation  |
| • bihåleinflammation                                 | • näsblod   |
| • kliande, rinnande eller täppt näsa                 | • rodnad i svalget  |
| • svampinfektioner i hals eller matstrupe (esofagus) | • muntorrhet  |
| • svampinfektion i vagina                            | • diarré  |
| • rastlöshet   | • sväljsvårigheter  |
| • darrningar   | • sjukdomskänsla  |
| • yrsel  | • orolig mage   |
| • smakförändringar eller nedsatt smak                | • obehagskänsla i magen efter måltid  |
| • domningar  | • brännande känsla i läpparna   |
| • öroninflammation                                   | • karies  |
| • oregelbundna hjärtslag                             | • hudutslag, nässelfeber, klåda   |
| • förändringar på elektrokardiogram (EKG)            | • inflammation i munslemhinnan, med eller utan sår  |
| • ovanligt snabba hjärtslag och hjärtrytmrubbningar  | • ökad svettning  |
| • hjärtklappning (onormala hjärtslag)                | • muskelkramper och muskelsmärta  |
| • ansiktsrodnad                                      | • smärta i armar eller ben  |
| • ökat blodflöde till vissa vävnader i kroppen       | • smärta i muskler, skelett eller leder i bröstet   |
| • astmaanfall  | • trötthet  |
| • hosta och slemhosta                                | • höjt blodtryck  |
|  | • minskning av nivåer av vissa ämnen i blodet: av vissa vita blodkroppar som kallas granulocyter, av kalium eller av kortisol     |
|  | • ökning av vissa beståndsdelar i blodet: glukos, C-reaktivt protein, antalet blodplättar, insulin, fria fettsyror eller ketoner. |

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- svampinfektioner i bröstet
- minskad aptit
- sömnstörningar (för lite eller för mycket sömn)
- trånghets känsla över bröstet
- känsla av överhoppade hjärtslag eller extra hjärtslag, vanligtvis långsamma hjärtslag
- försämring av astma
- läckage av blod från ett kärl till omgivande vävnad
- sänkt blodtryck
- svaghet
- smärta i bakre delen av munnen och svalget
- inflammation i svalget
- torr hals
- tätta och smärtande urineringsrör
- svårigheter och smärta vid urinering
- njurinflammation.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- låg nivå av vissa blodkroppar som kallas blodplättar
- andnöd
- svullna händer och fötter
- tillväxthämning hos barn och ungdomar.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- dimsyn.

**Användning av höga doser inhalede kortisonpreparat under längre tid kan i mycket sällsynta fall orsaka effekter i kroppen:**

- försämrad funktion för binjurerna (binjuresuppression)
- minskad bentäthet
- grumling av ögats lins (grå starr eller katarakt).

Trydonis innehåller inte någon hög dos av inhalede kortikosteroid men läkaren kan vilja mäta kortisolnivåerna i blodet då och då.

Följande biverkningar kan också inträffa vid användning av höga doser inhalede kortisonpreparat under längre tid men frekvensen är för närvarande inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- depression
- oro, nervositet, känsla av att vara uppjagad eller retlighet.

Det är mer troligt att dessa biverkningar förekommer hos barn.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Trydonis ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

Före utlämnande:

Förvaras i kylskåp (2 °C -8 °C).

Efter utlämnande (när du får läkemedlet från apoteket):

Tryckbehållare med 60 spraydoser: Förvara inhalatorn vid högst 25 °C i högst 2 månader.  
Tryckbehållare med 120 (från enpack eller flerpack) eller 180 spraydoser: Förvara inhalatorn vid högst 25 °C i högst 4 månader.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

De aktiva substanserna är: beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat och glykopyrronium.

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Övriga innehållsämnen är: vattenfri etanol (se avsnitt 2), saltsyra, drivgas: norfluran.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Trydonis är en inhalationsspray, lösning.

Trydonis tillhandahålls som en tryckbehållare (aluminium) med en doseringsventil. Tryckbehållaren är placerad i en inhalator av plast. Denna består av ett munstycke försett med ett skyddslock av plast och antingen en dosräknare (behållare med 60 och 120 doser) eller en dosindikator (behållare med 180 doser).

Varje förpackning innehåller en tryckbehållare som antingen ger 60 spraydoser, 120 spraydoser eller 180 spraydoser. Det finns dessutom multipelförpackningar som innehåller antingen 240 spraydoser (2 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera) eller 360 spraydoser (3 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

### **Tillverkare**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italien

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Frankrike

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Frankrike**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Irland**

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

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**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

**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast .**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **Bipacksedel: Information till användaren**

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### **I denna bipacksedel finns information om följande**

1. Vad Trydonis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Trydonis
3. Hur du använder Trydonis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trydonis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Trydonis är och vad det används för**

Trydonis är ett läkemedel för att göra det lättare att andas som innehåller de tre aktiva substanserna:

- beklometasondipropionat
- formoterolfumaratdihydrat och
- glykopyrronium.

Beklometasondipropionat tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider som verkar genom att minska svullnad och irritation i lungorna.

Formoterol och glykopyrronium är läkemedel som kallas långverkande bronkdilaterare. De verkar på olika sätt för att få musklerna i luftvägarna att slappna av, vilket hjälper till att vidga luftvägarna för att du ska kunna andas lättare.

Regelbunden behandling med dessa tre aktiva substanser hjälper till att lindra och förebygga symtom som andnöd, väsende andning och hosta hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Trydonis kan minska exacerbationer (uppblossande) av KOL-symtom. KOL är en allvarlig, långvarig sjukdom som innebär att luftvägarna blockeras och lungblåsor i lungorna skadas vilket leder till andningssvårigheter.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Trydonis**

##### **Använd inte Trydonis**

Om du är allergisk mot beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat och/eller glykopyrronium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Trydonis används som underhållsbehandling vid obstruktiv lungsjukdom. Använd inte detta läkemedel för att behandla en plötslig attack av andnöd eller väsende andning.

### Om din andning försämras

Om din andnöd eller väsende andning (andning med ett visslande ljud) försämras direkt efter att du har inhalerat läkemedlet ska du avbryta användningen av Trydonis-inhalatorn och genast använda din snabbverkande vidbehovsinhalator. Du ska kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer att utvärdera dina symtom och kan sätta in en annan behandling för dig vid behov. Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

### Om din lungsjukdom försämras

Uppsök läkare omedelbart om dina symtom försämras eller är svåra att hantera (t.ex. om du använder en separat vidbehovsinhalator oftare) eller om din vidbehovsinhalator inte förbättrar dina symtom. Din lungsjukdom kan ha förvärrats och läkaren kan behöva ordinera en annan behandling.

### Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Trydonis:

- om du har hjärtproblem t.ex. kärlkramp (smärta i hjärtat eller bröstet), nyligen haft en hjärtattack (hjärtinfarkt), hjärtsvikt, förträngningar i artärerna runt hjärtat (kranskärlssjukdom), hjärtklaffssjukdom eller annat hjärtfel eller ett tillstånd som kallas hypertrof obstruktiv kardiomyopati (ett tillstånd där hjärtmuskeln är onormal).
- om du har rubbningar i hjärtrytmen såsom oregelbundna hjärtslag, hög puls eller hjärtklappning eller om du fått reda på att du har onormal hjärtrytm (EKG).
- om du har förträngningar i artärerna ("åderförkalkning", arterioskleros), högt blodtryck eller om du vet att du har aneurysm (en onormal utbuktning av kärlväggen).
- om du har överaktiv sköldkörtel.
- om du har låg kaliumnivå i blodet (hypokalemi). Trydonis i kombination med vissa andra läkemedel för lungorna eller läkemedel som t.ex. diuretika (vätskedrivande läkemedel för att behandla hjärtsjukdom eller högt blodtryck) kan orsaka en snabb sänkning av kaliumnivå i blodet. Därför kan läkaren behöva mäta kaliumnivån i ditt blod då och då.
- om du har lever- eller njursjukdom.
- om du har diabetes. Höga doser av formoterol kan höja ditt blodsocker och därför kan du behöva göra extra blodsockermätningar när du börjar använda detta läkemedel och även då och då under behandlingen.
- om du har en tumör i binjuren (så kallat feokromocytom).
- om du ska få narkos. Beroende på typ av narkosmedel kan det bli nödvändigt att stoppa behandlingen med Trydonis minst 12 timmar före narkosen.
- om du behandlas eller någon gång har behandlats mot tuberkulos (TBC) eller om du har en infektion i luftvägarna.
- om du har en ögonsjukdom som kallas trångvinkelglaukom.
- om du har svårt att urinera.
- om du har en infektion i munnen eller halsen.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med din läkare innan du använder Trydonis. Om du har eller har haft några medicinska problem eller allergier eller om du inte är säker på om du kan använda Trydonis ska du kontakta läkare eller apotekspersonal innan du använder inhalatorn.

### Om du redan använder Trydonis

Om du använder Trydonis eller höga doser av andra inhalede kortisonpreparat under längre perioder och i händelse av stress (t.ex. inläggning på sjukhus efter en olycka, efter en allvarlig skada eller före en operation) kan du behöva mer av detta läkemedel. I en sådan situation kan läkaren höja dosen kortison för att få bukt med stressen och kan ordinera dessa i form av tabletter eller injektioner. Kontakta läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn i åldern under 18 år.

### **Andra läkemedel och Trydonis**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta omfattar läkemedel som, precis som Trydonis, används mot lungsjukdom.

Vissa läkemedel kan öka effekterna av Trydonis och din läkare kan vilja övervaka dig noggrant om du tar dessa läkemedel (t.ex. vissa läkemedel mot hiv: ritonavir, kobicistat).

**Använd inte detta läkemedel tillsammans med en betablockerare** (används för behandling av vissa hjärtproblem som kärlkramp eller för att sänka blodtrycket) såvida inte läkaren har valt en betablockerare som inte påverkar din andning. Betablockerare (inklusive betablockerande ögondroppar) kan minska effekten av formoterol eller upphäva den helt. Å andra sidan kan användning av andra beta2-agonister (läkemedel som verkar på samma sätt som formoterol) öka effekten av formoterol.

### Användning av Trydonis tillsammans med:

- läkemedel för behandling av
  - onormal hjärtrytm (kinidin, disopyramid, prokainamid)
  - allergiska reaktioner (antihistaminer)
  - symtom på depression eller psykiska störningar som MAO-hämmare (t.ex. fenelzin och isokarboxazid), tricykliska antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin och imipramin) eller fentiazinerkan orsaka förändringar på EKG (elektrokardiogram). De kan också öka risken för störningar i hjärtrytmen (ventrikulära arytmier).
- läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom (levodopa), för behandling av underaktiv sköldkörtel (levotyroxin), läkemedel som innehåller oxytocin (orsakar livmoderssammandragning) och alkohol kan öka risken för hjärtbiverkningar av formoterol.
- MAO-hämmare, inklusive läkemedel med likartad verkan såsom furazolidon och prokarbazin (vid psykiska störningar), kan orsaka förhöjt blodtryck.
- läkemedel för behandling av hjärtsjukdom (digoxin) kan orsaka sänkt nivå av kalium i blodet. Detta kan öka risken för onormal hjärtrytm.
- andra läkemedel för behandling av obstruktiv lungsjukdom (teofyllin, aminofyllin eller kortikosteroider) och diuretika kan också orsaka sänkt kaliumnivå i blodet.
- vissa narkosmedel kan öka risken för onormal hjärtrytm.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska endast använda Trydonis under graviditet om din läkare råder dig att göra det. Användning av Trydonis under värkarbetet bör helst undvikas på grund av formoterols hämmande effekter på livmoderkontraktioner.

Du ska inte använda Trydonis under amning. Du och läkaren måste fatta ett beslut om du ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Trydonis med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Trydonis påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Trydonis innehåller laktos**

Laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

## **3. Hur du använder Trydonis**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är två inhalationer på morgonen och två inhalationer på kvällen.

Om du känner att läkemedlet inte har tillräcklig effekt ska du kontakta läkaren.

Om du tidigare har använt en annan inhalator som innehåller beklometasondipropionat ska du rådfråga läkaren, eftersom den effektiva dosen av beklometasondipropionat i Trydonis för behandling av din obstruktiva lungsjukdom kan vara lägre än för vissa andra inhalatorer.

### **Administreringsätt**

Trydonis är avsett för inhalation.

Du ska inhalera läkemedlet genom munnen så att läkemedlet förs direkt ned i lungorna.

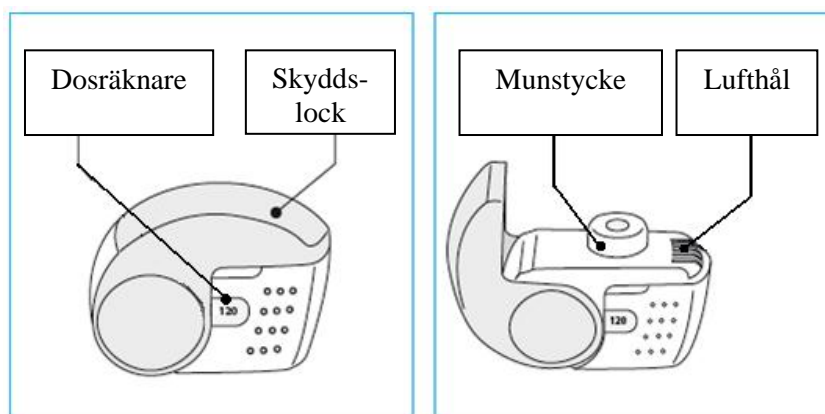
### **Bruksanvisning**

Information om förpackningens innehåll finns i avsnitt 6.

**Om innehållet i förpackningen inte stämmer med vad beskrivs i avsnitt 6, lämna tillbaka inhalatorn till personen som tillhandahöll den och byt ut den till en ny.**

- Ta **inte** ut inhalatorn ur skyddspåsen om du inte tänker använda den omedelbart.
- Använd endast inhalatorn enligt anvisningarna.
- Håll skyddslocket stängt tills du behöver ta en dos från inhalatorn.
- Förvara inhalatorn på en ren och torr plats när du inte använder den.
- Försök **aldrig** att ta isär inhalatorn.

## A. Inhalatorns viktigaste delar



Det krävs tre steg för att ta en dos från inhalatorn: öppna, inhalera, stäng.

## B. Innan du använder en ny inhalator

### 1. Öppna skyddspåsen och ta ut inhalatorn.

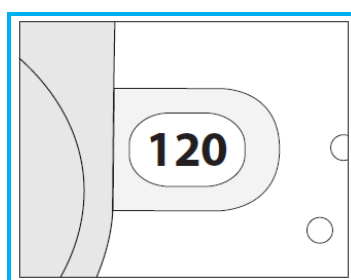
- Använd **inte** inhalatorn om skyddspåsens försegling är bruten eller om skyddspåsen är skadad – lämna tillbaka den apotekspersonal som tillhandahöll den och byt ut den till en ny.
- Använd etiketten på kartongen för att anteckna datumet du öppnade skyddspåsen.

### 2. Undersök inhalatorn.

- Om inhalatorn visar tecken på skada eller är trasig, lämna tillbaka den till apotekspersonal som tillhandahöll den och byt ut den till en ny.

### 3. Kontrollera dosräknaren. Om inhalatorn är ny visar dosräknaren "120".

- Använd **inte** en ny inhalator som visar en siffra under "120" – lämna tillbaka den till den apotekspersonal som tillhandahöll den och byt ut den till en ny.



## C. Hur du använder inhalatorn

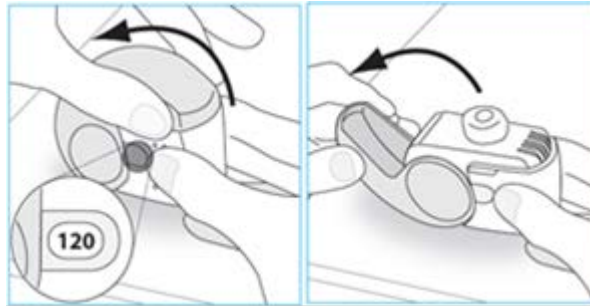
### C.1. Öppna

#### 1. Håll ett stadigt grepp om inhalatorn och håll den upprätt.

#### 2. Kontrollera antalet återstående doser: en siffra mellan "1" och "120" visar att det finns doser kvar.

- Om dosräknaren visar "0" finns det inga doser kvar. Kasta inhalatorn och skaffa en ny.

3. **Öppna skyddslocket helt.**



4. **Andas ut så mycket som känns bekvämt innan du inhalerar.**
- Andas **inte** ut genom inhalatorn.

**C.2. Inhalera**

**Stå eller sitt om möjligt upprätt när du inhalerar.**

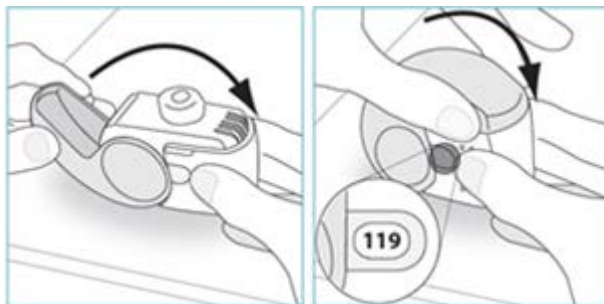
1. **Lyft upp inhalatorn, för den till munnen och slut läpparna om munstycket.**
  - Täck **inte** för lufthålet när du håller i inhalatorn.
  - Inhalera **inte** genom lufthålet.
2. **Andas in kraftigt och djupt genom munnen.**
  - Du kan känna en viss smak när du tar dosen.
  - Du kan höra eller känna ett klick när du tar dosen.
  - Inhalera **inte** in genom näsan.
  - Håll kvar läpparna runt inhalatorn under inhalationen.



3. **Ta bort inhalatorn från munnen.**
  4. **Håll andan i 5 till 10 sekunder eller så länge som känns bra.**
  5. **Andas ut långsamt.**
    - Andas **inte** ut genom inhalatorn.
- Om du osäker på att du får i dig rätt dos, kontakta apotekspersonal eller läkare.

### C.3. Stäng

1. **Vänd tillbaka inhalatorn till upprätt läge och stäng skyddslocket helt.**
2. **Kontrollera att dosräknaren har räknat ner med en dos.**



- Om du osäker på om dosräknaren har räknat ner med en dos efter en inhalation, vänta till nästa doseringstillfälle och ta dosen som vanligt. Ta inte en extra dos.
3. **Om du behöver ta en dos till, upprepa steg C.1 till C.3.**

### D. Rengöring

- Inhalatorn behöver vanligtvis inte rengöras.
- Vid behov kan inhalatorn torkas med en torr trasa eller pappershandduk.
  - Använd **inte** vatten eller andra vätskor för att rengöra inhalatorn. Håll den torr.

#### **Om du har använt för stor mängd av Trydonis**

Det är viktigt att du tar dosen enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den ordinerade dosen utan att tala med läkare.

Om du tar för stor mängd Trydonis kan biverkningar, som beskrivs i avsnitt 4, förekomma.

Tala om för läkaren om du har använt för stor mängd av Trydonis och om du får något av dessa symtom. Din läkare kan vilja ta några blodprov.

#### **Om du har glömt att använda Trydonis**

Ta nästa dos så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och i stället bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att använda Trydonis**

Det är viktigt att du använder Trydonis varje dag. Sluta inte använda Trydonis eller minska dosen, även om du känner dig bättre eller är symtomfri. Om du vill göra det ska du kontakta läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det finns en risk för förvärrad andnöd eller väsande andning omedelbart efter användning av Trydonis och detta kallas paradoxal bronkospasm (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare). Om detta inträffar ska du sluta använda Trydonis och i stället genast använda din snabbverkande vidbehovsinhalator för att behandla andnöd och väsande andning. Kontakta omedelbart läkare.

Tala omedelbart om för läkare

- om du får allergiska reaktioner som hudallergi, nässelfeber, klåda, hudutslag (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare), hudrodnad, svullnad av hud eller slemhinnor, särskilt ögon, ansikte, läppar och svalg (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).
- om du upplever smärta eller obehag i ögonen, tillfällig dimsyn, ljusringar eller färgintryck i synfältet tillsammans med röda ögon. Dessa kan vara tecken på en akut attack av trångvinkelglaukom (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

Tala om för läkare om du har något av följande symtom medan du använder Trydonis eftersom de kan vara symtom på en lunginflammation (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter.

**Möjliga biverkningar** anges nedan enligt frekvens.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- halsont
- rinnande eller täppt näsa och nysningar
- svampinfektioner i munnen. Minska risken för dessa biverkningar genom att skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna omedelbart efter inhalation
- heshet
- huvudvärk
- urinvägsinfektion.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- influensaliknande symtom
- bihåleinflammation
- kliande, rinnande eller täppt näsa
- svampinfektioner i hals eller matstrupe (esofagus)
- svampinfektion i vagina
- rastlöshet
- darrningar
- yrsel
- smakförändringar eller nedsatt smak
- domningar
- öroninflammation
- oregelbundna hjärtslag
- förändringar på elektrokardiogram (EKG)
- ovanligt snabba hjärtslag och hjärtrytmrubbningar
- hjärtklappning (onormala hjärtslag)
- ansiktsrodnad
- ökat blodflöde till vissa vävnader i kroppen
- astmaanfall
- hosta och slemhosta
- halsirritation
- näsblod
- rodnad i svalget
- muntorrhet
- diarré
- sväljsvårigheter
- sjukdomskänsla
- orolig mage
- obehagskänsla i magen efter måltid
- brännande känsla i läpparna
- karies
- hudutslag, nässelfeber, klåda
- inflammation i munslemhinnan, med eller utan sår
- ökad svettning
- muskelkramper och muskelsmärta
- smärta i armar eller ben
- smärta i muskler, skelett eller leder i bröstet
- trötthet
- höjt blodtryck
- minskning av nivåer av vissa ämnen i blodet: av vissa vita blodkroppar som kallas granulocyter, av kalium eller av kortisol
- ökning av vissa beståndsdelar i blodet: glukos, C-reaktivt protein, antalet blodplättar, insulin, fria fettsyror eller ketoner.



**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- svampinfektioner i bröstet
- minskad aptit
- sömnstörningar (för lite eller för mycket sömn)
- trånghets känsla över bröstet
- känsla av överhoppade hjärtslag eller extra hjärtslag, vanligtvis långsamma hjärtslag
- försämring av astma
- läckage av blod från ett kärl till omgivande vävnad
- sänkt blodtryck
- svaghet
- smärta i bakre delen av munnen och svalget
- inflammation i svalget
- torr hals
- täta och smärtande urinerings
- svårigheter och smärta vid urinering
- njurinflammation.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- låg nivå av vissa blodkroppar som kallas blodplättar
- andnöd
- svullna händer och fötter
- tillväxthämning hos barn och ungdomar.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- dimsyn.

**Användning av höga doser inhalede kortisonpreparat under längre tid kan i mycket sällsynta fall orsaka effekter i kroppen:**

- försämrad funktion för binjurerna (binjuresuppression)
- minskad bentäthet
- grumling av ögats lins (grå starr eller katarakt).

Trydonis innehåller inte någon hög dos av inhalede kortikosteroid men läkaren kan vilja mäta kortisolnivåerna i blodet då och då.

Följande biverkningar kan också inträffa vid användning av höga doser inhalede kortisonpreparat under längre tid men frekvensen är för närvarande inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- depression
- oro, nervositet, känsla av att vara uppjagad eller retlighet.

Det är mer troligt att dessa biverkningar förekommer hos barn.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Trydonis ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inhalatorn i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ta inte ut inhalatorn ur skyddspåsen förrän precis före första användningstillfället.

Efter att skyddspåsen öppnats ska läkemedlet förvaras torrt och användas inom 6 veckor. Använd den självhäftande etiketten på ytterkartongen för att anteckna datumet du öppnade skyddspåsen och fäst etiketten på inhalatorns undersida.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

De aktiva substanserna är: beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat och glykopyrronium.

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 88 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Övriga innehållsämnen är: laktosmonohydrat (se avsnitt 2) och magnesiumstearat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Trydonis är ett vitt till nästan vitt inhalationspulver.

Det tillhandahålls i en vit inhalator av plast som kallas NEXThaler försedd med ett grått skyddslock över munstycket och en räknare för inhalationerna.

Varje inhalator är förpackad i en förseglad skyddspåse.

Trydonis tillhandahålls i förpackningar innehållande en inhalator, och i flerpäck med två eller tre inhalatorer, som ger 120 inhalationer vardera (120, 240 eller 360 inhalationer).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

### **Tillverkare**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **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

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

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

**Irland**  
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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

## Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.