

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipiente con efecto conocido

Cada inhalación contiene 9,9 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

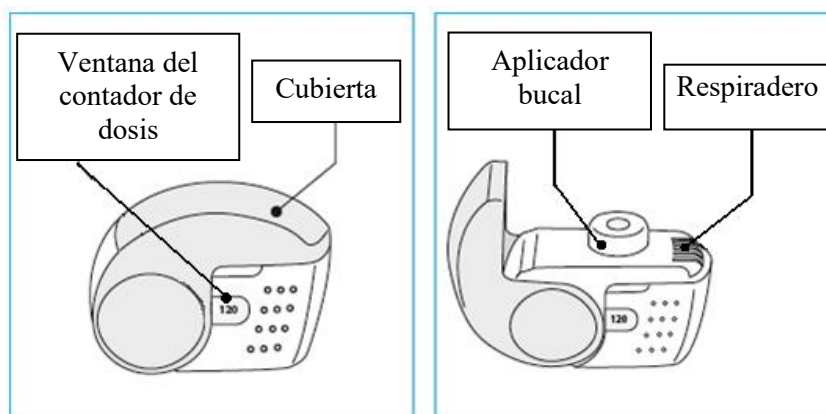
Uso por vía inhalatoria.

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

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

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

Instrucciones de uso



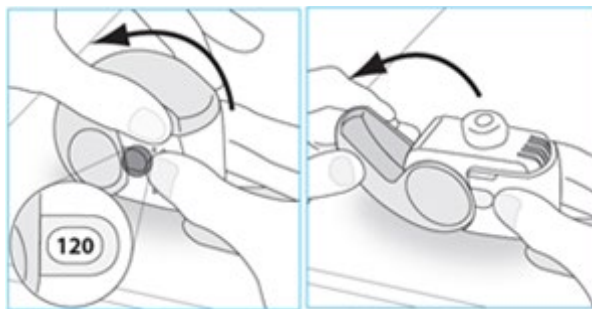
Informe al paciente cuando utilice un inhalador nuevo

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

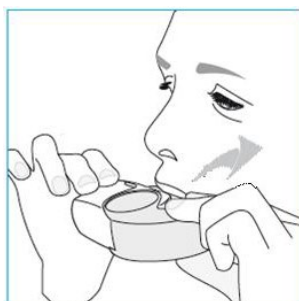
Uso del inhalador

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

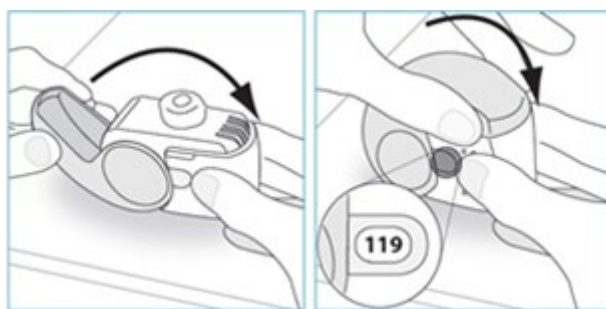
1. El paciente debe sostener el inhalador en posición vertical, comprobar el número de dosis (cualquier número entre “1” y “120” indica que quedan dosis) y abrir completamente la cubierta.



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



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



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

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

Limpieza

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

4.3 **Contraindicaciones**

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

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No apto para uso en episodios agudos

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

Hipersensibilidad

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

Broncoespasmo paradójico

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

Deterioro de la enfermedad

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

Efectos cardiovasculares

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

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

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

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

Neumonía en pacientes con EPOC

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

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

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

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

Efectos de corticoesteroides sistémicos

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

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

Hipopotasemia

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

Hiper glucemia

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

Efecto anticolinérgico

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

Pacientes con insuficiencia renal grave

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

Pacientes con insuficiencia hepática grave

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

Prevención de las infecciones orofaríngeas

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

Alteraciones visuales

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

Contenido de lactosa

Este medicamento contiene lactosa.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

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

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

Interacciones farmacodinámicas

Relacionadas con el formoterol

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

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

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

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

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

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

Relacionadas con el glicopirronio

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

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

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

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

Dipropionato de beclometasona

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

Formoterol

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

Glicopirronio

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Dipropionato de beclometasona

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

Formoterol

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

Glicopirronio

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

Eficacia clínica y seguridad

Trydonis polvo para inhalación

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

Efectos sobre la función pulmonar

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

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

Flujo inspiratorio

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

Trydonis solución en envase a presión

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

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

Reducción de las exacerbaciones de la EPOC

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

Efectos sobre la función pulmonar

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

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

Resultados sintomáticos

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Trydonis – combinación fija

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

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

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

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

Efecto de la insuficiencia renal

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

Dipropionato de beclometasona

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

Absorción, distribución y biotransformación

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

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

Eliminación

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Formoterol

Absorción y distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Glicopirronio

Absorción y distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad

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

Toxicidad a dosis repetidas

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

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

21 meses.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Tamaños de envases:

Envase de 1 inhalador con 120 inhalaciones

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

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

Fecha de la primera autorización: 26/abril/2018

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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