

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trydonis 87 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Pomocná látka se známým účinkem

Přípravek Trydonis obsahuje 8,856 mg ethanolu v jednom vstříku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu

Bezbarvý až nažloutlý kapalný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Udržovací léčba u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), u nichž léčba kombinací inhalačního kortikosteroidu a beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem nebo kombinací beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty není dostatečná (účinky na kontrolu příznaků a prevenci exacerbací - viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.
Maximální dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku 65 let a starším) není potřeba upravovat dávku.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Trydonis lze u pacientů s lehkou (glomerulární filtrace [GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až středně těžkou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin použít v doporučené dávce. Použití u pacientů s těžkou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště

pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být zvažováno pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

O podávání přípravku Trydonis pacientům s těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako onemocnění třídy C dle Child-Pugha) není dostatek údajů a léčivý přípravek má být u těchto pacientů používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Použití přípravku Trydonis u pediatrické populace (ve věku do 18 let) v indikaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) není relevantní.

Způsob podání

K inhalačnímu podání.

Aby bylo zajištěno správné podávání léčivého přípravku, lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacientovi ukázat, jak se inhalátor správně používá, a pravidelně kontrolovat správnost pacientem používané inhalační techniky (viz „Návod k použití“ uvedený níže). Pacienta je třeba poučit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval návod k použití uvedený v příbalové informaci.

Tento léčivý přípravek má na zadní straně inhalátoru počítadlo dávek nebo indikátor dávek, které ukazuje, kolik vstříků zbývá. U tlakových obalů na 60 a 120 vstříků je při každém stisknutí obalu pacientem uvolněna dávka roztoku (jeden vstřík) a počet uváděný počítadlem se sníží o hodnotu jedné. U tlakového obalu na 180 vstříků je při každém stisknutí tlakového obalu pacientem uvolněna dávka roztoku (jeden vstřík) a indikátor se o malý úsek pootočí; počet zbývajících dávek uváděný počítadlem se zobrazuje v intervalech po 20.

Pacienta je třeba informovat, že inhalátor nesmí upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na počítadle.

Návod k použití

Příprava inhalátoru (priming)

Před prvním použitím inhalátoru má pacient stříknout jeden vstřík do vzduchu, aby se ujistil, že inhalátor pracuje správně (priming). Před prostříknutím tlakového obalu na 60, 120 nebo 180 vstříků má být na počítadle/indikátoru zobrazena hodnota 61, 121 nebo 180. Po prostříknutí má být na počítadle/indikátoru zobrazena hodnota 60, 120 nebo 180.

Použití inhalátoru

Pacient má při inhalaci z inhalátoru stát nebo sedět ve vzpřímené poloze. Je třeba postupovat podle níže uvedených pokynů.

DŮLEŽITÉ: Je nutné, aby kroky 2 až 5 nebyly prováděny příliš rychle:

1. Pacient má sejmout ochranné víčko náustku a zkontrolovat, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot nebo jiných cizích předmětů.
2. Pacient má vydechnout pomalu a jak nejvíce je to možné, aby vyprázdnil plíce.
3. Pacient má držet inhalátor ve svislé poloze nádobkou vzhůru, vložit náustek do úst mezi zuby a pevně ho sevřít, ale nekousat. Rty mají obemýkat náustek a jazyk má být naplocho pod ním.
4. V tomto okamžiku se pacient má začít pomalu a hluboce nadechovat ústy, dokud nebude mít plíce naplněné vzduchem (nádech by měl trvat 4-5 sekund). Ihned poté, co se začne nadechovat, má pacient pevně zatlačit na horní část tlakového obalu, aby byla uvolněna jedna dávka.
5. Pacient pak má zadržet dech, co nejdéle je to možné, poté vyjmout inhalátor z úst a pomalu vydechnout. Pacient nemá vydechnout do inhalátoru.
6. Pacient má zkontrolovat, že se počítadlo dávek (nebo indikátor dávek) posunulo tak, jak mělo.

K inhalaci druhé dávky má pacient držet inhalátor ve svislé poloze po dobu přibližně 30 sekund a opakovat kroky 2 až 6.

Pokud se po inhalaci objeví obláček mlhy, buď z inhalátoru nebo po stranách úst, je třeba postup zopakovat od kroku 2.

Po použití má pacient uzavřít inhalátor ochranným víčkem náustku a zkontrolovat počítadlo dávek nebo indikátor dávek.

Po inhalaci si pacient má vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby (viz také bod 4.4).

Kdy si obstarat nový inhalátor

Pacient musí být poučen, aby si obstaral nový inhalátor, když počítadlo dávek nebo indikátor dávek ukazuje číslo 20. Inhalátor musí přestat používat, jakmile počítadlo nebo indikátor ukazuje 0, neboť množství zbylé v nádobce nemusí stačit k uvolnění úplného vstříku.

Další pokyny pro zvláštní skupiny pacientů

Pro pacienty se slabýma rukama může být snadnější držet inhalátor oběma rukama. V tom případě musí položit oba ukazováky na horní část tlakového obalu a oba palce na dno inhalátoru.

Pacienti, pro něž je obtížné synchronizovat spuštění vstříku aerosolu s nádechem, mohou použít nástavec AeroChamber Plus. Nástavec musí být správně vyčištěn podle pokynů v příslušné příbalové informaci. Aby bylo zajištěno optimální podání inhalované léčivé látky do plic, musí být pacienti poučeni svým lékařem nebo lékárníkem o správném používání inhalátoru a nástavce a péči o ně. Lékař nebo lékárník také mají zkontrolovat techniku aplikace, kterou pacienti používají. Správného podání dosáhnou pacienti používající nástavec AeroChamber Plus tak, že se ihned po stisku jednou pomalu a zhluboka nadechnou přes nástavec, bez prodlevy mezi spuštěním vstříku a nádechem. Případně se mohou pacienti po spuštění vstříku jednoduše nadechnout a vydechnout (ústy), jak je popsáno v příbalovém letáku k nástavci, čímž dojde k podání léčivého přípravku (viz body 4.4 a 5.2).

Čištění

Při pravidelném každodenním čištění inhalátoru mají pacienti odstranit ochranné víčko z náustku a otřít vnitřní a vnější část náustku suchou látkou. Nesmí vyjmát tlakový obal z aplikátoru a k čištění náustku nesmí používat vodu či jiné tekutiny.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není určeno pro akutní podání

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu nebo k léčbě akutní exacerbace onemocnění (tj. jako záchranná terapie).

Hypersenzitivita

Po podání byly hlášeny hypersenzitivní reakce časného typu. Pokud se objeví známky svědčící o alergické reakci, zejména angioedém (včetně potíží s dýcháním nebo polykáním, otoku jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, léčbu je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

Paradoxní bronchospasmus

Po podání dávky může vzniknout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a dyspnoe. Musí být okamžitě léčen podáním rychle působícího úlevového inhalačního bronchodilatancia. Léčbu je nutno ihned přerušit, vyhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Zhoršení onemocnění

Doporučuje se neukončit léčbu náhle. Pokud pacienti zjistí, že léčba je neúčinná, mají v ní pokračovat, avšak musí vyhledat lékaře. Zvýšení spotřeby úlevových bronchodilatancií je známkou zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby. Náhlé nebo progresivní zhoršení příznaků je potenciálně život ohrožující a pacient má podstoupit neodkladné lékařské vyšetření.

Kardiovaskulární účinky

V důsledku přítomnosti beta2-agonistů s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působících muskarinových antagonistů se má přípravek Trydonis používat s opatrností u pacientů se srdečními arytmiemi, zejména při atrioventrikulárním bloku třetího stupně a tachyarytmii (zrychlená a/nebo nepravidelná srdeční činnost, včetně fibrilace síní), idiopatické subvalvulární aortální stenóze, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, závažném srdečním onemocnění (zejména akutním infarktu myokardu, ischemické chorobě srdeční, kongestivním srdečním selháním), okluzivním vaskulárním onemocněním (zejména ateroskleróze), arteriální hypertenzi a aneurysmatu.

Opatrnost je také nutná při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením QTc intervalu (QTc > 450 milisekund u mužů nebo > 470 milisekund u žen), a to jak s tímto onemocněním vrozeným, tak vyvolaným léčivými přípravky. Pacienti, u nichž byla diagnostikována uvedená kardiovaskulární onemocnění, byli z klinických studií přípravku Trydonis vyloučeni.

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, musí být zajištěno, že přípravek Trydonis nebude podáván po dobu nejméně 12 hodin před začátkem anestezie, protože existuje riziko srdečních arytmií.

Opatrnost je rovněž nutná při léčbě pacientů, kteří mají tyreotoxikózu, diabetes mellitus, feochromocytom a neléčenou hypokalemii.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy byla pozorována zvýšená incidence pneumonií včetně pneumonií vyžadujících hospitalizaci. Existuje určitý důkaz zvýšeného rizika pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, ale to nebylo přesvědčivě prokázáno ve všech studiích.

Neexistuje přesvědčivý klinický důkaz rozdílů ve velikosti rizika pneumonie uvnitř jednotlivých tříd inhalačních kortikosteroidních přípravků.

Lékaři mají být ostražití s ohledem na možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, jelikož klinické známky těchto infekcí zakryjí příznaky exacerbace CHOPN.

Mezi rizikové faktory pneumonie u pacientů s CHOPN patří kouření v současné době, starší věk, nízký index tělesné hmotnosti (*body mass index, BMI*) a závažná CHOPN.

Účinky systémových kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou vyskytnout u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při používání vysokých dávek, předepsaných na dlouhou dobu. Denní dávka přípravku Trydonis odpovídá střední dávce inhalačního kortikosteroidu; navíc je mnohem méně pravděpodobné než u perorálně užívaných kortikosteroidů, že se tyto účinky projeví. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity a vzácněji řada psychologických nebo behaviorálních účinků zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zejména u dětí). Proto je důležité, aby byl pacient pravidelně kontrolován.

Přípravek Trydonis musí být podáván s opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou plicní tuberkulózou a pacientům s plísnovými a virovými infekcemi dýchacích cest.

Hypokalemie

Léčba beta2-agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalemii. Ta pak může způsobit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s těžkým onemocněním, protože tento účinek může být zesílen hypoxií. Hypokalemie může být také potencována současnou léčbou jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii, jako jsou deriváty xantinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5).

Opatrnost se také doporučuje při používání několika úlevových bronchodilatancí. V těchto případech se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Hyperglykemie

Inhalace formoterolu může způsobit zvýšení hladiny glukózy v krvi. Proto u pacientů s diabetem má být podle zavedených pokynů během léčby sledována hladina glukózy v krvi.

Anticholinergní účinek

Glykopyrronium má být užíváno s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s úzkým úhlem a mají být upozorněni, aby přestali používat přípravek Trydonis a ihned kontaktovali lékaře, pokud se objeví jakákoli z těchto známek nebo příznaků.

V důsledku anticholinergních účinků glykopyrronia se navíc dlouhodobé současné podávání s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být přípravek Trydonis používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Trydonis používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Prevence orofaryngeálních infekcí

Pacienty je třeba upozornit, že po inhalaci předepsané dávky si mají vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby, aby se snížilo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Obsah ethanolu

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,856 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstřiku, což odpovídá 17,712 mg na jednu dávku dvou vstřiků. U zvláště citlivých pacientů, kteří užívají disulfiram nebo metronidazol, je teoreticky možná interakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vzhledem k tomu, že glykopyrronium se vylučuje převážně ledvinami, mohou se případně vyskytnout interakce s léčivými přípravky, které ovlivňují renální mechanismy vylučování (viz bod 5.2). Účinek inhibice transportérů organických kationtů v ledvinách (s použitím cimetidinu jako zkušebního inhibitoru transportérů OCT2 a MATE1) na metabolismus inhalačního glykopyrronia ukázal omezené zvýšení jeho celkové systémové expozice (AUC_{0-t}) o 16 % a mírné snížení renální clearance o 20 %, což bylo způsobeno současným podáváním cimetidinu.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto léčivých přípravků se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce

Související s formoterolem

U pacientů užívajících inhalační formoterol je třeba se vyhnout podávání beta-blokátorů, které nejsou kardioselektivní (včetně očních kapek). Pokud jsou z naléhavých důvodů podány, účinek formoterolu bude snížen nebo zrušen.

Současné užívání jiných beta-adrenergických léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky; proto je při současném předepisování jiných beta-adrenergických léčivých přípravků s formoterolem nutná opatrnost.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. Navíc L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy, včetně léčivých přípravků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

U pacientů, kteří současně podstupují anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2-agonistů (viz bod 4.4). U pacientů léčených digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvyšovat náchylnost k arytmiím.

Související s glykopyrroniem

Dlouhodobé současné podávání přípravku Trydonis s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nebylo studováno, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

K dispozici nejsou zkušenosti s použitím ani důkazy o problémech s bezpečností při použití hnacího plynu norfluran (HFA134a) u člověka během těhotenství nebo kojení. Studie účinku hnacího plynu HFA134a na reprodukční funkci a vývoj zárodka a plodu u zvířat však neodhalily žádné klinicky významné nežádoucí účinky.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Trydonis těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že glukokortikoidy mají účinky v časně fázi těhotenství, zatímco beta2-sympatomimetika, jako je formoterol, mají tokolytické

účinky. Podávání přípravku Trydonis v těhotenství a během porodu se proto z preventivních důvodů nedoporučuje.

Přípravek Trydonis lze v těhotenství používat pouze v případě, že předpokládaný přínos pro matku je vyšší než potenciální riziko pro plod. Kojenci a novorozenci matek léčených významnými dávkami přípravku mají být sledováni s ohledem na možnost potlačení funkce nadledvin.

Kojení

K dispozici nejsou žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Trydonis u člověka v období kojení.

Glukokortikoidy se vylučují do lidského mateřského mléka. Lze oprávněně předpokládat, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity se rovněž vylučují do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se formoterol nebo glykopyrronium (a jejich metabolity) vylučují do lidského mateřského mléka, byly ale zjištěny v mateřském mléku kojících zvířat. Anticholinergika jako glykopyrronium by mohla potlačit laktaci.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Trydonis.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie přípravku Trydonis u člověka s ohledem na bezpečnost v otázce fertility. Studie na zvířatech prokázaly negativní dopad na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trydonis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s CHOPN nebo astmatem jsou v uvedeném pořadí: dysfonie (0,3 % a 1,5 %) a orální kandidóza (0,8 % a 0,3 %), které jsou obvykle spojeny s použitím inhalačních kortikosteroidů; svalové spazmy (0,4 % a 0,2 %), které mohou být připsány složce beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem; a sucho v ústech (0,4 % a 0,5 %), což je typický anticholinergní účinek.

U astmatických pacientů se nežádoucí účinky zpravidla vyskytovaly vícečetně během prvních 3 měsíců po zahájení léčby a s dlouhodobým používáním byla jejich incidence méně častá (po 6 měsících léčby).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem/formoterolem/glykopyrroniem, které se vyskytly během klinických studií a po uvedení přípravku na trh, jakož i nežádoucí účinky uvedené pro jednotlivé látky, které jsou již na trhu, jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Pneumonie (u pacientů s CHOPN), faryngitida, orální kandidóza, infekce močových cest ¹ , nasofaryngitida ¹	Časté
	Chřipka ¹ , plísňová infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza ¹ , mykotická (oro)faryngitida, sinusitida ¹ , rinitida ¹ , gastroenteritida ¹ , vulvovaginální kandidóza ¹	Méně časté
	Infekce dolních dýchacích cest (plísňové)	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie ¹	Méně časté
	Trombocytopenie ¹	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida ¹	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce, včetně erytému, otok rtů, obličeje, očí a faryngu	Vzácné
Endokrinní poruchy	Potlačení funkce nadledvin ¹	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	Méně časté
	Snížená chuť k jídlu	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Neklid ¹	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkost, deprese ¹ , agrese ¹ , změny v chování (především u dětí) ¹	Frekvence není známa
	Insomnie	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Tremor, závrať, dysgeuzie ¹ , hypestezie ¹	Méně časté
	Hypersomnie	Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění ¹ (viz také bod 4.4)	Frekvence není známa
	Glaukom ¹ , katarakta ¹	Velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitida ¹	Méně časté
Srdeční poruchy	Fibrilace síní, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, tachykardie, tachyarytmie ¹ , palpitace	Méně časté
	Angina pectoris (stabilní ¹ a nestabilní), extrasystoly (komorové ¹ a supraventrikulární), nodální rytmus, sinusová bradykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie ¹ , zrudnutí ¹ , hypertenze	Méně časté
	Extravazace krve	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Astmatická krize ¹ , kašel, produktivní kašel ¹ , podráždění hrdla, epistaxe ¹ , faryngeální erytém	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus ¹ , exacerbace astmatu, orofaryngeální bolest, faryngeální erytém, faryngeální zánět, sucho v hrdle	Vzácné
	Dyspnoe ¹	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem ¹ , sucho v ústech, dysfagie ¹ , nevolnost, dyspepsie ¹ , pálení rtů ¹ , zubní kaz ¹ , (aftózní) stomatitida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ¹ , kopřivka, pruritus, hyperhidróza ¹	Méně časté
	Angioedém ¹	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové spazmy, myalgie, bolest v končetinách ¹ , muskuloskeletální bolest na hrudníku ¹	Méně časté
	Zpomalení růstu ¹	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, retence moči, nefritida ¹	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹	Méně časté
	Astenie	Vzácné
	Periferní edém ¹	Velmi vzácné

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Vyšetření	Zvýšený C-reaktivní protein ¹ , zvýšený počet trombocytů ¹ , zvýšené volné mastné kyseliny ¹ , zvýšený inzulin v krvi ¹ , zvýšení krevní hladiny ketonů v těle ¹ , snížený kortizol ¹	Méně časté
	Zvýšený krevní tlak ¹ , snížený krevní tlak ¹	Vzácné
	Snížená kostní denzita ¹	Velmi vzácné

¹ Nežádoucí účinky uvedené v souhrnu údajů o přípravku u alespoň jedné individuální složky, avšak nepozorované jako nežádoucí účinky v klinickém vývoji přípravku Trydonis.

Některé pozorované nežádoucí účinky typicky souvisejí s těmito látkami:

Beklometason-dipropionát

Pneumonie, orální plísňové infekce, plísňové infekce dolních dýchacích cest, dysfonie, podráždění hrdla, hyperglykemie, psychiatrické poruchy, snížený kortizol, rozmazané vidění.

Formoterol

Hypokalemie, hyperglykemie, tremor, palpitace, svalové spazmy, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, zvýšený krevní tlak, snížený krevní tlak, fibrilace síní, tachykardie, tachyarytmie, angina pectoris (stabilní a nestabilní), komorové extrasystoly, nodální rytmus.

Glykopyrronium

Glaukom, fibrilace síní, tachykardie, palpitace, sucho v ústech, zubní kaz, dysurie, retence moči, infekce močových cest.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Trydonis může vyvolat známky a příznaky způsobené farmakologickými účinky jednotlivých složek, včetně těch, k nimž dochází při předávkování jinými beta2-agonisty nebo anticholinergiky, a které jsou v souladu se známými účinky inhalačních kortikosteroidů dané třídy (viz bod 4.4). Pokud dojde k předávkování, pacient má být léčen podpůrnou léčbou za příslušného sledování podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy.

ATC kód: R03AL09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Trydonis obsahuje beklometason-dipropionát, formoterol a glykopyrronium (BDP/FF/G) ve formě roztoku vytvářejícího aerosol se zvláště jemnými částicemi s průměrným aerodynamickým průměrem inhalovaných částic (mass median aerodynamic diameter, MMAD) přibližně 1,1 mikrometru a při současné depozici všech tří složek. Aerosolové částice přípravku Trydonis jsou v průměru mnohem menší než částice podané v přípravcích, které nejsou ve formě zvláště jemného

aerosolu. U beklometason-dipropionátu to způsobuje mnohem silnější účinek než u přípravků, u kterých při podání nedochází k distribuci zvláště jemných částic (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravku Trydonis se zvláště jemnými částicemi odpovídá 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravku, který není ve formě zvláště jemného aerosolu).

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách vykazuje glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích. Glukokortikoidy se široce využívají k supresi zánětu u chronických zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Jejich účinek je zprostředkovan vazbou na receptory glukokortikoidů v cytoplazmě vedoucí ke zvýšené transkripci genů protizánětlivých proteinů.

Formoterol

Formoterol je selektivní beta2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek se dostavuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po podání jedné dávky.

Glykopyrronium

Glykopyrronium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný k inhalaci při bronchodilatační léčbě. Glykopyrronium působí prostřednictvím zablokování bronchokonstrikčního účinku acetylcholinu v buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a vede tedy k rozšíření dýchacích cest. Bylo prokázáno, že glykopyrronium-bromid je antagonist muskarinových receptorů s vysokou afinitou s více než 4násobnou selektivitou pro lidské receptory M3 než pro lidský receptor M2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Program klinického vývoje fáze III u CHOPN byl proveden s BDP/FF/G 87/5/9 a zahrnoval dvě 52týdenní studie s aktivní kontrolou. Studie TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů v dávce dvou inhalací dvakrát denně (1 368 randomizovaných pacientů). Studie TRINITY porovnávala BDP/FF/G a tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně; navíc byly účinky porovnávány s magistraliter trojkombinací sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů (což odpovídalo podané dávce 84,6/5,0 mikrogramů), dvě inhalace dvakrát denně, plus tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (2 691 randomizovaných pacientů). Obě studie byly prováděny u pacientů s klinickou diagnózou CHOPN se závažným až velmi závažným omezením průtoku vzduchu (FEV₁ méně než 50 % předpokládané hodnoty), se skóre příznaků v testu hodnocení CHOPN (COPD Assessment Test, CAT) 10 nebo více, a nejméně s jednou exacerbací CHOPN v předchozím roce. Dvě studie zařadily přibližně 20 % pacientů, kteří používali nástavec AeroChamber Plus.

Dále byly provedeny dvě studie fáze IIIb s cílem podpořit zjištění o klinické účinnosti a bezpečnosti BDP/FF/G. TRISTAR byla 26týdenní otevřená studie s aktivní kontrolou, která srovnávala BDP/FF/G s magistraliter kombinací sestávající z fixní kombinace flutikason/vilanterol 92/22 mikrogramů prášek k inhalaci, jedna inhalace jednou denně, plus tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (1 157 randomizovaných pacientů). TRIBUTE byla 52týdenní studie s aktivní kontrolou, která srovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (1 532 randomizovaných pacientů). Obě studie byly provedeny u podobné populace pacientů s CHOPN jako studie TRILOGY a TRINITY.

Snížení počtu exacerbací CHOPN

Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G snižoval četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 23 % (četnost 0,41 vs. 0,53 příhod na pacienta/rok; p = 0,005). Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G snižoval četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 20 % (četnost 0,46 vs. 0,57 příhod na pacienta/rok; p = 0,003). Ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia snižoval BDP/FF/G četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 15 % (četnost: 0,50 vs. 0,59 příhod na pacienta/rok; p = 0,043). Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G také snižoval četnost těžkých exacerbací (tj. mimo

středně těžkých exacerbací) o 32 % (četnost 0,067 vs. 0,098 příhod na pacienta/rok; $p = 0,017$). Při srovnání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z beklometason-dipropionátu a fixní kombinace formoterolu plus tiotropium (četnost středně těžkých/těžkých exacerbací: 0,46 vs. 0,45 příhod na pacienta/rok) nebyly pozorovány žádné rozdíly.

Navíc ve srovnání jak s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu, tak s tiotropiem BDP/FF/G významně prodlužoval čas do první exacerbace (poměr rizik 0,80, resp. 0,84; $p = 0,020$, resp. 0,015), přičemž mezi BDP/FF/G a magistraliter trojkombinací sestávající z beklometason-dipropionátu a fixní kombinace formoterolu plus tiotropium nebyly rozdíly (poměr rizik 1,06).

Účinky na plicní funkci

FEV₁ před podáním dávky

Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G zlepšoval FEV₁ před podáním dávky o 81 ml po 26 týdnech léčby a o 63 ml po 52 týdnech léčby. Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G zlepšoval FEV₁ před podáním dávky o 51 ml po 26 týdnech léčby a o 61 ml po 52 týdnech léčby. Tato zlepšení byla statisticky významná ($p < 0,001$). Ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia zlepšil BDP/FF/G průměrnou FEV₁ před podáním dávky během 52týdenní léčebné fáze o 22 ml ($p=0,018$). Podobná zlepšení, ačkoli nebyla statisticky významná, byla pozorována v týdnech 26 a 52.

Při srovnávání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu plus tiotropium nebyly zjištěny žádné rozdíly (rozdíl 3 ml v hodnotě FEV₁ před podáním dávky po 52 týdnech léčby).

FEV₁ za 2 hodiny po podání dávky

Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G významně zlepšoval FEV₁ za 2 hodiny po podání dávky o 117 ml po 26 týdnech léčby a o 103 ml po 52 týdnech léčby ($p < 0,001$). Tento cílový parametr byl měřen pouze ve studii TRILOGY.

Inspirační kapacita (IC)

Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G významně zlepšoval IC o 39 ml ($p = 0,025$) a 60 ml ($p = 0,001$) po 26, resp. 52 týdnech léčby. Podobné účinky byly pozorovány při porovnání přípravku Trydonis s magistraliter trojkombinací. Tento cílový parametr byl měřen pouze ve studii TRINITY.

Výsledky týkající se příznaků

BDP/FF/G významně zlepšoval dyspnoe (měřenou jako fokální skóre indexu přechodné dyspnoe [Transition Dyspnoea Index – TDI]) po 26 týdnech léčby ve srovnání s výchozím stavem (o 1,71 jednotky; $p < 0,001$), avšak upravený průměrný rozdíl oproti fixní kombinaci beklometason-dipropionátu a formoterolu nebyl statisticky významný (0,21 jednotky; $p = 0,160$). Analýza respondérů prokázala, že významně vyšší procento pacientů vykazovalo klinicky významné zlepšení (fokální skóre vyšší nebo rovno 1) po 26 týdnech léčby BDP/FF/G ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu (57,4 % vs. 51,8 %; $p = 0,027$). TDI byl měřen pouze ve studii TRILOGY.

BDP/FF/G rovněž vykazoval ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu s tiotropiem a s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia statisticky významně příznivější účinky na zlepšení kvality života (měřené jako celkové skóre v dotazníku Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ). Při srovnání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z flutikasonu a fixní kombinace vilanterolu plus tiotropium nebyly pozorovány žádné rozdíly. Analýza respondérů prokázala, že významně vyšší procento pacientů vykazovalo klinicky významné zlepšení (snížení oproti výchozí hodnotě větší nebo rovno 4) po 26 a 52 týdnech léčby BDP/FF/G ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu a s tiotropiem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trydonis u všech podskupin pediatrické populace v indikaci CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trydonis – fixní kombinace

Systémová expozice beklometason-dipropionátu, formoterolu a glykopyrroniu byla hodnocena ve farmakokinetické studii provedené u zdravých jedinců. Tato studie srovnávala údaje získané po podání jedné dávky přípravku Trydonis (4 inhalace obsahující 100/6/25 mikrogramů, neobchodovaná formulace obsahující dvojnásobek schválené síly glykopyrronia) nebo jedné dávky magistraliter kombinace beklometason-dipropionátu/formoterolu (4 inhalace obsahující 100/6 mikrogramů) plus glykopyrronium (4 inhalace obsahující 25 mikrogramů). Maximální plazmatická koncentrace a systémová expozice hlavnímu účinnému metabolitu beklometason-dipropionátu (beklometason-17-monopropionátu) a formoterolu po podání fixní nebo magistraliter kombinace byly podobné. Maximální plazmatická koncentrace glykopyrronia po podání fixní nebo magistraliter kombinace byla podobná, přičemž po podání přípravku Trydonis byla systémová expozice mírně vyšší než po podání magistraliter kombinace. Tato studie také hodnotila možné farmakokinetické interakce mezi aktivními složkami přípravku Trydonis srovnáním farmakokinetických údajů získaných po podání jedné dávky magistraliter kombinace nebo po podání jedné dávky jednotlivých složek beklometason-dipropionátu/formoterolu nebo glykopyrronia. Farmakokinetická interakce nebyla přesvědčivě prokázána, avšak u magistraliter kombinace byla hladina formoterolu a glykopyrronia přechodně mírně vyšší bezprostředně po podání dávky než po podání jednotlivých složek. Upozorňujeme, že glykopyrronium jako jednotlivá složka v tlakovém inhalátoru s odměřovanými dávkami, který byl použit ve farmakokinetických studiích, není na trhu dostupné.

Proporcionálnost dávky u systémové a plicní expozice beklometason-dipropionátu byla hodnocena ve farmakokinetické studii provedené u zdravých jedinců s lékovými formami BDP/FF/G neuvedenými na trh, které obsahovaly dvojnásobek schválené síly glykopyrronia (podávané v odměřené dávce). Studie porovnávala údaje získané po léčbě jednou dávkou (4 inhalace) BDP/FF/G 200/6/25 mikrogramů nebo jednou dávkou (4 inhalace) BDP/FF/G 100/6/25 mikrogramů (ani jedna z lékových forem není dostupná na trhu a obě obsahují dvojnásobek schválené síly glykopyrronia). Léčba BDP/FF/G 200/6/25 mikrogramů vedla v porovnání s BDP/FF/G 100/6/25 mikrogramů k dvojnásobně vyšší systémové a plicní expozici beklometason-dipropionátu a jeho hlavnímu aktivnímu metabolitu (beklometason-17-monopropionát), což odpovídá různým silám uvedených dvou lékových forem. Systémová a plicní expozice glykopyrroniu a formoterolu byla po těchto dvou způsobech léčby podobná, i když u C_{max} glykopyrronium-bromidu byla pozorována vysoká variabilita.

Srovnání mezi studii ukázalo, že farmakokinetika beklometason-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrronia u pacientů s CHOPN a u zdravých jedinců je podobná.

Vliv nástavce

Použití přípravku Trydonis s nástavcem AeroChamber Plus u pacientů s CHOPN zvyšovalo plicní dostupnost beklometason-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrronia (maximální plazmatická koncentrace se zvýšila o 15 %, 58 % a 60 %). Celková systémová expozice (měřená jako AUC_{0-t}) byla mírně snižena u beklometason-17-monopropionátu (o 37 %) a formoterolu (o 24 %), zatímco u glykopyrronia byla zvýšena (o 45 %). Viz také bod 4.2.

Vliv poruchy funkce ledvin

Systémová expozice (AUC_{0-t}) beklometason-dipropionátu, jeho metabolitu beklometason-17-monopropionátu a formoterolu nebyla ovlivněna lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin. U glykopyrronia nebyl zjištěn vliv na subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Bylo však pozorováno zvýšení celkové systémové expozice až na 2,5násobek u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m²), a to jako následek významného snížení množství vylučovaného moči (přibližně 90 % snížení renální clearance glykopyrronia). Simulace provedené s použitím farmakokinetického modelu prokázaly, že i při extrémních hodnotách kovariát (tělesná hmotnost nižší než 40 kg a současně glomerulární filtrace nižší než 27 ml/min/1,73 m²) zůstává expozice léčivým látkám přípravku Trydonis přibližně v 2,5násobném rozsahu ve srovnání s expozicí u typického pacienta, u něhož mají kovariáty hodnotu mediánu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je prolečivo se slabou vazebnou afinitou ke glukokortikoidovému receptoru. Je hydrolyzován esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který má silnější lokální protizánětlivý účinek v porovnání s prolečivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace

Inhalační beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plicemi; před absorpcí dochází k jeho rozsáhlé přeměně na beklometason-17-monopropionát prostřednictvím esterázových enzymů, které se nacházejí ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu je založena na plicní (36 %) a gastrointestinální absorpci požitě dávky. Biologická dostupnost požitě beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, přeměna na beklometason-17-monopropionát před vstupem do systémového oběhu však činí 41 % dávky absorbované jako aktivní metabolit. Zvýšení systémové expozice při zvyšování inhalované dávky je přibližně lineární. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci činí přibližně 2 % nominální dávky pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát. Po intravenózním podání je distribuce beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/hod), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a rozsáhlejší tkáňovou distribucí jeho aktivního metabolitu (424 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká.

Eliminace

Beklometason-dipropionát je vylučován hlavně stolicí převážně ve formě polárních metabolitů. Vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů ledvinami je zanedbatelné. Terminální poločas eliminace činí přibližně 0,5 hodiny pro beklometason-dipropionát a 2,7 hodiny pro beklometason-17-monopropionát.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla zkoumána, poněvadž však beklometason-dipropionát prochází velmi rychlým metabolismem zprostředkovaným esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, v jehož důsledku vzniká více polárních produktů, tj. beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivňovala farmakokinetiku a bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu.

Formoterol

Absorpce a distribuce

Po inhalaci je formoterol absorbován jak z plic, tak z trávicího traktu. Požitý podíl inhalační dávky po podání inhalátorem s odměřovanými dávkami může být v rozmezí mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % požitě podílu se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Vrcholové plazmatické koncentrace nezměněné léčivé látky se vyskytují během 0,5 až 1 hodiny po perorálním podání. Vazba formoterolu na plazmatické proteiny je 61-64 %, přičemž 34 % je vázáno na albumin. V koncentračním rozmezí dosaženém při terapeutických dávkách nedošlo k nasycení vazby. Eliminační poločas po perorálním podání je 2-3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 mikrogramů je lineární.

Biotransformace

Formoterol je rozsáhle metabolizován. Hlavní cesta zahrnuje přímou konjugaci s fenolovou hydroxylovou skupinou. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta zahrnuje O-demethylaci s následnou konjugací na fenolové 2'-hydroxylové skupině. Na O-demethylaci formoterolu se podílejí izoenzymy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochromu P450. Za hlavní místo metabolismu jsou považována játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích nezpůsobuje inhibici enzymů CYP450.

Eliminace

Kumulativní vylučování formoterolu močí po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru se lineárně zvyšovalo v rozmezí dávek 12-96 mikrogramů. V průměru bylo vyloučeno 8 % dávky jako nezměněný formoterol a 25 % dávky jako celkový formoterol. Na základě plazmatických koncentrací naměřených po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů u 12 zdravých jedinců bylo stanoveno, že průměrný terminální poločas eliminace činil přibližně 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představovaly přibližně 40 %, resp. 60 % nezměněné léčivé látky vylučované do moči. Relativní podíl obou enantiomerů zůstal ve studovaném rozsahu dávek konstantní a po opakovaném podávání nebyla prokázána relativní akumulace jednoho enantiomeru oproti druhému. Po perorálním podání (40 až 80 mikrogramů) přešlo u zdravých jedinců 6 % až 10 % dávky do moči jako nezměněná léčivá látka; až 8 % dávky přešlo do moči jako glukuronid. Celkem 67 % perorální dávky formoterolu se vyloučí do moči (převážně jako metabolity) a zbytek do stolice. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika formoterolu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater; protože však je formoterol převážně eliminován jaterním metabolismem, lze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater očekávat zvýšenou expozici.

Glykopyrronium

Absorpce a distribuce

Glykopyrronium má kvartérní amoniovou strukturu, která omezuje jeho průchod přes biologické membrány a vede k pomalé, proměnlivé a neúplné gastrointestinální absorpci. Po inhalaci glykopyrronia byla biologická dostupnost v plicích 10,5 % (při požití aktivního uhlí), zatímco absolutní biologická dostupnost byla 12,8 % (bez požití aktivního uhlí), což potvrzuje omezenou gastrointestinální absorpci a ukazuje, že více než 80 % systémové expozice glykopyrroniumu pocházelo z absorpce plicemi. Po opakované inhalaci dvou denních dávek v rozmezí od 12,5 do 50 mikrogramů z tlakového inhalátoru s odměřovanými dávkami u pacientů s CHOPN vykazovalo glykopyrronium lineární farmakokinetiku s nízkou systémovou akumulací v ustáleném stavu (medián míry akumulace činil 2,2-2,5).

Zdánlivý distribuční objem (V_z) inhalovaného glykopyrronia byl ve srovnání s intravenózní infuzí zvýšený (6 420 l vs. 323 l), což odpovídá pomalejší eliminaci po inhalaci.

Biotransformace

Metabolický vzorec glykopyrronia *in vitro* (u jaterních mikrosomů a hepatocytů člověka, psů, potkanů, myši a králíků) byl u různých živočišných druhů podobný a hlavní metabolickou reakcí byla hydroxylace na fenylovém nebo cyklopentylovém kruhu. Bylo zjištěno, že jediným enzymem zodpovědným za metabolismus glykopyrronia je CYP2D6.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas glykopyrronia u zdravých dobrovolníků byl přibližně 6 hodin po intravenózní injekci, zatímco po inhalaci u pacientů s CHOPN se pohyboval v rozmezí od 5 do 12 hodin v ustáleném stavu. Po jednorázové intravenózní injekci glykopyrronia se 40 % dávky během 24 hodin vyloučilo do moči. U pacientů s CHOPN užívajících opakovaně dvakrát denně inhalační glykopyrronium byl podíl dávky vyloučené do moči v rozmezí od 13,0 % do 14,5 % v ustáleném stavu. Střední renální clearance byla podobná v celém rozsahu testovaných dávek i po jednorázové a opakované inhalaci (v rozmezí 281-396 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti

V inhalační studii se psy s telemetrickým zařízením byl hlavním cílovým systémem akutních účinků přípravku Trydonis kardiovaskulární systém (zvýšení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku, změny na EKG při vyšších dávkách). Tyto účinky pravděpodobně souvisí zejména s beta2-adrenergí

aktivitou formoterolu a antimuskarinovou aktivitou glykopyrronia. Při srovnání s jednotlivými složkami přípravku nebyl prokázán potenciační účinek trojkombinace.

Toxicita po opakovaném podávání

V inhalačních studiích přípravku Trydonis s opakovaným podáváním dávek potkanům a psům po dobu až 13 týdnů souvisely hlavní pozorované změny s účinkem na imunitní systém (pravděpodobně v důsledku systémových kortikosteroidních účinků beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu) a kardiovaskulární systém (pravděpodobně ve vztahu k beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinové aktivitě glykopyrronia). Toxikologický profil trojkombinace odpovídal profilu jednotlivých aktivních složek, aniž by došlo k relevantnímu zvýšení toxicity a výskytu neočekávaných nálezů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Beklometason-dipropionát/beklometason-17-monopropionát byl považován za látku zodpovídající za účinky v oblasti reprodukční toxicity u potkanů, jako je například snížení míry početí, indexu plodnosti, parametrů časného embryonálního vývoje (ztráta schopnosti zahnízdění oplodněného vajíčka), zpoždění osifikace a zvýšený výskyt viscerálních odchylek. Tokolytické a antimuskarinové účinky připisované beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinová aktivita glykopyrronia ovlivňovaly březí potkany v pozdní fázi březosti a/nebo časné fázi laktace, což vedlo ke ztrátám mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita přípravku Trydonis nebyla hodnocena. V systému konvenčních testů však jednotlivé aktivní složky nevykazovaly genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

U přípravku Trydonis nebyly provedeny studie kancerogenity. Ve 104týdenní inhalační studii kancerogenity u potkanů a 26týdenní perorální studii kancerogenity u transgenních myší Tg.rasH2 však nebyl u glykopyrronium-bromidu zaznamenán kancerogenní potenciál. Publikované údaje týkající se dlouhodobých studií provedených s beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem u potkanů nenaznačují žádný klinicky relevantní kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Kyselina chlorovodíková
Norfluran (hnačí plyn)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Tlakový obal s obsahem 60 vstříků

21 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita během používání byla doložena po dobu 2 měsíců při teplotě 25 °C. Po výdeji lze léčivý přípravek uchovávat nejvýše po dobu 2 měsíců při teplotě do 25 °C.

Tlakový obal s obsahem 120 (balení s 1 obalem nebo vícečetné balení) a 180 vstříků

22 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita během používání byla doložena po dobu 4 měsíců při teplotě 25 °C. Po výdeji lze léčivý přípravek uchovávat nejvýše po dobu 4 měsíců při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Nevystavujte teplotám nad 50 °C.

Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání po otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tlakový obal (potažený hliník) s dávkovacím ventilem. Tlakový obal je vložen do polypropylenového inhalátoru, jehož součástí je náustek a počítadlo dávek (60 vstříků nebo 120 vstříků v tlakovém obalu) nebo indikátor dávek (180 vstříků v tlakovém obalu), a je dodáván s polypropylenovým ochranným víčkem náustku.

Velikosti balení:

Balení obsahující 1 obal s 60, 120 nebo 180 vstříky

Vícečetné balení (multipack) obsahující 240 vstříků (2 obaly, každý s obsahem 120 vstříků)

Vícečetné balení (multipack) obsahující 360 vstříků (3 obaly, každý s obsahem 120 vstříků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pro lékárníky:

Zapište datum vydání pacientovi na krabičku.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2018
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trydonis 88 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna inhalace obsahuje 9,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci

Bílý nebo téměř bílý prášek v bílém inhalátoru (NEXThaler).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Udržovací léčba u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), u nichž léčba kombinací inhalačního kortikosteroidu a beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem nebo kombinací beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působícího muskarinového antagonisty není dostatečná (účinky na kontrolu příznaků a prevenci exacerbací – viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.
Maximální dávka jsou dvě inhalace dvakrát denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku 65 let a starším) není potřeba upravovat dávku.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Trydonis lze u pacientů s lehkou (glomerulární filtrace [GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až středně těžkou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin použít v doporučené dávce. Použití u pacientů s těžkou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště

pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být zvažováno pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

O podávání přípravku Trydonis pacientům s těžkou poruchou funkce jater (klasifikovanou jako třída C dle Child-Pugha) není dostatek údajů a léčivý přípravek má být u těchto pacientů používán s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatriká populace

Použití přípravku Trydonis u pediatriká populace (ve věku do 18 let) v indikaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) není relevantní.

Způsob podání

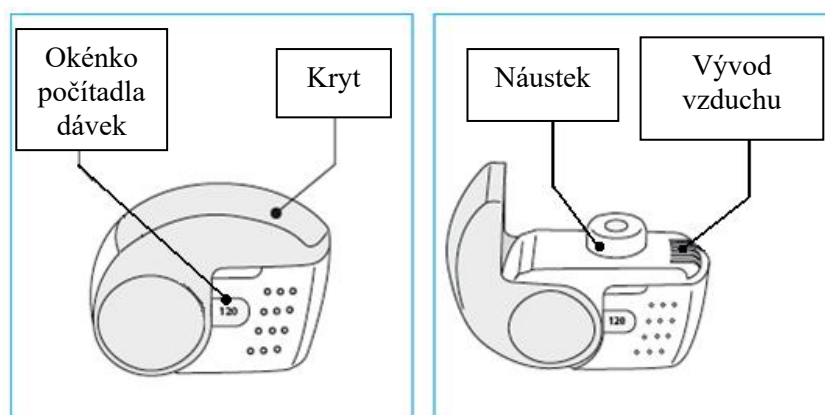
K inhalačnímu podání.

Inhalátor se aktivuje dechem. Aby bylo zajištěno správné podávání léčivého přípravku, lékař nebo jiný zdravotnický pracovník musí pacientovi ukázat, jak se inhalátor správně používá, a pravidelně kontrolovat správnost pacientem používané inhalační techniky (viz „Návod k použití“ uvedený níže).

Pacienta je třeba poučit, aby si pečlivě přečetl příbalovou informaci a dodržoval návod k použití uvedený v příbalové informaci.

Po každé inhalaci si pacient má vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby (viz bod 4.4).

Návod k použití



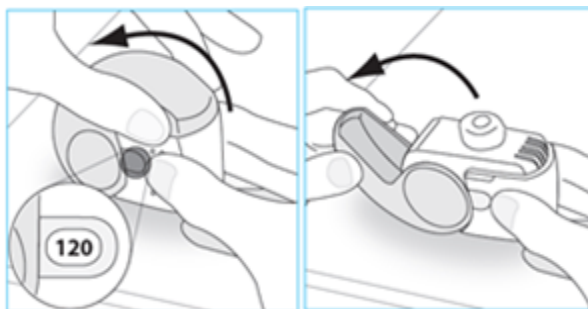
Informujte pacienta, že při zahájení používání nového inhalátoru má postupovat následovně

- Není-li váček zatavený nebo je poškozený nebo pokud inhalátor vypadá rozbitý nebo poškozený, pacient jej má vrátit lékárníkovi, který mu jej vydal, a požádat o nový.
- Na štítek na krabici má pacient zapsat datum, kdy byl váček otevřen.
- Okénko počítadla dávek musí ukazovat „120“. Jestliže je zobrazené číslo menší než „120“, pacient má inhalátor vrátit lékárníkovi, který mu jej vydal, a požádat o nový.

Použití inhalátoru

Při inhalaci z inhalátoru má pacient stát nebo sedět ve vzpřímené poloze. Dále má postupovat podle níže uvedených kroků.

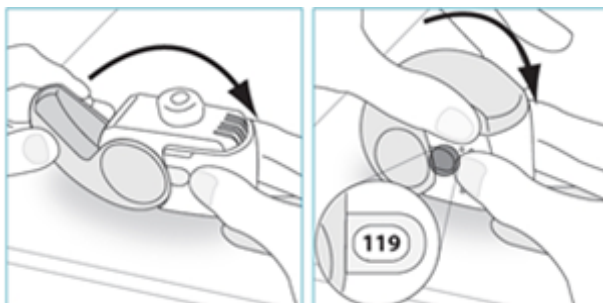
1. Pacient má držet inhalátor v poloze na výšku, zkontrolovat číslo udávající počet dávek (kterékoli číslo mezi „1“ a „120“ značí, že v inhalátoru zbývají dávky) a zcela otevřít kryt.



2. Pacient má vydechnout pomalu a jak nejvíce je to možné, aby vyprázdnil plíce.
3. Pacient má rty obemknout náustek tak, aby nezakryl vývod vzduchu ani do něj nevydechoval.
4. Pacient se má silou a hluboce nadechnout ústy. Při podání dávky může vnímat určitou příchut' nebo slyšet či pocítit kliknutí.



5. Poté má pacient vyjmout inhalátor z úst, zadržet dech, jak nejdéle je to možné (po dobu 5-10 sekund), a pak pomalu vydechnout. Nemá vydechovat do inhalátoru.
6. Po použití má pacient umístit inhalátor znovu do polohy na výšku, zcela zavřít kryt a zkontrolovat počítadlo dávek, aby se ujistil, že se počet o jednu dávku snížil.



7. Pokud si má pacient podat další dávku, je třeba, aby zopakoval kroky 1–6.

POZNÁMKA: Počet inhalací zobrazený v okénku na plášti inhalátoru se při zavření krytu nesníží, jestliže se pacient skrze inhalátor nenadechl. Pacienta je třeba poučít, aby kryt inhalátoru otevíral jen tehdy, je-li to nutné. Pokud pacient inhalátor otevřel, avšak neinhaloval, a kryt pak znovu zavřel, dávka se přesune zpět do nádržky s práškem uvnitř inhalátoru; následující dávku je možné bezpečně inhalovat.

Čištění

Pravidelné čištění inhalátoru není za normálních okolností nutné. Pacient může inhalátor po použití očistit suchým hadříkem nebo papírovým ubrouskem, nikoli však vodou ani jinou tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není určeno pro akutní podání

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě akutních epizod bronchospasmu nebo k léčbě akutní exacerbace onemocnění (tj. jako záchranná terapie).

Hypersenzitivita

Po podání byly hlášeny hypersenzitivní reakce časného typu. Pokud se objeví známky svědčící o alergické reakci, zejména angioedém (včetně potíží s dýcháním nebo polykáním, otoku jazyka, rtů a obličeje), kopřivka nebo kožní vyrážka, léčbu je nutno ihned přerušit a zahájit alternativní léčbu.

Paradoxní bronchospasmus

Po podání dávky může vzniknout paradoxní bronchospasmus s okamžitým zesílením sípání a dyspnoe. Musí být okamžitě léčen podáním rychle působícího úlevového inhalačního bronchodilatancia. Léčbu je nutno ihned přerušit, vyhodnotit stav pacienta a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu.

Zhoršení onemocnění

Doporučuje se neukončit léčbu náhle. Pokud pacienti zjistí, že léčba je neúčinná, mají v ní pokračovat, avšak musí vyhledat lékaře. Zvýšení spotřeby úlevových bronchodilatancií je známkou zhoršení základního onemocnění a vyžaduje přehodnocení léčby. Náhlé nebo progresivní zhoršení příznaků je potenciálně život ohrožující a pacient má podstoupit neodkladné lékařské vyšetření.

Kardiovaskulární účinky

V důsledku přítomnosti beta2-agonistů s dlouhodobým účinkem a dlouhodobě působících muskarinových antagonistů se má přípravek Trydonis používat s opatrností u pacientů se srdečními arytmiemi, zejména při atrioventrikulárním bloku třetího stupně a tachyarytmii (zrychlená a/nebo nepravidelná srdeční činnost, včetně fibrilace síní), idiopatické subvalvulární aortální stenóze, hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, závažném srdečním onemocnění (zejména akutním infarktu myokardu, ischemické chorobě srdeční, kongestivním srdečním selháním), okluzivním vaskulárním onemocněním (zejména ateroskleróze), arteriální hypertenzi a aneurysmatu.

Opatrnost je také nutná při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením QTc intervalu (QTc > 450 milisekund u mužů nebo > 470 milisekund u žen), a to jak s tímto onemocněním vrozeným, tak vyvolaným léčivými přípravky. Pacienti, u nichž byla diagnostikována uvedená kardiovaskulární onemocnění, byli z klinických studií přípravku Trydonis vyloučeni.

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, musí být zajištěno, že přípravek Trydonis nebude podáván po dobu nejméně 12 hodin před začátkem anestezie, protože existuje riziko srdečních arytmií.

Opatrnost je rovněž nutná při léčbě pacientů, kteří mají tyreotoxikózu, diabetes mellitus, feochromocytom a neléčenou hypokalemii.

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy byla pozorována zvýšená incidence pneumonií včetně pneumonií vyžadujících hospitalizaci. Existuje určitý důkaz zvýšeného rizika pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, ale to nebylo přesvědčivě prokázáno ve všech studiích.

Neexistuje přesvědčivý klinický důkaz rozdílů ve velikosti rizika pneumonie uvnitř jednotlivých tříd inhalačních kortikosteroidních přípravků.

Lékaři mají být ostražiti s ohledem na možný vývoj pneumonie u pacientů s CHOPN, jelikož klinické známky těchto infekcí zakryjí příznaky exacerbace CHOPN.

Mezi rizikové faktory pneumonie u pacientů s CHOPN patří kouření v současné době, starší věk, nízký index tělesné hmotnosti (*body mass index, BMI*) a závažná CHOPN.

Účinky systémových kortikosteroidů

Systémové účinky se mohou vyskytnout u jakéhokoli inhalačního kortikosteroidu, zejména při používání vysokých dávek, předepsaných na dlouhou dobu. Denní dávka přípravku Trydonis odpovídá střední dávce inhalačního kortikosteroidu; navíc je mnohem méně pravděpodobné než u perorálně užívaných kortikosteroidů, že se tyto účinky projeví. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, potlačení funkce nadledvin, zpomalení růstu, snížení kostní minerální denzity a vzácněji řada psychologických nebo behaviorálních účinků zahrnujících psychomotorickou hyperaktivitu, poruchy spánku, úzkost, depresi nebo agresi (zejména u dětí). Proto je důležité, aby byl pacient pravidelně kontrolován.

Přípravek Trydonis musí být podáván s opatrností pacientům s aktivní nebo klidovou plicní tuberkulózou a pacientům s plísňovými a virovými infekcemi dýchacích cest.

Hypokalemie

Léčba beta2-agonisty může vést k potenciálně závažné hypokalemii. Ta pak může způsobit nežádoucí kardiovaskulární účinky. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s těžkým onemocněním, protože tento účinek může být zesílen hypoxií. Hypokalemie může být také potencionována současnou léčbou jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat hypokalemii, jako jsou deriváty xantinu, steroidy a diuretika (viz bod 4.5).

Opatrnost se také doporučuje při používání několika úlevových bronchodilatancí. V těchto případech se doporučuje monitorovat hladinu draslíku v séru.

Hyperglykemie

Inhalace formoterolu může způsobit zvýšení hladiny glukózy v krvi. Proto u pacientů s diabetem má být podle zavedených pokynů během léčby sledována hladina glukózy v krvi.

Anticholinergní účinek

Glykopyrronium má být užíváno s opatrností u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem, hyperplazií prostaty nebo retencí moči. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích akutního glaukomu s úzkým úhlem a mají být upozorněni, aby ukončili léčbu a ihned kontaktovali lékaře, pokud se objeví jakákoli z těchto známek nebo příznaků.

V důsledku anticholinergních účinků glykopyrronia se navíc dlouhodobé současné podávání s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu, zvláště pokud je porucha spojena s významným úbytkem tělesné hmotnosti, má být přípravek Trydonis používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Trydonis používán pouze v případě, že očekávaný přínos převáží potenciální riziko (viz bod 5.2). Tito pacienti mají být sledováni s ohledem na možné nežádoucí účinky.

Prevence orofaryngeálních infekcí

Pacienty je třeba upozornit, že po inhalaci předepsané dávky si mají vypláchnout ústa, vykloktat vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistit zuby, aby se snížilo riziko orofaryngeální kandidové infekce.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu.

Laktóza obsahuje malé množství mléčných proteinů, které mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vzhledem k tomu, že glykopyrronium se vylučuje převážně ledvinami, mohou se případně vyskytnout interakce s léčivými přípravky, které ovlivňují renální mechanismy vylučování (viz bod 5.2). Účinek inhibice transportérů organických kationtů v ledvinách (s použitím cimetidinu jako zkušebního inhibitoru transportéru OCT2 a MATE1) na metabolismus inhalačního glykopyrronia ukázal omezené zvýšení jeho celkové systémové expozice (AUC_{0-t}) o 16 % a mírné snížení renální clearance o 20 %, což bylo způsobeno současným podáváním cimetidinu.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně je výskyt interakcí nepravděpodobný. Možnost systémových účinků při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A (např. ritonaviru, kobicistatu) však nelze vyloučit, a proto je nutná zvýšená opatrnost a při používání těchto léčivých přípravků se doporučuje pacienta náležitě sledovat.

Farmakodynamické interakce

Související s formoterolem

U pacientů užívajících inhalační formoterol je třeba se vyhnout podávání beta-blokátorů, které nejsou kardioselektivní (včetně očních kapek). Pokud jsou z naléhavých důvodů podány, účinek formoterolu bude snížen nebo zrušen.

Současné užívání jiných beta-adrenergických léčivých přípravků může mít potenciálně aditivní účinky; proto je při současném předepisování jiných beta-adrenergických léčivých přípravků s formoterolem nutná opatrnost.

Současná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, antihistaminiky, inhibitory monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresivy a fenothiaziny může prodloužit QT interval a zvýšit riziko komorové arytmie. Navíc L-dopa, L-tyroxin, oxytocin a alkohol mohou zhoršit srdeční toleranci vůči beta2-sympatomimetikům.

Současná léčba inhibitory monoaminoxidázy, včetně léčivých přípravků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

U pacientů, kteří současně podstupují anestezii halogenovanými uhlovodíky, je zvýšené riziko arytmií.

Současná léčba deriváty xanthinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat možný hypokalemický účinek beta2-agonistů (viz bod 4.4). U pacientů léčených digitalisovými glykosidy může hypokalemie zvyšovat náchylnost k arytmiím.

Související s glykopyrroliem

Dlouhodobé současné podávání přípravku Trydonis s jinými léčivými přípravky s obsahem anticholinergních látek nebylo studováno, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Trydonis těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že glukokortikoidy mají účinky v časně fázi těhotenství, zatímco beta2-sympatomimetika, jako je formoterol, mají tokolytické účinky. Podávání přípravku Trydonis v těhotenství a během porodu se proto z preventivních důvodů nedoporučuje.

Přípravek Trydonis lze v těhotenství používat pouze v případě, že předpokládaný přínos pro matku je vyšší než potenciální riziko pro plod. Kojenci a novorozenci matek léčených významnými dávkami přípravku mají být sledováni s ohledem na možnost potlačení funkce nadledvin.

Kojení

K dispozici nejsou žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Trydonis u člověka v období kojení.

Glukokortikoidy se vylučují do lidského mateřského mléka. Lze oprávněně předpokládat, že beklometason-dipropionát a jeho metabolity se rovněž vylučují do lidského mateřského mléka. Není známo, zda se formoterol nebo glykopyrrolium (a jejich metabolity) vylučují do lidského mateřského mléka, byly ale zjištěny v mateřském mléku kojících zvířat. Anticholinergika jako glykopyrrolium by mohla potlačit laktaci.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Trydonis.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie přípravku Trydonis u člověka s ohledem na bezpečnost v otázce fertility. Studie na zvířatech prokázaly negativní dopad na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Trydonis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve 4týdenní studii byl bezpečnostní profil přípravku Trydonis prášek k inhalaci podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u přípravku Trydonis roztok v tlakovém obalu.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s CHOPN nebo astmatem při používání přípravku Trydonis roztok v tlakovém obalu jsou v uvedeném pořadí dysfonie (0,3 % a 1,5 %) a orální kandidóza (0,8 % a 0,3 %), které jsou obvykle spojeny s použitím inhalačních kortikosteroidů; svalové spazmy (0,4 % a 0,2 %), které mohou být připsány složce beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem; a sucho v ústech (0,4 % a 0,5 %), což je typický anticholinergní účinek. Podobně bylo sucho v ústech hlášeno u 2 pacientů (0,6 %) používajících přípravek Trydonis prášek k inhalaci. U astmatických

pacientů se nežádoucí účinky zpravidla vyskytovaly vícečetně během prvních 3 měsíců po zahájení léčby a s dlouhodobým používáním byla jejich incidence méně častá (po 6 měsících léčby).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem/formoterolem/glykopyrroliem, které se vyskytly během klinických studií a po uvedení přípravku na trh, jakož i nežádoucí účinky uvedené pro jednotlivé látky, které jsou již na trhu, jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Pneumonie (u pacientů s CHOPN), faryngitida, orální kandidóza, infekce močových cest ¹ , nasofaryngitida ¹	Časté
	Chřipka ¹ , plísňová infekce dutiny ústní, orofaryngeální kandidóza, ezofageální kandidóza, mykotická (oro)faryngitida, sinusitida ¹ , rinitida ¹ , gastroenteritida ¹ , vulvovaginální kandidóza ¹	Méně časté
	Infekce dolních dýchacích cest (plísňové)	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Granulocytopenie ¹	Méně časté
	Trombocytopenie ¹	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická dermatitida ¹	Méně časté
	Hypersenzitivní reakce, včetně erytému, otok rtů, obličeje, očí a faryngu	Vzácné
Endokrinní poruchy	Potlačení funkce nadledvin ¹	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie, hyperglykemie	Méně časté
	Snížená chuť k jídlu	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Neklid ¹	Méně časté
	Psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkost, deprese ¹ , agrese ¹ , změny v chování (především u dětí) ¹	Frekvence není známa
	Insomnie	Vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté
	Tremor, závrať, dysgeuzie ¹ , hypestezie ¹	Méně časté
	Hypersomnie	Vzácné
Poruchy oka	Rozmazané vidění ¹ (viz také bod 4.4)	Frekvence není známa
	Glaukom ¹ , katarakta ¹	Velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Otosalpingitida ¹	Méně časté
Srdeční poruchy	Fibrilace síní, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, tachykardie, tachyarytmie ¹ , palpitace	Méně časté
	Angina pectoris (stabilní ¹ a nestabilní), extrasystoly (komorové ¹ a supraventrikulární), nodální rytmus, sinusová bradykardie	Vzácné
Cévní poruchy	Hyperemie ¹ , zrudnutí ¹ , hypertenze	Méně časté
	Extravazace krve	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dysfonie	Časté
	Astmatická krize ¹ , kašel, produktivní kašel ¹ , podráždění hrdla, epistaxe ¹ , faryngeální erytém	Méně časté
	Paradoxní bronchospasmus ¹ , exacerbace astmatu, orofaryngeální bolest, faryngeální zánět, sucho v hrdle	Vzácné
	Dyspnoe ¹	Velmi vzácné

Třída orgánového systému podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Gastrointestinální poruchy	Průjem ¹ , sucho v ústech, dysfagie ¹ , nevolnost, dyspepsie ¹ , pálení rtů ¹ , zubní kaz ¹ , (aftózní) stomatitida	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ¹ , kopřivka, pruritus, hyperhidróza ¹	Méně časté
	Angioedém ¹	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy, myalgie, bolest v končetinách ¹ , muskuloskeletální bolest na hrudníku ¹	Méně časté
	Zpomalení růstu ¹	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, retence moči, nefritida ¹	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ¹	Méně časté
	Astenie	Vzácné
	Periferní edém ¹	Velmi vzácné
Vyšetření	Zvýšený C-reaktivní protein ¹ , zvýšený počet trombocytů ¹ , zvýšené volné mastné kyseliny ¹ , zvýšený inzulin v krvi ¹ , zvýšení krevní hladiny ketonů v těle ¹ , snížený kortizol ¹	Méně časté
	Zvýšený krevní tlak ¹ , snížený krevní tlak ¹	Vzácné
	Snížená kostní denzita ¹	Velmi vzácné

¹ Nežádoucí účinky uvedené v souhrnu údajů o přípravku u alespoň jedné individuální složky, avšak nepozorované jako nežádoucí účinky v klinickém vývoji přípravku Trydonis.

Některé pozorované nežádoucí účinky typicky souvisejí s těmito látkami:

Beklometason-dipropionát

Pneumonie, orální plísňové infekce, plísňové infekce dolních dýchacích cest, dysfonie, podráždění hrdla, hyperglykemie, psychiatrické poruchy, snížený kortizol, rozmazané vidění.

Formoterol

Hypokalemie, hyperglykemie, tremor, palpitace, svalové spazmy, prodloužený QT interval na elektrokardiogramu, zvýšený krevní tlak, snížený krevní tlak, fibrilace síní, tachykardie, tachyarytmie, angina pectoris (stabilní a nestabilní), komorové extrasystoly, nodální rytmus.

Glykopyrronium

Glaukom, fibrilace síní, tachykardie, palpitace, sucho v ústech, zubní kaz, dysurie, retence moči, infekce močových cest.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Trydonis může vyvolat známky a příznaky způsobené farmakologickými účinky jednotlivých složek, včetně těch, k nimž dochází při předávkování jinými beta2-agonisty nebo anticholinergiky, a které jsou v souladu se známými účinky inhalačních kortikosteroidů dané třídy (viz bod 4.4). Pokud dojde k předávkování, pacient má být léčen podpůrnou léčbou za příslušného sledování podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, sympatomimetika v kombinaci s anticholinergiky, včetně trojkombinací s kortikosteroidy.
ATC kód: R03AL09.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Trydonis obsahuje beklometason-dipropionát, formoterol a glykopyrronium (BDP/FF/G) ve formě suchého prášku vytvářejícího velmi jemný aerosol se zvláště jemnými částicemi a při současně depozici všech tří složek. Aerosolové částice přípravku Trydonis jsou v průměru mnohem menší než částice podané v přípravcích, které nejsou ve formě zvláště jemného aerosolu. U beklometason-dipropionátu to způsobuje mnohem silnější účinek než u přípravků, u kterých při podání nedochází k distribuci zvláště jemných částic (100 mikrogramů beklometason-dipropionátu v přípravku Trydonis se zvláště jemnými částicemi odpovídá 250 mikrogramům beklometason-dipropionátu v přípravku, který není ve formě zvláště jemného aerosolu).

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách vykazuje glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích. Glukokortikoidy se široce využívají k supresi zánětu u chronických zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Jejich účinek je zprostředkován vazbou na receptory glukokortikoidů v cytoplazmě vedoucí ke zvýšené transkripci genů protizánětlivých proteinů.

Formoterol

Formoterol je selektivní beta2-adrenergní agonista, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinek se dostavuje rychle, během 1–3 minut po inhalaci, a trvá 12 hodin po podání jedné dávky.

Glykopyrronium

Glykopyrronium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný k inhalaci při bronchodilatační léčbě. Glykopyrronium působí prostřednictvím zablokování bronchokonstrikčního účinku acetylcholinu v buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a vede tedy k rozšíření dýchacích cest. Bylo prokázáno, že glykopyrronium-bromid je antagonist muskarinových receptorů s vysokou afinitou s více než 4násobnou selektivitou pro lidské receptory M3 než pro lidský receptor M2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Trydonis prášek k inhalaci

Program vývoje přípravku Trydonis prášek k inhalaci byl proveden s BDP/FF/G 88/5/9 a zahrnoval 4týdenní studii non-inferiority. U studie TRI-D šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, dvojitě matoucí, aktivní látkou kontrolovanou, 3krát zkříženou studii, jež srovnávala 3 léčebná období, každé o délce 4 týdnů, podávání BDP/FF/G prášku k inhalaci, BDP/FF/G roztoku k inhalaci v tlakovém obalu nebo fixní kombinace dávek beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů roztoku k inhalaci v tlakovém obalu; ve všech případech šlo o podávání 2 inhalací dvakrát denně, oddělené 2týdenním vymývacím obdobím, pacientům se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN. Koprimaryními cílovými parametry účinnosti byla změna hodnoty FEV₁ AUC_{0-12h} od výchozího stavu normalizovaná podle času a změna trough (tj. těsně před podáním další dávky) hodnoty FEV₁ po 24 hodinách v den 28.

Účinky na plicní funkci

Randomizováno bylo 366 pacientů. Non-inferiorita BDP/FF/G prášku k inhalaci ve srovnání s BDP/FF/G roztokem k inhalaci v tlakovém obalu byla prokázána u obou koprimaryních cílových parametrů; dolní meze intervalu spolehlivosti pro upravený průměrný rozdíl přitom spadaly nad práh

non-inferiority o hodnotě -50 ml: hodnoty upraveného průměrného rozdílu (95% CI) byly -20 ml (-35; -6) u FEV₁ AUC_{0-12h} a 3 ml (-15; 20) u trough hodnoty FEV₁ po 24 hodinách v den 28.

Jak BDP/FF/G prášek k inhalaci, tak roztok k inhalaci v tlakovém obalu významně zlepšil hodnoty FEV₁ AUC_{0-12h} ve srovnání s fixní kombinací dávek beklometason-dipropionátu a formoterolu ve formě roztoku k inhalaci v tlakovém obalu, a to o 85 ml (95% CI: 70; 99) a 105 ml (95% CI: 90; 120), v uvedeném pořadí (p <0,001 u obou).

Inspirační průtok

Provedena byla otevřená studie s placebem, jejímž cílem bylo ověřit, zda inspirační průtok, který lze do inhalátoru vyvinout, není ovlivněn věkem pacienta, jeho onemocněním a závažností onemocnění, a aktivace a podání léčivých látek pomocí zařízení tedy mohou dosáhnout všichni pacienti. Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů ve všech skupinách věku a onemocnění, kteří dokázali inhalátor aktivovat. Studie se účastnilo osmdesát devět pacientů ve věkovém rozmezí 5-84 let, včetně pacientů se středně těžkým a těžkým astmatem (předpokládaná hodnota FEV₁ >60 % a ≤60 %, v uvedeném pořadí) a pacientů se středně těžkou a těžkou CHOPN (předpokládaná hodnota FEV₁ ≥50 % a <50 %, v uvedeném pořadí). Všichni pacienti, bez ohledu na věk, onemocnění a závažnost onemocnění, byli schopni vyvinout inspirační průtok dostačující k aktivaci inhalátoru. Pacienti s lehkou až těžkou CHOPN byli v doplňující otevřené studii s placebem schopni inhalátor také účinně aktivovat a používat, a to bez ohledu na své funkční omezení.

Trydonis roztok v tlakovém obalu

Program vývoje přípravku Trydonis roztok v tlakovém obalu u CHOPN byl proveden s BDP/FF/G 87/5/9 a zahrnoval dvě 52týdenní studie s aktivní kontrolou. Studie TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů v dávce dvou inhalací dvakrát denně (1 368 randomizovaných pacientů). Studie TRINITY porovnávala BDP/FF/G a tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně; navíc byly účinky porovnávány s magistraliter trojkombinací sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramů (což odpovídalo podané dávce 84,6/5,0 mikrogramů), dvě inhalace dvakrát denně, plus tiotropium 18 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (2 691 randomizovaných pacientů). Studie TRIBUTE srovnávala BDP/FF/G s fixní kombinací indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogramů prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, jedna inhalace jednou denně (1 532 randomizovaných pacientů).

Snížení počtu exacerbací CHOPN

BDP/FF/G snižoval ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu četnost středně těžkých/těžkých exacerbací během 52 týdnů o 23 % (četnost 0,41 vs. 0,53 příhod na pacienta/rok; p = 0,005), ve srovnání s tiotropiem o 20 % (četnost 0,46 vs. 0,57 příhod na pacienta/rok; p = 0,003) a ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia o 15 % (četnost: 0,50 vs. 0,59 příhod na pacienta/rok; p = 0,043). Při srovnání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z beklometason-dipropionátu a fixní kombinace formoterolu plus tiotropium (četnost středně těžkých/těžkých exacerbací: 0,46 vs. 0,45 příhod na pacienta/rok) nebyly pozorovány žádné rozdíly.

Účinky na plicní funkci

Ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu BDP/FF/G zlepšoval FEV₁ před podáním dávky o 71 ml po 28 dnech, o 81 ml po 26 týdnech léčby a o 63 ml po 52 týdnech léčby. Ve srovnání s tiotropiem BDP/FF/G zlepšoval FEV₁ před podáním dávky o 51 ml po 26 týdnech léčby a o 61 ml po 52 týdnech léčby. Tato zlepšení byla statisticky významná (p < 0,001). Ve srovnání s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia zlepšil BDP/FF/G průměrnou FEV₁ před podáním dávky během 52týdenní léčebné fáze o 22 ml (p=0,018). Podobná zlepšení, ačkoli nebyla statisticky významná, byla pozorována v týdnech 26 a 52. Při srovnávání BDP/FF/G a magistraliter trojkombinace sestávající z fixní kombinace beklometason-dipropionátu a formoterolu plus tiotropium nebyly zjištěny žádné rozdíly (rozdíl 3 ml v hodnotě FEV₁ před podáním dávky po 52 týdnech léčby).

Výsledky týkající se příznaků

BDP/FF/G vykazoval ve srovnání s fixní kombinací beklometason-dipropionátu a formoterolu s tiotropiem a s fixní kombinací indakaterolu a glykopyrronia statisticky významně příznivější účinky na zlepšení kvality života (měřené jako celkové skóre v dotazníku Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Trydonis u všech podskupin pediatrické populace v indikaci CHOPN (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trydonis – fixní kombinace

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu (a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu), formoterolu a glykopyrronium-bromidu byla hodnocena ve farmakokinetické studii prováděné u zdravých subjektů, která srovnávala přípravek Trydonis prášek k inhalaci s lékovou formou roztoku v tlakovém obalu; u obou lékových forem byl podáván beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát a glykopyrronium-bromid o síle 100/6/12,5 µg/inhalaci (8 inhalací odpovídalo celkové dávce 800/48/100 µg). Relativní celková systémová expozice byla hodnocena bez požití aktivního uhlí, aby mohla být zjištěna jak léčivá látka absorbovaná z plic, tak z gastrointestinálního traktu; relativní biologická dostupnost v plicích byla hodnocena po požití aktivního uhlí, aby se vyloučila absorpce léčivé látky z gastrointestinálního traktu.

Beklometason-dipropionát se absorboval rychle a vykazoval maximální plazmatickou koncentraci 10 minut po podání dávky, a to jak u přípravku Trydonis prášek k inhalaci, tak u přípravku Trydonis roztok k inhalaci v tlakovém obalu. Podávání prášku k inhalaci vedlo ve srovnání s roztokem v tlakovém obalu ke zvýšení celkové systémové expozice (C_{max} 1,2krát a AUC_{0-t} 2,4krát) a biologické dostupnosti v plicích (C_{max} 1,3krát a AUC_{0-t} 2,5krát). Beklometason-17-monopropionát se tvořil rychle a vykazoval maximální plazmatickou koncentraci zhruba 15–30 minut po podání léčivého přípravku. Podávání prášku k inhalaci vedlo ve srovnání s roztokem v tlakovém obalu k mírnému snížení celkové systémové expozice (C_{max} -17 % a AUC_{0-t} -16 %), zatímco biologická dostupnost v plicích byla u AUC_{0-t} totožná, avšak poněkud nižší u C_{max} (-13 %).

Formoterol se absorboval rychle a vykazoval maximální plazmatickou koncentraci 10 minut po podání dávky, a to jak u prášku k inhalaci, tak u roztoku k inhalaci v tlakovém obalu. Podávání prášku k inhalaci vedlo ve srovnání s roztokem v tlakovém obalu ke zvýšení celkové systémové expozice (C_{max} 1,6krát a AUC_{0-t} 1,2krát) a biologické dostupnosti v plicích (C_{max} 1,8krát a AUC_{0-t} 1,9krát). Farmakokinetický profil glykopyrronium-bromidu charakterizovala rychlá absorpce s maximální plazmatickou koncentrací 10 minut po podání dávky, a to jak u prášku k inhalaci, tak u roztoku k inhalaci v tlakovém obalu. Výsledná celková systémová expozice byla totožná u prášku k inhalaci i roztoku v tlakovém obalu, po hodnocení jako maximální koncentrace však byla 2,2krát vyšší. Biologická dostupnost v plicích byla vyšší u prášku k inhalaci, u něhož došlo k 2,9násobnému zvýšení hodnoty C_{max} a 1,2násobnému zvýšení hodnoty AUC_{0-t} .

Vliv poruchy funkce ledvin

Systémová expozice (AUC_{0-t}) beklometason-dipropionátu, jeho metabolitu beklometason-17-monopropionátu a formoterolu nebyla ovlivněna lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin. U glykopyrronia nebyl zjištěn vliv na subjekty s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin. Bylo však pozorováno zvýšení celkové systémové expozice až na 2,5násobek u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m²), a to jako následek významného snížení množství vylučovaného močí (přibližně 90 % snížení renální clearance glykopyrronia). Simulace provedené s použitím farmakokinetického modelu prokázaly, že i při extrémních hodnotách kovariát (tělesná hmotnost nižší než 40 kg a současně glomerulární filtrace nižší než 27 ml/min/1,73 m²) zůstává expozice léčivým látkám přípravku Trydonis přibližně v 2,5násobném rozsahu ve srovnání s expozicí u typického pacienta, u něhož mají kovariáty hodnotu mediánu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát je prolečivo se slabou vazebnou afinitou ke glukokortikoidovému receptoru. Je hydrolyzován esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát, který má silnější lokální protizánětlivý účinek v porovnání s prolečivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a biotransformace

Inhalační beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plicemi; před absorpcí dochází k jeho rozsáhlé přeměně na beklometason-17-monopropionát prostřednictvím esterázových enzymů, které se nacházejí ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu je založena na plicní (36 %) a gastrointestinální absorpci požitě dávky. Biologická dostupnost požitého beklometason-dipropionátu je zanedbatelná, přeměna na beklometason-17-monopropionát před vstupem do systémového oběhu však činí 41 % dávky absorbované jako aktivní metabolit. Zvýšení systémové expozice při zvyšování inhalované dávky je přibližně lineární. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci činí přibližně 2 % nominální dávky pro nezměněný beklometason-dipropionát a 62 % pro beklometason-17-monopropionát. Po intravenózním podání je distribuce beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizována vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/hod), s malým distribučním objemem v ustáleném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a rozsáhlejší tkáňovou distribucí jeho aktivního metabolitu (424 l). Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká.

Eliminace

Beklometason-dipropionát je vylučován hlavně stolicí převážně ve formě polárních metabolitů. Vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů ledvinami je zanedbatelné. Terminální poločas eliminace činí přibližně 0,5 hodiny pro beklometason-dipropionát a 2,7 hodiny pro beklometason-17-monopropionát.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla zkoumána, poněvadž však beklometason-dipropionát prochází velmi rychlým metabolismem zprostředkovaným esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech, v jehož důsledku vzniká více polárních produktů, tj. beklometason-21-monopropionát, beklometason-17-monopropionát a beklometason, neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivňovala farmakokinetiku a bezpečnostní profil beklometason-dipropionátu.

Formoterol

Absorpce a distribuce

Po inhalaci je formoterol absorbován jak z plic, tak z trávicího traktu. Požitý podíl inhalační dávky po podání inhalátorem s odměřovanými dávkami může být v rozmezí mezi 60 % a 90 %. Nejméně 65 % požitého podílu se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Vrcholové plazmatické koncentrace nezměněné léčivé látky se vyskytují během 0,5 až 1 hodiny po perorálním podání. Vazba formoterolu na plazmatické proteiny je 61-64 %, přičemž 34 % je vázáno na albumin. V koncentračním rozmezí dosaženém při terapeutických dávkách nedošlo k nasycení vazby. Eliminační poločas po perorálním podání je 2-3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 mikrogramů je lineární.

Biotransformace

Formoterol je rozsáhle metabolizován. Hlavní cesta zahrnuje přímou konjugaci s fenolovou hydroxylovou skupinou. Konjugace s kyselinou glukuronidovou je neaktivní. Druhá hlavní cesta zahrnuje O-demethylaci s následnou konjugací na fenolové 2'-hydroxylové skupině. Na O-demethylaci formoterolu se podílejí izoenzymy CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9 cytochromu P450. Za hlavní místo metabolismu jsou považována játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích nezpůsobuje inhibici enzymů CYP450.

Eliminace

Kumulativní vylučování formoterolu močí po jednorázovém inhalačním podání z práškového inhalátoru se lineárně zvyšovalo v rozmezí dávek 12-96 mikrogramů. V průměru bylo vyloučeno 8 %

dávky jako nezměněný formoterol a 25 % dávky jako celkový formoterol. Na základě plazmatických koncentrací naměřených po inhalaci jedné dávky 120 mikrogramů u 12 zdravých jedinců bylo stanoveno, že průměrný terminální poločas eliminace činil přibližně 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantiomery představovaly přibližně 40 %, resp. 60 % nezměněné léčivé látky vylučované do moči. Relativní podíl obou enantiomerů zůstal ve studovaném rozsahu dávek konstantní a po opakovaném podávání nebyla prokázána relativní akumulace jednoho enantiomeru oproti druhému. Po perorálním podání (40 až 80 mikrogramů) přešlo u zdravých jedinců 6 % až 10 % dávky do moči jako nezměněná léčivá látka; až 8 % dávky přešlo do moči jako glukuronid. Celkem 67 % perorální dávky formoterolu se vyloučí do moči (převážně jako metabolity) a zbytek do stolice. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika formoterolu nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater; protože však je formoterol převážně eliminován jaterním metabolismem, lze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater očekávat zvýšenou expozici.

Glykopyrronium

Absorpce a distribuce

Glykopyrronium má kvartérní amoniou strukturu, která omezuje jeho průchod přes biologické membrány a vede k pomalé, proměnlivé a neúplné gastrointestinální absorpci. Po inhalaci glykopyrronia byla biologická dostupnost v plicích 10,5 % (při požití aktivního uhlí), zatímco absolutní biologická dostupnost byla 12,8 % (bez požití aktivního uhlí), což potvrzuje omezenou gastrointestinální absorpci a ukazuje, že více než 80 % systémové expozice glykopyrroniumu pocházelo z absorpce plicemi. Po opakované inhalaci dvou denních dávek v rozmezí od 12,5 do 50 mikrogramů z tlakového inhalátoru s odměřovanými dávkami u pacientů s CHOPN vykazovalo glykopyrronium lineární farmakokinetiku s nízkou systémovou akumulací v ustáleném stavu (medián míry akumulace činil 2,2-2,5).

Zdánlivý distribuční objem (V_z) inhalovaného glykopyrronia byl ve srovnání s intravenózní infuzí zvýšený (6 420 l vs. 323 l), což odpovídá pomalejší eliminaci po inhalaci.

Biotransformace

Metabolický vzorec glykopyrronia *in vitro* (u jaterních mikrosomů a hepatocytů člověka, psů, potkanů, myši a králíků) byl u různých živočišných druhů podobný a hlavní metabolickou reakcí byla hydroxylace na fenylovém nebo cyklopentylovém kruhu. Bylo zjištěno, že jediným enzymem zodpovědným za metabolismus glykopyrronia je CYP2D6.

Eliminace

Průměrný eliminační poločas glykopyrronia u zdravých dobrovolníků byl přibližně 6 hodin po intravenózní injekci, zatímco po inhalaci u pacientů s CHOPN se pohyboval v rozmezí od 5 do 12 hodin v ustáleném stavu. Po jednorázové intravenózní injekci glykopyrronia se 40 % dávky během 24 hodin vyloučilo do moči. U pacientů s CHOPN užívajících opakovaně dvakrát denně inhalační glykopyrronium byl podíl dávky vyloučené do moči v rozmezí od 13,0 % do 14,5 % v ustáleném stavu. Střední renální clearance byla podobná v celém rozsahu testovaných dávek i po jednorázové a opakované inhalaci (v rozmezí 281-396 ml/min).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Farmakologické studie bezpečnosti

V inhalační studii se psy s telemetrickým zařízením byl hlavním cílovým systémem akutních účinků přípravku Trydonis kardiiovaskulární systém (zvýšení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku, změny na EKG při vyšších dávkách). Tyto účinky pravděpodobně souvisí zejména s beta2-adrenergní aktivitou formoterolu a antimuskarinovou aktivitou glykopyrronia. Při srovnání s jednotlivými složkami přípravku nebyl prokázán potenciační účinek trojkombinace.

Toxicita po opakovaném podávání

V inhalačních studiích přípravku Trydonis s opakovaným podáváním dávek potkanům a psům po dobu až 13 týdnů souvisely hlavní pozorované změny s účinkem na imunitní systém (pravděpodobně v důsledku systémových kortikosteroidních účinků beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu) a kardiovaskulární systém (pravděpodobně ve vztahu k beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinové aktivitě glykopyrronia). Toxikologický profil trojkombinace odpovídal profilu jednotlivých aktivních složek, aniž by došlo k relevantnímu zvýšení toxicity a výskytu neočekávaných nálezů.

Reprodukční a vývojová toxicita

Beklometason-dipropionát/beklometason-17-monopropionát byl považován za látku zodpovídající za účinky v oblasti reprodukční toxicity u potkanů, jako je například snížení míry početí, indexu plodnosti, parametrů časného embryonálního vývoje (ztráta schopnosti zahníždění oplodněného vajíčka), zpoždění osifikace a zvýšený výskyt viscerálních odchylek. Tokolytické a antimuskarinové účinky připisované beta2-adrenergní aktivitě formoterolu a antimuskarinová aktivita glykopyrronia ovlivňovaly březí potkany v pozdní fázi březosti a/nebo časně fázi laktace, což vedlo ke ztrátám mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita přípravku Trydonis nebyla hodnocena. V systému konvenčních testů však jednotlivé aktivní složky nevykazovaly genotoxickou aktivitu.

Kancerogenita

U přípravku Trydonis nebyly provedeny studie kancerogenity. Ve 104týdenní inhalační studii kancerogenity u potkanů a 26týdenní perorální studii kancerogenity u transgenních myší Tg-rasH2 však nebyl u glykopyrronium-bromidu zaznamenán kancerogenní potenciál. Publikované údaje týkající se dlouhodobých studií provedených s beklometason-dipropionátem a formoterol-fumarátem u potkanů nenaznačují žádný klinicky relevantní kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (může obsahovat mléčné proteiny)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

21 měsíců.

Po prvním otevření vaku je třeba léčivý přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z vaku až těsně před prvním použitím.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý inhalátor je vybaven šedým krytem náustku a počítadlem inhalací. Konstrukce inhalátoru je ve spodní části tvořena pláštěm s okénkem zobrazujícím počet zbývajících inhalací; tuto spodní část doplňuje kryt. Po otevření krytu, který rovněž aktivuje mechanismus počítadla dávek, se objeví náustek, jímž se léčivý přípravek inhaluje.

Plášť ve spodní části a náustek jsou vyrobeny z akrylonitril-butadien-styrenu, kryt pak z polypropylenu.

Inhalátor je zabalen do tepelně zataveného vaku z polyamidu/aluminia/polyethylenu (PA/Al/PE) nebo polyethylentereftalátu/aluminia/polyethylenu (PET/Al/PE).

Velikosti balení:

Balení s 1 inhalátorem obsahující 120 inhalací.

Vícečetné balení obsahující 240 inhalací (2 inhalátory, každý se 120 inhalacemi).

Vícečetné balení obsahující 360 inhalací (3 inhalátory, každý se 120 inhalacemi).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÁ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

1 tlakový obal s obsahem **60 vstříků**
1 tlakový obal s obsahem **120 vstříků**
1 tlakový obal s obsahem **180 vstříků**

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Tlakový obal s obsahem 60 vstříků:

Po výdeji:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 2 měsíců.

Tlakový obal s obsahem 120 a 180 vstříků:

Po výdeji:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Datum vydání:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

Nevystavujte teplotám nad 50 °C.

Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trydonis 87/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (obsahuje Blue Box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Vícečetné balení: **240 vstříků** (2 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstříků).
Vícečetné balení: **360 vstříků** (3 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstříků).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po výdeji:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Datum vydání

Datum vydání zaznamenejte také na každé jednotlivé balení.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

Nevystavujte teplotám nad 50 °C.

Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trydonis 87/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (NEOBSAHUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý ethanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.
Obsahuje fluorované skleníkové plyny.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

1 tlakový obal s obsahem **120 vstříků**.

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po výdeji:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Datum vydání**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Chraňte před mrazem.

Nevystavujte teplotám nad 50 °C.

Neperforujte tlakový obal.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trydonis 87/5/9 µg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

HLINÍKOVÝ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trydonis 87/5/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu.
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 vstříků

120 vstříků

180 vstříků

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PLASTOVÝ APLIKÁTOR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trydonis 87/5/9 µg

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO JEDNOTLIVÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

1 inhalátor NEXThaler obsahující 120 inhalací.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

Pro pacienta: Zapište datum, kdy jste váček poprvé otevřel(a), a tento štítek nalepte na spodní část inhalátoru.

[Místo pro nalepovací štítek, uvádějící následující text:]

Trydonis 88/5/9 Datum otevření váčku: ../../..

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1274/006 (1 inhalátor se 120 inhalacemi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trydonis 88/5/9 µg prášek k inhalaci

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (obsahuje Blue Box)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

Vícečetné balení: **240 inhalací** (2 inhalátory NEXThaler, každý se 120 inhalacemi).
Vícečetné balení: **360 inhalací** (3 inhalátory NEXThaler, každý se 120 inhalacemi).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření vaku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z vaku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1274/007 (2 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trydonis 88/5/9 µg prášek k inhalaci

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (NEOBSAHUJE BLUE BOX)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna podaná dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů.

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

1 inhalátor NEXThaler obsahující 120 inhalací.

Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

Pro pacienta: Zapište datum, kdy jste váček poprvé otevřel(a), a tento štítek nalepte na spodní část inhalátoru.

[Místo pro nalepovací štítek, uvádějící následující text:]

Trydonis 88/5/9 Datum otevření váčku: .././..

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z váčku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1274/007 (2 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)

EU/1/18/1274/008 (3 inhalátory, každý se 120 inhalacemi)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trydonis 88/5/9 µg prášek k inhalaci

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU VLOŽENÉM DO VNĚJŠÍHO OBALU

VÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a magnesium-stearát.
Další údaje jsou k dispozici v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci

1 inhalátor NEXThaler obsahující **120 inhalací**.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Inhalační podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z vaku až těsně před prvním použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INHALÁTOR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Trydonis 88/5/9 mikrogramů prášek k inhalaci
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Inhalační podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

120 inhalací

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trydonis 87 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů roztok k inhalaci v tlakovém obalu beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trydonis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trydonis používat
3. Jak se přípravek Trydonis používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trydonis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trydonis a k čemu se používá

Přípravek Trydonis je lék pomáhající při dýchání, který obsahuje tři léčivé látky:

- beklometason-dipropionát,
- dihydrát formoterol-fumarátu a
- glykopyrronium.

Beklometason-dipropionát patří do skupiny léků nazývaných kortikosteroidy, které působí tak, že zmenšují otok a podráždění plic.

Formoterol a glykopyrronium jsou léky nazývané bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem. Působí různými způsoby a uvolňují svaly v dýchacích cestách. Tím napomáhají rozšíření dýchacích cest a umožňují snadněji dýchat.

Pravidelná léčba těmito třemi léčivými látkami přináší úlevu od příznaků, jako je dušnost, sípání a kašel u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), a také pomáhá předcházet vzniku příznaků CHOPN. Přípravek Trydonis může omezit příznaky náhlého zhoršení (vzplanutí) příznaků CHOPN. CHOPN je závažné dlouhodobé onemocnění, v jehož průběhu dochází k zablokování dýchacích cest a poškození plicních sklípků v plicích. To pak vede k dýchacím potížím.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trydonis používat

Nepoužívejte přípravek Trydonis

Jestliže jste alergický(á) na beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát dihydrát a/nebo glykopyrronium nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Trydonis se používá jako udržovací léčba obstrukčního onemocnění plic. Nepoužívejte tento lék k léčbě náhlého záchvatu dechové nedostatečnosti nebo sípání.

Pokud se Vám zhorší dýchání

Pokud zaznamenáte zhoršující se dušnost nebo sípání (dýchání s pískavým zvukem) ihned po inhalaci léku, přestaňte inhalátor Trydonis používat a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor. Ihned kontaktujte svého lékaře. Lékař posoudí Vaše příznaky a podle potřeby může zahájit jinou léčbu.

Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Pokud se Vaše onemocnění plic zhorší

Pokud se Vaše příznaky zhorší nebo jsou obtížně zvladatelné (např. jestliže častěji používáte samostatný úlevový inhalátor) nebo jestliže úlevový inhalátor nezlepšuje Vaše příznaky, ihned navštivte svého lékaře. Onemocnění plic se může zhoršovat a je možné, že lékař Vám bude muset předepsat jinou léčbu.

Před použitím přípravku Trydonis se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Jestliže máte problémy se srdcem, jako je angina pectoris (bolest srdce, bolest na hrudi), nedávný srdeční záchvat (srdeční infarkt), srdeční selhání, zúžení tepen kolem srdce (ischemická choroba srdeční), onemocnění srdečních chlopní nebo jakékoliv jiné abnormality srdce nebo pokud máte onemocnění známé jako hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (také známé jako HOCM, tj. stav s abnormálním srdečním svalem).
- Jestliže máte poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelná srdeční frekvence, rychlý pulz nebo bušení srdce, nebo pokud jste byli upozorněni, že záznam činnosti Vašeho srdce (EKG) je abnormální.
- Jestliže máte zúžení tepen (také známé jako ateroskleróza), pokud máte vysoký krevní tlak nebo aneurysma (abnormální vyboulení stěny krevních cév).
- Jestliže máte zvýšenou činnost štítné žlázy.
- Jestliže máte nízkou hladinu draslíku v krvi (hypokalemii). Kombinace přípravku Trydonis s některými jinými léky k léčbě CHOPN nebo léky, jako jsou např. diuretika (léky vyvolávající vylučování vody z těla, určené k léčbě srdečních onemocnění nebo vysokého krevního tlaku), může způsobit výrazný pokles hladiny draslíku v krvi. Proto Vám lékař občas může chtít změřit hladinu draslíku v krvi.
- Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.
- Jestliže máte diabetes (cukrovku). Vysoké dávky formoterolu mohou zvýšit hladinu glukózy v krvi, a proto Vám musí být provedena dodatečná vyšetření krve ke zjištění hladiny cukru v krvi, až začnete tento přípravek používat a také v průběhu léčby.
- Jestliže máte nádor nadledvin (známý jako feochromocytom).
- Jestliže Vám má být podáno anestetikum. V závislosti na typu anestetika může být nutné, abyste přestal(a) používat přípravek Trydonis nejméně 12 hodin před anestezií.
- Jestliže se léčíte nebo jste se někdy léčil(a) s tuberkulózou (TBC) nebo máte-li infekci hrudníku.
- Jestliže máte oční onemocnění nazývané glaukom s úzkým úhlem.
- Jestliže máte potíže s močením.

- Jestliže máte infekci v ústech nebo v hrdle.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, před použitím přípravku Trydonis to sdělte svému lékaři.

Pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli zdravotní problémy nebo alergie, nebo pokud si nejste jistý(á), zda můžete přípravek Trydonis používat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento inhalátor používat.

Jestliže již používáte přípravek Trydonis

Jestliže dlouhodobě používáte přípravek Trydonis nebo vysoké dávky jiných inhalačních kortikosteroidů a dostanete se do situace vyvolávající stres (např. po přijetí do nemocnice po nehodě, po vážném zranění nebo před operací), může být nutné užívat více tohoto přípravku. V takové situaci Vám tedy lékař může zvýšit dávku kortikosteroidů a předepsat Vám je jako tablety nebo injekce, abyste se se stresovou situací vyrovnal(a).

Pokud se u Vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trydonis

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká také léků podobných přípravku Trydonis používaných k léčbě plicních onemocnění.

Některé léky mohou zvyšovat účinky přípravku Trydonis, a pokud tyto léky užíváte (včetně některých léků na HIV: ritonavir, kobicistat), Váš lékař může rozhodnout, že je třeba Vás pečlivě sledovat.

Nepoužívejte tento přípravek s léky zvanými beta-blokátory (používanými k léčbě některých srdečních potíží, jako je angina pectoris, nebo ke snížení krevního tlaku), pokud Vám lékař nepředepsal beta-blokátor, který nemá vliv na dýchání. Beta-blokátory (včetně očních kapek obsahujících beta-blokátory) mohou snížit účinky formoterolu nebo způsobit, že formoterol nebude účinkovat vůbec. Naopak použití jiných beta2-agonistů (léků, které účinkují stejně jako formoterol) může účinky formoterolu zvyšovat.

Použití přípravku Trydonis spolu s:

- léky užívanými k léčbě
 - abnormálního srdečního rytmu (chinidin, disopyramid, prokainamid),
 - alergických reakcí (antihistaminika),
 - příznaků deprese nebo duševních poruch, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy (například fenelzin a isokarboxazid), tricyklická antidepresiva (například amitriptylin a imipramin) či fenothiaziny,může způsobit změny na elektrokardiogramu (EKG, záznam srdeční aktivity). Může také zvýšit riziko poruch srdečního rytmu (komorových arytmií).
- léky užívanými k léčbě Parkinsonovy choroby (levodopa), k léčbě nedostatečné funkce štítné žlázy (levothyroxin), léky obsahujícími oxytocin (který způsobuje děložní kontrakce) a alkoholem může zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků formoterolu na srdce.
- inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), včetně léků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, které se používají k léčbě duševních poruch, může způsobit zvýšení krevního tlaku.
- léky užívanými k léčbě onemocnění srdce (digoxin) může způsobit pokles hladiny draslíku v krvi. Tím se může zvýšit pravděpodobnost vzniku poruchy srdečního rytmu.

- jinými léky užívanými k léčbě CHOPN (teofylin, aminofylin nebo kortikosteroidy) a diuretiky může také způsobit pokles hladiny draslíku v krvi.
- některými anestetiky může zvýšit riziko vzniku poruchy srdečního rytmu.
- disulfiramem, lékem užívaným k léčbě osob s alkoholismem (problémy s nadměrnou konzumací alkoholu), nebo metronidazolem, antibiotikem užívaným k léčbě infekce v těle, může způsobit nežádoucí účinky (např. nevolnost, zvracení, bolesti břicha) vzhledem k malému množství alkoholu obsaženému v přípravku Trydonis.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Trydonis byste měla užívat během těhotenství pouze v případě, že Vám to doporučí Váš lékař. Nedoporučuje se užívat přípravek Trydonis během porodu v důsledku inhibičních účinků formoterolu na děložní kontrakce.

V období kojení byste neměla užívat přípravek Trydonis. Musíte se se svým lékařem rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Trydonis při zvážení přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Trydonis ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Tridonis obsahuje ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,856 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstříku, což odpovídá 17,712 mg na dávku dvou vstříků. Množství alkoholu ve dvou vstřících tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml vína nebo piva. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

3. Jak se přípravek Trydonis používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je dvě dávky (vstříky) ráno a dvě dávky (vstříky) večer.

Pokud máte pocit, že lék není příliš účinný, poraďte se s lékařem.

Pokud jste dříve používal(a) jiný inhalátor obsahující beklometason-dipropionát, poraďte se se svým lékařem, neboť účinná dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Trydonis pro léčbu CHOPN může být nižší než u některých jiných inhalátorů.

Způsob podání

Přípravek Trydonis je určen k inhalačnímu podání.

Lék vdechujte ústy, odkud se dostane přímo do plic.

Tento léčivý přípravek je dodáván v tlakovém obalu s plastovým inhalátorem s náustkem.

Přípravek Trydonis je k dispozici ve třech velikostech obalu:

- obal s obsahem 60 vstříků,
- obal s obsahem 120 vstříků,
- obal s obsahem 180 vstříků.

Jestliže Vám byl předepsán obal s obsahem 60 nebo 120 vstříků

Na zadní straně inhalátoru se nachází počítadlo, které ukazuje, kolik dávek zbývá. Při každém stisknutí tlakového obalu je podána jedna dávka (vstřík) léku a údaj na počítadle se sníží o hodnotu jedna. Inhalátor nesmíte upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na počítadle.

Jestliže Vám byl předepsán obal s obsahem 180 vstříků

Na zadní straně inhalátoru se nachází indikátor, který ukazuje, kolik dávek zbývá. Při každém stisknutí tlakového obalu je podána jedna dávka (vstřík) léku a indikátor dávek se o malý úsek pootočí. Počet zbývajících dávek se zobrazuje v intervalech po 20. Inhalátor nesmíte upustit, protože by mohlo dojít ke snížení hodnoty na indikátoru.

Zkouška inhalátoru

Než inhalátor použijete poprvé, vyzkoušejte jej následujícím způsobem a ujistěte se, že správně funguje.

1. V závislosti na velikosti Vám předepsaného obalu zkontrolujte, že počítadlo dávek ukazuje údaj 61 nebo 121 a že indikátor dávek ukazuje údaj 180.
2. Sejměte ochranné víčko z náustku.
3. Držte inhalátor ve svislé pozici náustkem dolů.
4. Nasměrujte náustek směrem od sebe a silným stisknutím tlakového obalu uvolněte z inhalátoru jednu dávku (vstřík).
5. Zkontrolujte počítadlo dávek nebo indikátor dávek. Jestliže zkoušíte inhalátor poprvé, počítadlo by mělo ukazovat tuto hodnotu:

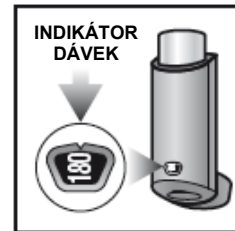
60
- používáte-li obal s obsahem 60 vstříků



120
- používáte-li obal s obsahem 120 vstříků



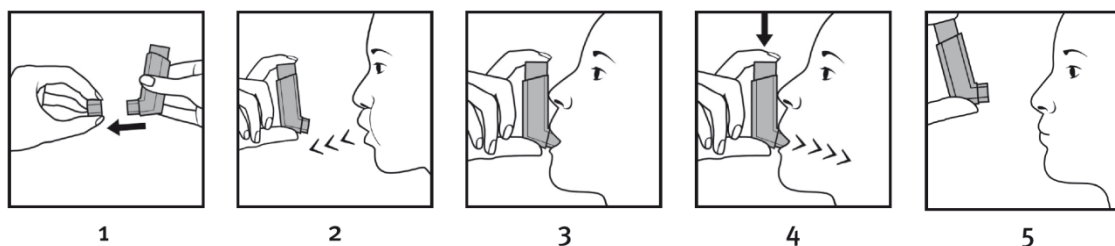
180
- používáte-li obal s obsahem 180 vstříků



Jak inhalátor používat

Při inhalaci stůjte nebo sed'te zpříma.

DŮLEŽITÉ: Kroky 2 až 5 neprovádějte příliš rychle.



1. Sejměte ochranné víčko náustku a zkontrolujte, že náustek je čistý, bez prachu a nečistot.
2. Vydechněte pomalu a jak nejvíce je to možné, abyste vyprázdnil(a) plíce.
3. Držte inhalátor ve svislé poloze s náustkem dole, vložte náustek do úst mezi zuby a pevně jej sevřete, ale nekousejte. Obemkněte rty náustek, jazyk má ležet naplocho pod ním.
4. Pomalu a hluboce se nadechněte ústy, aby se plíce naplnily vzduchem (mělo by to trvat přibližně 4-5 sekund). Ihned poté, co se začnete nadechovat, pevně zatlačte na horní část tlakového obalu, aby byla podána jedna dávka (vstřík).
5. Pak zadržte dech co nejdéle je to možné, poté vyjměte inhalátor z úst a pomalu vydechněte. Nevydechujte do inhalátoru.

6. Zkontrolujte, že se počet dávek uváděný počítadlem (60/120 vstříků) o jednu snížil nebo že se indikátor dávek (180 vstříků) o malý úsek pootočil.

Při podání druhé dávky držte inhalátor ve svislé poloze po dobu přibližně půl minuty, a poté zopakujte kroky 2 až 5.

Pokud se po inhalaci objeví obláček „mlhy“, vycházející buď z horní části inhalátoru nebo po stranách úst, znamená to, že se přípravek Trydonis nedostane do plic tak, jak by měl. Užijte další dávku podle pokynů uvedených od kroku 2.

Po použití znovu nasadte ochranné víčko.

Aby se zabránilo riziku plísňové infekce úst a hrdla, po každém použití inhalátoru si vypláchněte ústa nebo vykloktejte vodou bez jejího spolknutí nebo si vyčistěte zuby.

Kdy si obstarat nový inhalátor

Nový inhalátor si obstarajte, když počítadlo dávek nebo indikátor dávek ukazuje číslo 20. Přestaňte inhalátor používat, jakmile počítadlo nebo indikátor ukazuje 0, neboť množství přípravku zbylé v nádobce nemusí stačit k podání úplné dávky.

Máte-li slabý stisk, může být snadnější držet inhalátor oběma rukama: položte oba ukazováky na horní část inhalátoru a oba palce na dno inhalátoru.

Pokud Vám činí obtíže použít inhalátor na začátku nádechu, můžete použít nástavec AeroChamber Plus. Požádejte o tento nástavec svého lékaře nebo lékárníka.

Je důležité, abyste si přečetl(a) příbalovou informaci, která je dodávána s nástavcem AeroChamber Plus, a pečlivě dodržoval(a) pokyny týkající se použití a čištění tohoto nástavce.

Čištění inhalátoru Trydonis

Inhalátor čistěte jednou týdně.

1. Nevyjímejte tlakový obal z inhalátoru a k čištění inhalátoru nepoužívejte vodu či jiné tekutiny.
2. Sejměte ochranné víčko z náustku tak, že jej z inhalátoru stáhnete.
3. Otřete vnitřní a vnější stranu náustku a inhalátoru čistým suchým hadříkem nebo ubrouskem.
4. Nasadte víčko náustku zpět.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trydonis, než jste měl(a)

Je důležité, abyste používal(a) dávku přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte předepsanou dávku bez porady s lékařem.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trydonis, než jste měl(a), mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, popsané v bodě 4.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trydonis, než jste měl(a), a jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, informujte svého lékaře. Je možné, že lékař bude chtít provést určité krevní testy.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Trydonis

Použijte přípravek, jakmile si vzpomenete. Jestliže se již blíží doba použití následující dávky, nepoužijte vynechanou dávku, ale použijte až následující dávku ve správnou dobu. Dávku nezdvoujnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trydonis

Je důležité používat přípravek Trydonis každý den. Nepřestávejte používat přípravek Trydonis ani nesnižujte jeho dávku, a to ani v případě, že se cítíte lépe nebo nemáte žádné příznaky. Pokud tak chcete učinit, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Existuje riziko, že bezprostředně po použití přípravku Trydonis dojde ke zhoršení dušnosti a sípání; tyto příznaky jsou známé jako paradoxní bronchospasmus (může se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000). V takovém případě přestaňte používat přípravek Trydonis a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor ke zvládnutí dušnosti a sípání. Ihned kontaktujte svého lékaře.

Ihned informujte svého lékaře,

- jestliže se u Vás objeví jakákoli alergická reakce, jako je kožní alergie, kopřivka, svědění kůže, kožní vyrážka (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100), zarudnutí kůže, otoky kůže nebo sliznic, zejména očí, obličej, rtů a hrdla (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000).
- jestliže se u Vás objeví bolest oka nebo nepříjemný pocit v očích a přechodně rozmazané vidění, vizuální halové jevy nebo barevné obrazce provázené zarudlými očima. Může se jednat o příznaky akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem (může se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000).

Informujte svého lékaře, jestliže budete mít při používání přípravku Trydonis kterýkoli z následujících příznaků, neboť se může jednat o příznaky plicní infekce (může se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- horečka nebo zimnice,
- zvýšená produkce hlenu, změna barvy hlenu,
- zhoršení kašle nebo zhoršené potíže s dýcháním.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle frekvence.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- bolest v krku,
- rýma nebo ucpaný nos a kýčání,
- plísňové infekce v ústech. Vypláchnutí úst nebo vykloktání vodou a vyčištění zubů ihned po inhalaci pomáhá zabránit těmto nežádoucím účinkům.
- chrapot,
- bolest hlavy,
- infekce močových cest.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- | | |
|---|---|
| • chřipka, | • podráždění hrdla, |
| • zánět dutin, | • krvácení z nosu, |
| • svědění v nose, rýma nebo ucpaný nos, | • zarudnutí hltanu, |
| • plísňové infekce hrdla nebo jícnu, | • sucho v ústech, |
| • poševní plísňové infekce, | • průjem, |
| • neklid, | • potíže při polykání, |
| • třes, | • nevolnost, |
| • závratě, | • žaludeční nevolnost, |
| • abnormální nebo snížené vnímání chuti, | • žaludeční potíže po jídle, |
| • necitlivost, | • pálení rtů, |
| • zánět ucha, | • zubní kaz, |
| • nepravidelná srdeční činnost, | • kožní vyrážka, kopřivka, svědění kůže, |
| • změny na elektrokardiogramu (záznamu srdeční aktivity), | • zánět sliznice v ústech s vředy nebo bez nich |
| • neobvykle rychlá srdeční činnost a poruchy srdečního rytmu, | • zvýšené pocení, |
| • bušení srdce (pocit neobvyklého bušení srdce), | • svalové křeče a bolesti ve svalech, |
| | • bolest v horních nebo dolních končetinách, |

- zarudnutí obličeje,
- zvýšený přítok krve do některých tkání v těle,
- astmatický záchvat,
- kašel a produktivní kašel,
- bolest svalů, kostí nebo kloubů hrudníku,
- únava
- zvýšení krevního tlaku,
- pokles hladiny některých složek krve: určitého typu bílých krvinek nazývaných granulocyty, draslíku nebo kortizolu,
- zvýšení hladiny některých složek krve: glukózy, C-reaktivního proteinu, počtu krevních destiček, inzulínu, volných mastných kyselin nebo ketonů.

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- hrudní plísňové infekce,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy spánku (příliš málo spánku nebo nadměrně dlouhý spánek),
- úporná bolest na hrudníku,
- pocit vynechaného srdečního stahu nebo srdečních stahů navíc, neobvykle pomalá srdeční činnost,
- zhoršení astmatu,
- únik krve z cévy do tkání, které ji obklopují,
- snížení krevního tlaku,
- slabost,
- bolest v zadní části úst a hrdla,
- zánět hltanu,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močení,
- potíže a bolest při močení,
- zánět ledvin.

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)

- nízký počet určitých krevních buněk nazývaných krevní destičky,
- pocit dechové nedostatečnosti nebo dušnosti,
- otoky rukou a nohou,
- zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- rozmazané vidění.

Dlouhodobé používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů může ve velmi vzácných případech mít účinky na organismus:

- problémy s funkcí nadledvin (potlačení funkce nadledvin),
- snížení kostní minerální denzity (řidnutí kostí),
- zakalení oční čočky (katarakta).

Přípravek Trydonis neobsahuje vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu, ale lékař Vám občas může chtít změřit hladinu kortizolu v krvi.

Následující nežádoucí účinky se rovněž mohou vyskytnout při dlouhodobém používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, jejich frekvence však není známá (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- deprese,
- pocit obav, nervozity, nadměrného vzrušení nebo podrážděnost.

Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější u dětí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trydonis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před mrazem.

Nevystavujte teplotám nad 50 °C.

Neperforujte tlakový obal.

Před výdejem:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po výdeji (obdržení léku v lékárně):

Tlakový obal s obsahem 60 vstříků:

Uchovávejte inhalátor při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 2 měsíců.

Tlakový obal s obsahem 120 (balení s 1 obalem nebo vícečetné balení) a 180 vstříků:

Uchovávejte inhalátor uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 4 měsíců.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trydonis obsahuje

Léčivými látkami jsou beclometasoni dipropionas, formoteroli fumaras dihydricus a glycopyrronium.

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 87 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka (dávka uvolněná přes ventil) obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Dalšími složkami jsou bezvodý ethanol (viz bod 2), kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norfluran.

Tento léčivý přípravek obsahuje fluorované skleníkové plyny.

Jeden inhalátor s 60 vstříků obsahuje 6,481 g norfluran (HFC-134a), což odpovídá 0,009 tunám ekvivalentu CO₂ (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).

Jeden inhalátor s 120 vstříků obsahuje 10,37 g norfluran (HFC-134a), což odpovídá 0,015 tunám ekvivalentu CO₂ (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).

Jeden inhalátor s 180 vstříků obsahuje 14,259 g norfluran (HFC-134a), což odpovídá 0,02 tunám ekvivalentu CO₂ (potenciál globálního oteplování GWP = 1430).

Jak přípravek Trydonis vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trydonis je roztok k inhalaci v tlakovém obalu.

Přípravek Trydonis se dodává v tlakovém obalu (potažený hliník) s dávkovacím ventilem. Tlakový obal je vložen do plastového inhalátoru. Jeho součástí je náustek s plastovým ochranným víčkem, a buď počítadlo dávek (obaly s obsahem 60 a 120 vstříků) nebo indikátor dávek (obaly s obsahem 180 vstříků).

Jedno balení obsahuje jeden tlakový obal s obsahem 60 vstříků, 120 vstříků nebo 180 vstříků. Kromě toho jsou k dispozici vícečetná balení s obsahem 240 vstříků (2 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstříků) nebo s obsahem 360 vstříků (3 tlakové obaly, každý s obsahem 120 vstříků).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trydonis 88 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů prášek k inhalaci beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trydonis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trydonis používat
3. Jak se přípravek Trydonis používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trydonis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trydonis a k čemu se používá

Přípravek Trydonis je lék pomáhající při dýchání, který obsahuje tři léčivé látky:

- beklometason-dipropionát,
- dihydrát formoterol-fumarátu a
- glykopyrronium.

Beklometason-dipropionát patří do skupiny léků nazývaných kortikosteroidy, které působí tak, že zmenšují otok a podráždění plic.

Formoterol a glykopyrronium jsou léky nazývané bronchodilatancia s dlouhodobým účinkem. Působí různými způsoby a uvolňují svaly v dýchacích cestách. Tím napomáhají rozšíření dýchacích cest a umožňují snadněji dýchat.

Pravidelná léčba těmito třemi léčivými látkami přináší úlevu od příznaků, jako je dušnost, sípání a kašel u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Přípravek Trydonis může omezit náhlá zhoršení (vzplanutí) příznaků CHOPN. CHOPN je závažné dlouhodobé onemocnění, v jehož průběhu dochází k zablokování dýchacích cest a poškození plicních sklípků v plicích. To pak vede k dýchacím potížím.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trydonis používat

Nepoužívejte přípravek Trydonis

Jestliže jste alergický(á) na beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát dihydrát a/nebo glykopyrronium nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Přípravek Trydonis se používá jako udržovací léčba obstrukčního onemocnění plic. Nepoužívejte tento lék k léčbě náhlého záchvatu dechové nedostatečnosti nebo sípání.

Pokud se Vám zhorší dýchání

Pokud zaznamenáte zhoršující se dušnost nebo sípání (dýchání s pískavým zvukem) ihned po inhalaci léku, přestaňte inhalátor Trydonis používat a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor. Ihned kontaktujte svého lékaře. Lékař posoudí Vaše příznaky a podle potřeby může zahájit jinou léčbu.

Viz také bod 4, „Možné nežádoucí účinky“.

Pokud se Vaše onemocnění plic zhorší

Pokud se Vaše příznaky zhorší nebo jsou obtížně zvladatelné (např. jestliže častěji používáte samostatný úlevový inhalátor) nebo jestliže úlevový inhalátor nezlepšuje Vaše příznaky, ihned navštivte svého lékaře. Onemocnění plic se může zhoršovat a je možné, že lékař Vám bude muset předepsat jinou léčbu.

Před použitím přípravku Trydonis se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Jestliže máte problémy se srdcem, jako je angina pectoris (bolest srdce, bolest na hrudi), nedávný srdeční záchvat (srdeční infarkt), srdeční selhání, zúžení tepen kolem srdce (ischemická choroba srdeční), onemocnění srdečních chlopní nebo jakékoliv jiné abnormality srdce nebo pokud máte onemocnění známé jako hypertrofická obstrukční kardiomyopatie (také známé jako HOCM, tj. stav s abnormálním srdečním svalem).
- Jestliže máte poruchy srdečního rytmu, jako je nepravidelná srdeční frekvence, rychlý pulz nebo bušení srdce, nebo pokud jste byli upozorněni, že záznam činnosti Vašeho srdce (EKG) je abnormální.
- Jestliže máte zúžení tepen (také známé jako ateroskleróza), pokud máte vysoký krevní tlak nebo aneurysma (abnormální vyboulení stěny krevních cév).
- Jestliže máte zvýšenou činnost štítné žlázy.
- Jestliže máte nízkou hladinu draslíku v krvi (hypokalemii). Kombinace přípravku Trydonis s některými jinými léky k léčbě onemocnění plic nebo léky, jako jsou např. diuretika (léky vyvolávající vylučování vody z těla, určené k léčbě srdečních onemocnění nebo vysokého krevního tlaku), může způsobit výrazný pokles hladiny draslíku v krvi. Proto Vám lékař občas může chtít změřit hladinu draslíku v krvi.
- Jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.
- Jestliže máte diabetes (cukrovku). Vysoké dávky formoterolu mohou zvýšit hladinu glukózy v krvi, a proto Vám musí být provedena dodatečná vyšetření krve ke zjištění hladiny cukru v krvi, až začnete tento přípravek používat a také v průběhu léčby.
- Jestliže máte nádor nadledvin (známý jako feochromocytom).
- Jestliže Vám má být podáno anestetikum. V závislosti na typu anestetika může být nutné, abyste přestal(a) používat přípravek Trydonis nejméně 12 hodin před anestezii.
- Jestliže se léčíte nebo jste se někdy léčil(a) s tuberkulózou (TBC) nebo máte-li infekci hrudníku.
- Jestliže máte oční onemocnění nazývané glaukom s úzkým úhlem.
- Jestliže máte potíže s močením.

- Jestliže máte infekci v ústech nebo v hrdle.

Pokud se Vás kterýkoli z výše uvedených stavů týká, před použitím přípravku Trydonis to sdělte svému lékaři.

Pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli zdravotní problémy nebo alergie, nebo pokud si nejste jistý(á), zda můžete přípravek Trydonis používat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento inhalátor používat.

Jestliže již používáte přípravek Trydonis

Jestliže dlouhodobě používáte přípravek Trydonis nebo vysoké dávky jiných inhalačních kortikosteroidů a dostanete se do situace vyvolávající stres (např. po přijetí do nemocnice po nehodě, po vážném zranění nebo před operací), může být nutné užívat více tohoto přípravku. V takové situaci Vám tedy lékař může zvýšit dávku kortikosteroidů a předepsat Vám je jako tablety nebo injekce, abyste se se stresovou situací vyrovnal(a).

Pokud se u Vás objeví rozmazané vidění nebo jiná porucha zraku, obraťte se na svého lékaře.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trydonis

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká také léků podobných přípravku Trydonis používaných k léčbě plicních onemocnění.

Některé léky mohou zvyšovat účinky přípravku Trydonis, a pokud tyto léky užíváte (včetně některých léků na HIV: ritonavir, kobicistat), Váš lékař může rozhodnout, že je třeba Vás pečlivě sledovat.

Nepoužívejte tento přípravek s léky zvanými beta-blokátory (používanými k léčbě některých srdečních potíží, jako je angina pectoris, nebo ke snížení krevního tlaku), pokud Vám lékař nepředepsal beta-blokátor, který nemá vliv na dýchání. Beta-blokátory (včetně očních kapek obsahujících beta-blokátory) mohou snížit účinky formoterolu nebo způsobit, že formoterol nebude účinkovat vůbec. Naopak použití jiných beta2-agonistů (léků, které účinkují stejně jako formoterol) může účinky formoterolu zvyšovat.

Použití přípravku Trydonis spolu s:

- léky užívanými k léčbě
 - abnormálního srdečního rytmu (chinidin, disopyramid, prokainamid),
 - alergických reakcí (antihistaminika),
 - příznaků deprese nebo duševních poruch, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy (například fenelzin a isokarboxazid), tricyklická antidepresiva (například amitriptylin a imipramin) či fenothiaziny,
 může způsobit změny na elektrokardiogramu (EKG, záznam srdeční aktivity). Může také zvýšit riziko poruch srdečního rytmu (komorových arytmií).
- léky užívanými k léčbě Parkinsonovy choroby (levodopa), k léčbě nedostatečné funkce štítné žlázy (levothyroxin), léky obsahujícími oxytocin (který způsobuje děložní kontrakce) a alkoholem může zvýšit pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků formoterolu na srdce.
- inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), včetně léků s podobnými vlastnostmi, jako je furazolidon a prokarbazin, které se používají k léčbě duševních poruch, může způsobit zvýšení krevního tlaku.
- léky užívanými k léčbě onemocnění srdce (digoxin) může způsobit pokles hladiny draslíku v krvi. Tím se může zvýšit pravděpodobnost vzniku poruchy srdečního rytmu.

- jinými léky užívanými k léčbě obstrukčního onemocnění plic (teofylin, aminofylin nebo kortikosteroidy) a diuretiky může také způsobit pokles hladiny draslíku v krvi.
- některými anestetiky může zvýšit riziko vzniku poruchy srdečního rytmu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Trydonis byste měla užívat během těhotenství pouze v případě, že Vám to doporučí Váš lékař. Nedoporučuje se užívat přípravek Trydonis během porodu v důsledku inhibičních účinků formoterolu na děložní kontrakce.

V období kojení byste neměla užívat přípravek Trydonis. Musíte se se svým lékařem rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Trydonis při zvážení přínosu kojení pro Vaše dítě a přínosu léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Trydonis ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Trydonis obsahuje laktózu

Laktóza obsahuje malé množství mléčných bílkovin, které mohou způsobit alergické reakce.

3. Jak se přípravek Trydonis používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je dvě inhalace ráno a dvě inhalace večer.

Pokud máte pocit, že lék není příliš účinný, poraďte se s lékařem.

Pokud jste dříve používal(a) jiný inhalátor obsahující beklometason-dipropionát, poraďte se se svým lékařem, neboť účinná dávka beklometason-dipropionátu v přípravku Trydonis pro léčbu obstrukčního onemocnění plic může být nižší než u některých jiných inhalátorů.

Způsob podání

Přípravek Trydonis je určen k inhalačnímu podání.

Lék vdechujte ústy, odkud se dostane přímo do plic.

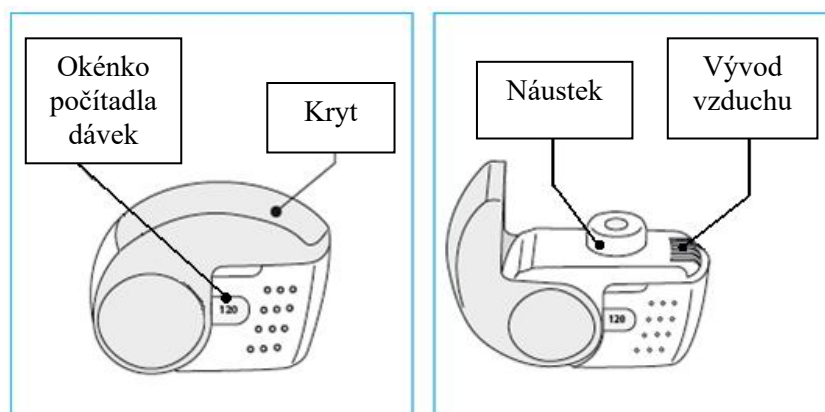
Návod k použití

Informace o obsahu balení jsou uvedeny v bodě 6.

Pokud obsah balení neodpovídá popisu uvedenému v bodě 6, vraťte inhalátor osobě, která Vám jej vydala, a požádejte o nový.

- **Nevyjímejte** inhalátor z vácku, pokud jej nechcete okamžitě použít.
- Inhalátor používejte pouze tak, jak je uvedeno.
- Dokud si nepotřebujete z inhalátoru podat dávku, dbejte na to, aby byl kryt zavřený.
- Když inhalátor nepoužíváte, uchovávejte jej na čistém a suchém místě.
- Za žádných okolností **se nepokoušejte** inhalátor rozebírat.

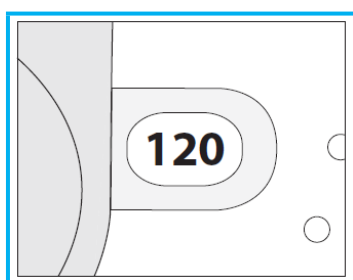
A. Hlavní prvky inhalátoru



K podání dávky z inhalátoru jsou potřeba tři kroky: C.1. otevřete, C.2. inhalujte, C.3. zavřete.

B. Než začnete používat nový inhalátor

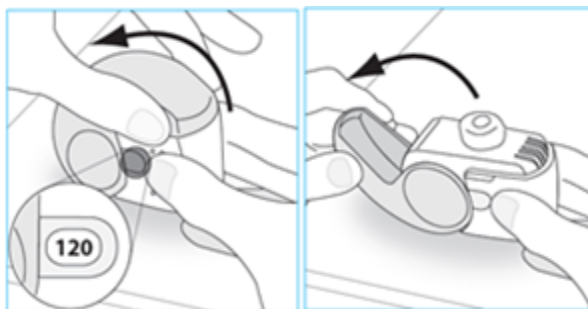
- Otevřete váček a inhalátor vyjměte.**
 - Inhalátor **nepoužívejte**, pokud není váček zatavený nebo je poškozený. V takovém případě inhalátor vraťte lékárníkovi, který Vám jej vydal, a požádejte o nový.
 - Na štítek na krabici запиšte datum, kdy jste váček otevřel(a).
- Inhalátor zkontrolujte.**
 - Pokud inhalátor vypadá rozbitý nebo poškozený, vraťte jej lékárníkovi, který Vám jej vydal, a požádejte o nový.
- Zkontrolujte okénko počítadla dávek. Jestliže jste obdržel(a) nový inhalátor, v okénku uvidíte číslo „120“.**
 - **Nepoužívejte** nový inhalátor, je-li zobrazené číslo menší než „120“. Takový inhalátor vraťte lékárníkovi, který Vám jej vydal, a požádejte o nový.



C. Jak se inhalátor používá

C.1. Otevřete

- Držte inhalátor pevně v poloze na výšku.**
- Zkontrolujte počet zbývajících dávek: Kterékoli číslo mezi „1“ a „120“ značí, že v inhalátoru zbývají dávky.**
 - Pokud se v okénku počítadla dávek zobrazuje „0“, v inhalátoru žádné dávky nezůstávají. Inhalátor zlikvidujte a požádejte o nový.
- Úplně otevřete kryt.**

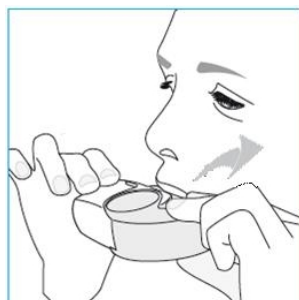


4. **Před inhalací vydechněte, jak nejvíce je to možné.**
 - Nevydechujte do inhalátoru.

C.2. Inhalujte

Je-li to možné, při inhalaci stůjte nebo sed'íte ve vzpřímené poloze.

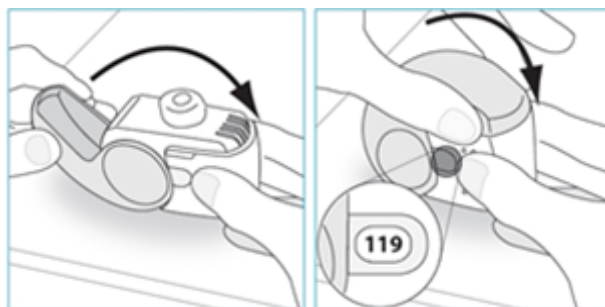
1. **Inhalátor zvedněte, přiložte jej k ústům a rty obemkněte náustek.**
 - Když inhalátor držíte, **nezakrývejte** vývod vzduchu.
 - Vývodem vzduchu **nevdechujte**.
2. **Zhluboka a silou se nadechněte ústy.**
 - Při podání dávky si možná všimnete určité příchuti.
 - Je možné, že při podání dávky uslyšíte nebo ucítíte kliknutí.
 - **Nenadechněte se nosem.**
 - Během inhalace **nevolňujte** rty z inhalátoru.



3. **Vyjměte inhalátor z úst.**
 4. **Po dobu 5 až 10 sekund nebo tak dlouho, jak to bude možné, zadržte dech.**
 5. **Pomalou vydechněte.**
 - Nevydechujte do inhalátoru.
- Pokud si nejste jistý(á), že si dávku podáváte správně, obraťte se na svého lékárníka nebo lékaře.

C.3. Zavřete

1. **Umístěte inhalátor znovu do polohy na výšku a úplně zavřete kryt.**
2. **Zkontrolujte, zda se číslo na počítadle dávek o jednu dávku snížilo.**



- Pokud si nejste jistý(á), že se číslo na počítadle dávek po inhalaci o jednu dávku snížilo, počkejte do další plánované dávky a podejte si ji jako obvykle. Nepodávejte si dávku navíc.

3. Pokud si potřebujete podat další dávku, opakujte kroky C.1 až C.3.

D. Čištění

- Za normálních okolností nemusíte inhalátor čistit.
- Je-li to nutné, můžete inhalátor po použití otřít suchým hadříkem nebo papírovým ubrouskem.
 - Inhalátor **neomývejte** vodou ani jinou tekutinou. Udržujte jej v suchu.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trydonis, než jste měl(a)

Je důležité, abyste používal(a) dávku přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte předepsanou dávku bez porady s lékařem.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trydonis, než jste měl(a), mohou se vyskytnout nežádoucí účinky, popsané v bodě 4.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Trydonis, než jste měl(a), a jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, informujte svého lékaře. Je možné, že lékař bude chtít provést určité krevní testy.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Trydonis

Použijte přípravek, jakmile si vzpomenete. Jestliže se již blíží doba použití následující dávky, nepoužijte vynechanou dávku, ale použijte až následující dávku ve správnou dobu. Dávku nezdvojnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Trydonis

Je důležité používat přípravek Trydonis každý den. Nepřestávejte používat přípravek Trydonis ani nesnižujte jeho dávku, a to ani v případě, že se cítíte lépe nebo nemáte žádné příznaky. Pokud tak chcete učinit, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Existuje riziko, že bezprostředně po použití přípravku Trydonis dojde ke zhoršení dušnosti a sípání; tyto příznaky jsou známé jako paradoxní bronchospasmus (může se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000). V takovém případě přestaňte používat přípravek Trydonis a neprodleně použijte rychle působící úlevový inhalátor ke zvládnutí dušnosti a sípání. Ihned kontaktujte svého lékaře.

Ihned informujte svého lékaře,

- jestliže se u Vás objeví jakákoli alergická reakce, jako je kožní alergie, kopřivka, svědění kůže, kožní vyrážka (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100), zarudnutí kůže, otoky kůže nebo sliznic, zejména očí, obličej, rtů a hrdla (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000).
- jestliže se u Vás objeví bolest oka nebo nepříjemný pocit v očích a přechodně rozmazané vidění, vizuální halové jevy nebo barevné obrazce provázené zarudlýma očima. Může se jednat o příznaky akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem (může se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000).

Informujte svého lékaře, jestliže budete mít při používání přípravku Trydonis kterýkoli z následujících příznaků, neboť se může jednat o příznaky plicní infekce (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10):

- horečka nebo zimnice,
- zvýšená produkce hlenu, změna barvy hlenu,
- zhoršení kašle nebo zhoršené potíže s dýcháním.

Možné nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle frekvence.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- bolest v krku,
- rýma nebo ucpaný nos a kýchání,
- plísňové infekce v ústech. Vypláchnutí úst nebo vykloktání vodou a vyčištění zubů ihned po inhalaci pomáhá zabránit těmto nežádoucím účinkům.
- chrapot,
- bolest hlavy,
- infekce močových cest.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- | | |
|---|--|
| • chřipka, | • podráždění hrdla, |
| • zánět dutin, | • krvácení z nosu, |
| • svědění v nose, rýma nebo ucpaný nos, | • zarudnutí hltanu, |
| • plísňové infekce hrdla nebo jícnu, | • sucho v ústech, |
| • poševní plísňové infekce, | • průjem, |
| • neklid, | • potíže při polykání, |
| • třes, | • nevolnost, |
| • závratě, | • žaludeční nevolnost, |
| • abnormální nebo snížené vnímání chuti, | • žaludeční potíže po jídle, |
| • necitlivost, | • pálení rtů, |
| • zánět ucha, | • zubní kaz, |
| • nepravidelná srdeční činnost, | • kožní vyrážka, kopřivka, svědění kůže, |
| • změny na elektrokardiogramu (záznamu srdeční aktivity), | • zánět sliznice v ústech s vředy nebo bez nich |
| • neobvykle rychlá srdeční činnost a poruchy srdečního rytmu, | • zvýšené pocení, |
| • bušení srdce (pocit neobvyklého bušení srdce), | • svalové křeče a bolesti ve svalech, |
| • zarudnutí obličej, | • bolest v horních nebo dolních končetinách, |
| • zvýšený přítok krve do některých tkání v těle, | • bolest svalů, kostí nebo kloubů hrudníku, |
| • astmatický záchvat, | • únava |
| • kašel a produktivní kašel, | • zvýšení krevního tlaku, |
| | • pokles hladiny některých složek krve: určitého typu bílých krvinek nazývaných granulocyty, draslíku nebo kortizolu, |
| | • zvýšení hladiny některých složek krve: glukózy, C-reaktivního proteinu, počtu krevních destiček, inzulinu, volných mastných kyselin nebo ketonů. |

Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- hrudní plísňové infekce,
- snížená chuť k jídlu,
- poruchy spánku (příliš málo spánku nebo nadměrně dlouhý spánek),
- úporná bolest na hrudníku,
- pocit vynechaného srdečního stahu nebo srdečních stahů navíc, neobvykle pomalá srdeční činnost,
- zhoršení astmatu,
- únik krve z cévy do tkání, které ji obklopují,
- snížení krevního tlaku,
- slabost,
- bolest v zadní části úst a hrdla,
- zánět hltanu,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močení,
- potíže a bolest při močení,
- zánět ledvin.

Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10 000)

- nízký počet určitých krevních buněk nazývaných krevní destičky,
- pocit dechové nedostatečnosti nebo dušnosti,
- otoky rukou a nohou,
- zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- rozmazané vidění.

Dlouhodobé používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů může ve velmi vzácných případech mít účinky na organismus:

- problémy s funkcí nadledvin (potlačení funkce nadledvin),
- snížení kostní minerální denzity (řídnutí kostí),
- zakalení oční čočky (katarakta).

Přípravek Trydonis neobsahuje vysokou dávku inhalačního kortikosteroidu, ale lékař Vám občas může chtít změřit hladinu kortizolu v krvi.

Následující nežádoucí účinky se rovněž mohou vyskytnout při dlouhodobém používání vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, jejich frekvence však není známá (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- deprese,
- pocit obav, nervozity, nadměrného vzrušení nebo podrážděnost.

Výskyt těchto příhod je pravděpodobnější u dětí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Trydonis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte inhalátor v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, a inhalátor vyjměte z vaku až těsně před prvním použitím.

Po prvním otevření váčku je třeba přípravek spotřebovat do 6 týdnů a uchovávat jej na suchém místě. Na nalepovací štítek na vnější krabičce запиšte datum, kdy jste váček otevřel(a), a štítek nalepte na spodní část inhalátoru.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trydonis obsahuje

Léčivými látkami jsou beclometasoni dipropionas, formoteroli fumaras dihydricus a glycopyrronium.

Jedna podaná dávka (dávka uvolněná přes náustek) obsahuje beclometasoni dipropionas 88 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 5 mikrogramů a glycopyrronium 9 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 11 mikrogramů).

Jedna odměřená dávka obsahuje beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů a glycopyrronium 10 mikrogramů (jako glycopyrronii bromidum 12,5 mikrogramu).

Dalšími složkami jsou monohydrát laktózy (viz bod 2) a magnesium-stearát.

Jak přípravek Trydonis vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Trydonis je bílý až téměř bílý prášek k inhalaci.

Dodává se v bílém plastovém inhalátoru zvaném NEXThaler s šedým krytem náustku a počítadlem inhalací.

Každý inhalátor je zataven do ochranného váčku.

Přípravek Trydonis je k dispozici v baleních obsahujících jeden inhalátor a ve vícečetných baleních obsahujících dva nebo tři inhalátory; každý inhalátor obsahuje 120 inhalací (120, 240 nebo 360 inhalací).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.