

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 87 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Pomocná látka so známym účinkom

Trydonis obsahuje 8,856 mg etanolu na jednu dávku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný roztok v tlakovom obale (inhalačná kvapalina v tlakovom obale)

Bezfarebný až žltkastý kvapalný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), ktorí nie sú dostatočne liečení kombináciou inhalačného kortikosteroиду a dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu alebo kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a dlhodobo pôsobiaceho muskarínového antagonistu (účinky na kontrolu príznakov a prevenciu exacerbácií pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.
Maximálnou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*Glomerular Filtration Rate*, GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až stredne závažnou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa liek Trydonis môže používať v odporúčanej dávke. Použitie u pacientov so závažnou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²) vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej

hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O použití lieku Trydonis u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje, a preto sa má liek u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Trydonis sa netýka pediatrickej populácie (vo veku menej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP (chronická obštrukčná choroba pľúc).

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Na zabezpečenie správneho podania lieku je potrebné, aby lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázal pacientovi, ako sa inhalátor správne používa a tiež pravidelne kontroloval správnosť pacientovej inhalačnej techniky (pozri „*Návod na použitie*“ nižšie). Pacientovi sa má odporučiť, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu pre používateľa a postupoval podľa uvedeného návodu na použitie.

Tento liek je na zadnej strane opatrený počítadlom dávok alebo indikátorom dávok, ktoré ukazuje počet zostávajúcich dávok. Pri tlakovom obale so 60 a 120 dávkami, po každý raz, keď pacient stlačí inhalátor, uvoľní sa dávka roztoku a počítadlo odpočíta jednu dávku.

Pri tlakovom obale so 180 dávkami, po každý raz, keď pacient stlačí tlakový obal, uvoľní sa dávka roztoku a indikátor sa pootočí. Počet zostávajúcich dávok sa znázorní v intervaloch po 20.

Pacienta treba upozorniť, aby dávali pozor a inhalátor im nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Návod na použitie

Príprava inhalátora na prvé použitie

Pred prvým použitím inhalátora má pacient vystreknúť jednu dávku do vzduchu, aby sa uistil, že inhalátor správne funguje (príprava). Pred prípravou tlakových obalov so 60, 120 alebo 180 dávkami na prvé použitie má počítadlo/indikátor ukazovať číslo 61, 121 alebo 180. Po príprave na prvé použitie má počítadlo/indikátor ukazovať číslo 60, 120 alebo 180.

Používanie inhalátora

Pri inhalácii z inhalátora má pacient stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe. Má sa postupovať podľa týchto krokov.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 sa nemajú vykonávať príliš rýchlo:

1. Pacient má z náustka odstrániť ochranný kryt a skontrolovať, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt alebo iných cudzích častíc.
2. Pacient má pomaly a bez námahy zhlboka vydýchnuť, tak, aby vydýchol všetok vzduch z pľúc.
3. Pacient má držať inhalátor vo zvislej polohe tak, aby náustok smeroval nadol a vložiť si náustok medzi zuby bez zahryznutia. Pacient má potom náustok zovrieť perami a mať pod ním vystretý jazyk.
4. Pacient sa má začať pomaly a zhlboka nadychovať ústami, kým sa mu pľúca nenaplnia vzduchom (má to trvať približne 4 – 5 sekúnd). Hneď po začatí nádychu, má pacient pevne stlačiť vrch tlakového obalu, aby uvoľnil dávku.
5. Pacient má potom čo najdlhšie zadržať dych, vybrať inhalátor z úst a pomaly vydýchnuť. Pacient nemá vydýchnuť do inhalátora.
6. Pacient má potom skontrolovať počítadlo dávok, aby sa presvedčili, či sa počet dávok náležite posunul.

Na inhaláciu druhej dávky má pacient držať inhalátor vo zvislej polohe približne 30 sekúnd a zopakovať kroky 2 - 6.

Ak sa po inhalácii objaví hmla vychádzajúca z inhalátora alebo zo strán úst, postup sa má od kroku 2 zopakovať.

Po použití má pacient uzavrieť inhalátor ochranným krytom náustka a skontrolovať počítadlo dávok alebo indikátor dávok.

Po inhalácii si má pacient vypláchnuť alebo vyklokať ústa vodou bez toho, aby ju prehltol, alebo si vyčistiť zuby (pozri tiež časť 4.4).

Kedy je potrebný nový inhalátor

Pacienta treba poučiť, aby si zaobstaral nový inhalátor, keď sa na počítadle dávok alebo indikátore dávok zobrazí číslo 20. Pacient má prestať používať inhalátor, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 0, pretože akékoľvek množstvo roztoku, ktoré zostalo v tlakovom obale, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Dodatočné pokyny pre konkrétne skupiny pacientov

Pre pacientov, ktorí majú slabé ruky, môže byť jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami. Ukazovák sa preto majú položiť na vrch tlakového obalu a obidva palce na spodok inhalátora.

Pacienti, pre ktorých je ťažké zosynchronizovať uvoľnenie dávky aerosólu s nádychom, môžu použiť ako pomôcku nadstavec AeroChamber Plus, ktorý má byť správne vyčistený podľa popisu v príslušnej písomnej informácii. Lekár alebo lekárnik ich má poučiť o tom, ako správne používať a starať sa o inhalátor a nadstavec a kontrolovať ich techniku, aby sa zabezpečilo optimálne dodanie inhalovaného liečiva do pľúc. To môžu pacienti dosiahnuť použitím pomôcky AeroChamber Plus, a to jedným plynulým pomalým a hlbokým nadýchnutím cez nadstavec a bez časového odstupu medzi vstrekom a inhaláciou. Prípadne sa pacienti môžu podľa pokynov v písomnej informácii po vstreku jednoducho (ústami) nadýchnuť a vydýchnuť, a tak prijať liek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Čistenie

Na pravidelné čistenie inhalátora majú pacienti raz do týždňa odstrániť z náustka kryt a suchou handričkou utrieť vnútornú aj vonkajšiu časť náustka. Tlakový obal sa nesmie vyberať z dávkovača a na čistenie náustka sa nemá používať voda ani iné kvapaliny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na akútne použitie

Tento liek nie je indikovaný na liečbu akútnych prípadov bronchospazmu alebo na liečbu akútnej exacerbácie ochorenia (t. j. ako záchrannú liečbu).

Precitlivenosť

Po podaní boli hlásené okamžité reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite prerušiť a má sa nasadiť alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zosilnením sipotu a dýchavičnosti. To sa má okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatanciom (úľavový liek). Liečba sa má okamžite prerušiť, má sa posúdiť stav pacienta a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba.

Zhoršenie choroby

Neodporúča sa liečbu ukončiť náhle. Ak pacienti pokladajú liečbu za neúčinnú, majú v liečbe pokračovať, ale majú vyhľadať lekársku pomoc. Zvýšené používanie úľavových bronchodilatácií svedčí o zhoršení základného ochorenia a vyžaduje prehodnotenie liečby. Náhle alebo progresívne zhoršenie príznakov môže byť život ohrozujúce, a preto má pacient neodkladne absolvovať lekárske vyšetrenie.

Kardiovaskulárne účinky

V dôsledku prítomnosti dlhodobopôsobiacich beta2-agonistov a dlhodobopôsobiacich muskarínových antagonistov sa má liek Trydonis používať opatrne u pacientov so srdcovými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca vrátane fibrilácie predsiení), idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca (najmä akútnym infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhaním srdca), okluzívnymi vaskulárnymi ochoreniami (najmä artériosklerózou), arteriálnou hypertenziou a aneuryzmou sa má liek Trydonis používať opatrne.

Opatrne sa má postupovať aj pri liečbe pacientov so známym predĺžením intervalu QTc alebo s podozrením na predĺženie intervalu ($QTc > 450$ milisekúnd u mužov alebo > 470 milisekúnd u žien), buď vrodeným, alebo spôsobeným liekmi. Pacienti, u ktorých sa diagnostikovali popísané kardiovaskulárne ochorenia neboli zaradení do klinických štúdií s liekom Trydonis.

Ak sa plánuje anestézia s halogénovými anestetikami, má sa zabezpečiť, aby liek Trydonis nebol podaný najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, pretože existuje riziko srdcových arytmií.

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe u pacientov s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónie vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existuje určité dôkazy, že so zvyšujúcou sa dávkou steroidov stúpa riziko pneumónie, to sa však v rámci všetkých štúdií presvedčivo nepreukázalo.

O rozdieloch v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidných liekov vo vzťahu k veľkosti rizika pneumónie neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy.

Lekári majú u pacientov s CHOCHP naďalej sledovať možný vznik pneumónie, pretože klinické prejavy týchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Medzi rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP patrí súčasné fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažná CHOCHP.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri použití ktoréhokoľvek inhalačného kortikosteroidu, hlavne ak sa podáva dlhodobu vo vysokých dávkach. Denná dávka lieku Trydonis zodpovedá strednej dávke inhalačných kortikosteroidov a okrem toho je výskyt týchto účinkov oveľa menej pravdepodobný

v porovnaní s perorálne podávanými kortikosteroidmi. K možným systémovým účinkom patria: Cushingov syndróm, cushingoidné príznaky, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie minerálnej hustoty kostí, a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť rôzne účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí). Preto je dôležité pacienta pravidelne kontrolovať.

U pacientov s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou a u pacientov s plesňovou a vírusovou infekciou dýchacích ciest sa má liek Trydonis podávať opatrne.

Hypokaliémia

Pri liečbe beta2-agonistami môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. To má vplyv na vyvolanie nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov. U pacientov so závažným ochorením sa odporúča osobitná opatnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémia sa môže tiež zosilniť súbežnou liečbou inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu, ako sú deriváty xantínu, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5).

Opatnosť sa odporúča aj v prípade, že sa používa niekoľko úľavových bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať hladiny draslíka v sére.

Hyperglykémia

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto sa má počas liečby u pacientov s diabetom sledovať hladina glukózy v krvi podľa stanovených postupov.

Anticholinergný účinok

U pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo retenciou moču sa má glykopyrónium používať opatrne. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch akútneho glaukómu s úzkym uhlom a o tom, aby v prípade výskytu týchto prejavov alebo príznakov prestali používať liek Trydonis a okamžite sa obrátili na svojho lekára.

Okrem toho sa kvôli anticholinergicnému účinku glykopyrónia neodporúča dlhodobé súbežné podávanie s inými anticholinergnými liekmi (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má liek Trydonis používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2).

U týchto pacientov sa má sledovať možný výskyt nežiaducich reakcií.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má liek Trydonis používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať výskyt možných nežiaducich reakcií.

Prevencia orofaryngeálnych infekcií

Aby sa znížilo riziko orofaryngeálnej kandidózy, pacientov treba upozorniť, aby si po inhalácii predpísanej dávky vypláchli alebo vykloktali ústa vodou bez toho, aby ju prehltli, alebo si umyli zuby.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť katarakta,

glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Obsah etanolu

Tento liek obsahuje 8,856 mg etanolu na jeden vstrech, čo zodpovedá 17,712 mg na jednu dávku pozostávajúcu z dvoch vstrekov. U obzvlášť citlivých pacientov užívajúcich disulfiram alebo metronidazol existuje teoretická možnosť interakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami, k interakciám by mohlo dôjsť v prípade liekov ovplyvňujúcich mechanizmy renálneho vylučovania (pozri časť 5.2). Účinok inhibície transportu organických kationov (s použitím cimetidínu ako skúšobného inhibítora transportérov OCT2 a MATE1) v obličkách preukázal vplyv na dispozíciu inhalovaného glykopyrónia v dôsledku súbežného podania cimetidínu a to malé zvýšenie celkovej systémovej expozície (AUC_{0-t}) pre glykopyrónium o 16 % a mierne zníženie obličkového klírensu o 20 %.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A než niektoré iné kortikosteroidy a interakcie zvyčajne nie sú pravdepodobné; možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát) sa však nemôže vylúčiť, a preto sa pri použití takýchto liekov odporúča obozretnosť a príslušné sledovanie.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie súvisiace s formoterolom

U pacientov užívajúcich inhalačný formoterol sa treba vyhnúť podávaniu nekardioselektívnych beta-blokátorov (vrátane očných kvapiek). Ak je ich podávanie nevyhnutné, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

Súbežné podávanie iných beta-adrenergných liekov môže mať potenciálne aditívne účinky, preto ak sú súbežne s formoterolom predpísané aj iné beta-adrenergné lieky, je potrebná opatrnosť.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresívami a fenotiazínmi môže dôjsť k predĺženiu intervalu QT a zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnych arytmií. Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť toleranciu srdca voči beta2-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko vzniku arytmií.

Pri súbežnej liečbe s derivátmi xantínu, so steroidmi alebo s diuretikami sa môže zosilniť možný hypokaliemický účinok beta2-agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže u pacientov liečených digitálisovými glykozidmi zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmií.

Interakcie súvisiace s glykopyróniom

Dlhodobé súbežné podávanie lieku Trydonis s inými anticholinergnými liekmi sa neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neexistujú žiadne skúsenosti alebo dôkazy o otázkach bezpečnosti pri používaní hnacieho plynu norflurán (HFA134a) počas gravidity alebo laktácie u ľudí. Štúdie o účinku HFA134a na reprodukčnú funkciu a embryofetálny vývoj však u zvierat neodhalili žiadne klinicky významné nežiaduce účinky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Trydonis u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O glukokortikoidoch je známe, že majú účinky v skorej fáze tehotenstva, zatiaľ čo beta2-sympatomimetiká ako formoterol majú tokolytické účinky. Preto ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Trydonis počas gravidity a počas pôrodu.

Liek Trydonis sa má používať počas gravidity len v prípade, že očakávaný prínos pre pacientku prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Dojčatá a novorodenci matiek, ktoré užívali vysoké dávky, sa majú sledovať pre možný výskyt adrenálnej supresie.

Dojčenie

O použití lieku Trydonis počas dojčenia u ľudí neexistujú žiadne relevantné klinické údaje.

Glukokortikoidy sa vylučujú do ľudského mlieka. Možno predpokladať, že beklometazónidipropionát a jeho metabolity sa tiež vylučujú do ľudského mlieka.

Nie je známe, či sa formoterol alebo glykopyrónium (vrátane jeho metabolitov) vylučujú do ľudského mlieka, ale boli zaznamenané v mlieku dojčiacich zvierat. Anticholinergiká ako glykopyrónium môžu potlačiť laktáciu.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trydonis sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

S liekom Trydonis neboli vykonané žiadne špecifické štúdie týkajúce sa bezpečnosti vo vzťahu k ľudskej plodnosti. Štúdie na zvieratách preukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Trydonis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov s CHOCHP alebo astmou sú, v uvedenom poradí: dysfónia (0,3 % a 1,5 %) a orálna kandidóza (0,8 % a 0,3 %), ktorá zvyčajne súvisí s inhalačnými kortikosteroidmi, svalové kŕče (0,4 % a 0,2 %), ktoré možno pripísať zložke dlhodobopôsobiacich beta2-agonistov, sucho v ústach (0,4 % a 0,5 %), čo je typickým anticholinergným účinkom.

U astmatických pacientov majú nežiaduce reakcie tendenciu vyskytovať sa počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby častejšie a pri dlhodobejšom používaní (po 6 mesiacoch liečby) frekvencia ich výskytu klesá.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s beklometazónidipropionátom/formoterolom/glykopyróniom, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh, ako aj nežiaduce reakcie uvedené pre jednotlivé zložky uvedené na trh sú uvedené nižšie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia (u CHOCHP pacientov), faryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest ¹ , nazofaryngitída ¹	časté
	influenza ¹ , orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza ¹ , plesňová (oro)faryngitída, sinusitída ¹ , rinitída ¹ , gastroenteritída ¹ , vulvovaginálna kandidóza ¹	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopénia ¹	menej časté
	trombocytopénia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická dermatitída ¹	menej časté
	reakcie z precitlivenosti vrátane erytému, opuchu pier, tváre, očí a hltana	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	adrenálna supresia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hyperglykémia	menej časté
	znížená chuť do jedla	zriedkavé
Psychické poruchy	nepokoj ¹	menej časté
	psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkosť, depresia ¹ , agresivita ¹ , zmeny v správaní (najmä u detí) ¹	neznáme
	insomnia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia ¹ , hypoestézia ¹	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukóm ¹ , katarakta ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zápal Eustachovej trubice ¹	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	fibrilácia predsieni, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia ¹ , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná ¹ a nestabilizovaná), extrasystoly (ventrikulárne ¹ a supraventrikulárne), nodálny rytmus, sínusová bradykardia	zriedkavé
Poruchy ciev	hyperémia ¹ , nával krvi ¹ , hypertenzia	menej časté
	extravazácia krvi	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia	časté
	astmatická kríza ¹ , kašeľ, produktívny kašeľ ¹ , podráždenie hrdla, epistaxa ¹ , faryngeálny erytém	menej časté
	paradoxný bronchospazmus ¹ , exacerbácia astmy, orofaryngeálna bolesť, faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnoe ¹	veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ¹ , sucho v ústach, dysfágia ¹ , nauzea, dyspepsia ¹ , pálenie pier ¹ , zubný kaz ¹ , (aftózna) stomatitída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ¹ , urtikária, pruritus, hyperhidróza ¹	menej časté
	angioedém ¹	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, myalgia, bolesť končatín ¹ , muskuloskeletálna bolesť hrudníka ¹	menej časté
	spomalenie rastu ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču, nefritída ¹	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únavu ¹	menej časté
	asténia	zriedkavé
	periférny edém ¹	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu ¹ , zvýšený počet trombocytov ¹ , zvýšená hladina voľných mastných kyselín ¹ , zvýšená hladina inzulínu v krvi ¹ , zvýšená hladina ketolátok v krvi ¹ , znížená hladina kortizolu ¹	menej časté
	zvýšený krvný tlak ¹ , znížený krvný tlak ¹	zriedkavé
	znížená hustota kostí ¹	veľmi zriedkavé

¹ Nežiaduce reakcie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre aspoň jednu zo zložiek lieku, ktoré sa však nepozorovali ako nežiaduce reakcie pri klinickom vývoji lieku Trydonis.

V rámci pozorovaných nežiaducich reakcií sa nasledovné nežiaduce reakcie zvyčajne spájajú s nasledovnými zložkami:

Beklometazónidipropionát

Pneumónia, orálne plesňové infekcie, plesňová infekcia dolných dýchacích ciest, dysfónia, podráždenie hrdla, hyperglykémia, psychické poruchy, znížená hladina kortizolu, rozmazané videnie.

Formoterol

Hypokaliémia, hyperglykémia, tremor, palpitácie, svalové kŕče, predĺženie intervalu QT na EKG, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, fibrilácia predsiení, tachykardia, tachyarytmia, angina pectoris (stabilizovaná a nestabilizovaná), ventrikulárne extrasystoly, nodálny rytmus.

Glykopyrónium

Glaukóm, fibrilácia predsiení, tachykardia, palpitácie, sucho v ústach, zubný kaz, dyzúria, retencia moču, infekcia močových ciest.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie liekom Trydonis môže vyvolať prejavy a príznaky v dôsledku farmakologických účinkov jednotlivých zložiek, vrátane prejavov a príznakov pozorovaných pri predávkovaní inými beta2-agonistami alebo anticholinergikami a totožnými so známymi účinkami skupiny inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4). V prípade, že dôjde k predávkovaniu, pacientove príznaky sa majú podporne liečiť a podľa potreby náležite sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, sympatomimetiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Trydonis obsahuje beklometazón dipropionát, formoterol a glykopyrónium (BDP/FF/G) vo forme roztoku, výsledkom čoho je extra jemný aerosól so strednou hodnotou aerodynamického priemeru častíc (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) približne 1,1 mikrometrov a spoločnou depozíciou všetkých troch zložiek. Aerosólové častice lieku Trydonis sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazón dipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častíc, ktoré nie sú extra jemné (100 mikrogramov extra jemného beklometazón dipropionátu v lieku Trydonis klinicky zodpovedá 250 mikrogramom beklometazón dipropionátu v prípravku s časticami, ktoré nie sú extra jemné).

Beklometazón dipropionát

Beklometazón dipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má v pľúcach glukokortikoidový protizápalový účinok. Glukokortikoidy sa používajú na potlačenie zápalu pri chronických zápalových ochoreniach dýchacích ciest. Ich účinok je sprostredkovaný väzbou na glukokortikoidové receptory v cytoplazme, čo vedie k zvýšenej transkripcii génov kódujúcich pre protizápalové proteíny.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta₂-adrenergný agonista, ktorý u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest vyvoláva relaxáciu hladkých svalov priedušiek. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, do 1 - 3 minút po inhalácii, a po podaní jednej dávky trvá 12 hodín.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je dlhodobý pôsobiaci antagonist muskarínových receptorov (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný na inhaláciu ako bronchodilatačná liečba. Glykopyrónium pôsobí tak, že blokuje bronchokonstrikčný účinok acetylcholínu na bunky hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty. Glykopyróniumbromid je antagonist muskarínových receptorov s vysokou afinitou, pri ktorom bola preukázaná viac než 4-násobná selektivita pre ľudské receptory M₃ v porovnaní s ľudskými receptormi M₂.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Program klinického vývoja pre CHOCHP fázy III sa vykonával s BDP/FF/G 87/5/9 a zahŕňal dve 52-týždňové štúdie s aktívnou kontrolou. Štúdia TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixnou kombináciou beklometazón dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne (1 368 randomizovaných pacientov). Štúdia TRINITY porovnávala liek Trydonis s tiotropíom 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne. Účinky boli okrem toho porovnávané s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazón dipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov (čo zodpovedá podanej dávke 84,6/5,0 mikrogramu), dve inhalácie dvakrát denne, a tiotropia 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (2 691 randomizovaných pacientov). Obe štúdie sa vykonávali u pacientov s klinickou diagnózou CHOCHP so závažným až veľmi závažnou obštrukciou (FEV₁ menej ako 50 % predpokladanej hodnoty) s príznakmi zhodnotenými ako skóre 10 alebo vyššie v teste na hodnotenie CHOCHP (*COPD Assessment Test*, CAT) a s najmenej jednou exacerbáciou CHOCHP v predchádzajúcom roku. V týchto dvoch štúdiách približne 20 % pacientov používalo nadstavec AeroChamber Plus.

Okrem toho boli vykonané dve štúdie fázy IIIb na podporu klinickej účinnosti a bezpečnosti BDP/FF/G. TRISTAR bola 26-týždňová otvorená štúdia s aktívnou kontrolou porovnávajúca BDP/FF/G s voľnou kombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie flutikazónu/vilanterolu 92/22 mikrogramov inhalačného prášku, jedna inhalácia jedenkrát denne, a tiotrópia 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 157 randomizovaných pacientov). TRIBUTE bola 52-týždňová štúdia s aktívnou kontrolou porovnávajúca BDP/FF/G s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia 85/43 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 532 randomizovaných pacientov). Obe štúdie boli vykonané u podobnej populácie pacientov s CHOCHP ako štúdie TRILOGY a TRINITY.

Zníženie počtu exacerbácií CHOCHP

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu BDP/FF/G znížil mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov o 23 % (miera výskytu: 0,41 oproti 0,53 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,005$). V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G znížil mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov o 20 % (miera výskytu: 0,46 oproti 0,57 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,003$). V porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia znížil BDP/FF/G mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií počas 52 týždňov o 15 % (miera výskytu: 0,50 oproti 0,59 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,043$). V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G tiež znížil mieru výskytu závažných exacerbácií (t. j. nepočítajúc stredne závažné exacerbácie) o 32 % (miera výskytu: 0,067 oproti 0,098 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,017$). Pri porovnávaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom (miera výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií: 0,46 oproti 0,45 prípadu na pacienta/rok) neboli pozorované žiadne rozdiely. Okrem toho, v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu ako aj v porovnaní s tiotrópiom, BDP/FF/G značne predĺžil čas do prvej exacerbácie (pomer rizík 0,80 a 0,84, v uvedenom poradí, $p = 0,020$ a $0,015$, v uvedenom poradí), pričom medzi BDP/FF/G a voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom nebol žiadny rozdiel (pomer rizík 1,06).

Účinky na funkciu pľúc

Hodnota FEV₁ pred podaním dávky

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, BDP/FF/G zlepšil po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 81 ml a po 52 týždňoch liečby o 63 ml. V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G zlepšil po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 51 ml a po 52 týždňoch liečby o 61 ml. Tieto zlepšenia boli štatisticky významné ($p < 0,001$). V porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, BDP/FF/G zlepšil počas 52 týždňov liečby priemernú hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 22 ml ($p = 0,018$). Podobné zlepšenia, aj keď boli štatisticky nevýznamné, sa pozorovali v týždňoch 26 a 52. Pri porovnaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely (rozdiel 3 ml v hodnote FEV₁ pred podaním dávky po 52 týždňoch liečby).

Hodnota FEV₁ 2 hodiny po podaní dávky

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, BDP/FF/G významne zlepšil po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ 2 hodiny po podaní dávky o 117 ml a po 52 týždňoch liečby o 103 ml ($p < 0,001$). Tento koncový ukazovateľ sa meral len v štúdii TRILOGY.

Inšpiračná kapacita (IC)

V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G významne zlepšil po 26 týždňoch liečby hodnotu IC o 39 ml ($p = 0,025$) a po 52 týždňoch liečby o 60 ml ($p = 0,001$). Podobné účinky sa pozorovali pri porovnaní lieku Trydonis s voľnou trojkombináciou. Tento koncový ukazovateľ sa meral len v štúdii TRINITY.

Ovplyvnenie symptómov

BDP/FF/G významne zlepšil dyspnoe (merané ako prechodný index dyspnoe (*Transition Dyspnoea Index*, TDI) – ústredné skóre) po 26 týždňoch liečby v porovnaní s počiatočným stavom (o 1,71 jednotky, $p < 0,001$), ale upravený priemerný rozdiel v porovnaní s fixnou kombináciou

beklometazóndipropionátu a formoterolu nebol štatisticky významný (0,21 jednotky, $p = 0,160$). Analýza pacientov odpovedajúcich na liečbu ukázala, že po 26 týždňoch liečby BDP/FF/G došlo ku klinicky významnému zlepšeniu (ústredné skóre viac ako alebo rovné 1) u značne vyššieho percenta pacientov ako v prípade fixnej kombinácie beklometazóndipropionátu a formoterolu (57,4 % oproti 51,8 %, $p = 0,027$). TDI sa meral len v štúdiu TRILOGY.

Postavenie BDP/FF/G bolo tiež štatisticky významnejšie v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazóndipropionátu a formoterolu, s tiotrópiom a s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, čo sa týka zlepšenia kvality života (hodnotenej pomocou respiračného dotazníka *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ – celkové skóre). Pri porovnávaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie flutikazónu/vilanterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely.

Analýza pacientov odpovedajúcich na liečbu ukázala, že po 26 týždňoch a 52 týždňoch liečby BDP/FF/G došlo ku klinicky významnému zlepšeniu (zníženie oproti počiatocnému stavu o viac ako alebo rovné 4) u značne vyššieho percenta pacientov ako v prípade fixnej kombinácie beklometazóndipropionátu a formoterolu a v prípade tiotrópie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Trydonis vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trydonis – fixná kombinácia

Systémová expozícia beklometazóndipropionátu, formoterolu a glykopyróniu bola skúmaná vo farmakokinetickej štúdiu vykonanej u zdravých dobrovoľníkov. Štúdia porovnávala údaje získané po liečbe jednorazovou dávkou lieku Trydonis (4 inhalácie 100/6/25 mikrogramov, forma neuvedená na trhu obsahujúca dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia) alebo jednou dávkou voľnej kombinácie beklometazóndipropionátu/formoterolu (4 inhalácie 100/6 mikrogramov) a glykopyrónia (4 inhalácie 25 mikrogramov). Maximálna koncentrácia v plazme a systémová expozícia hlavnému aktívnemu metabolitu beklometazóndipropionátu (beklometazón-17-monopropionát) a formoterolu boli podobné po podaní fixnej kombinácie aj voľnej kombinácie. V prípade glykopyrónia bola maximálna koncentrácia v plazme podobná po podaní fixnej kombinácie aj voľnej kombinácie, zatiaľ čo systémová expozícia bola mierne vyššia po podaní lieku Trydonis v porovnaní s voľnou kombináciou. V tejto štúdiu sa tiež skúmala potenciálna farmakokinetická interakcia medzi účinnými zložkami lieku Trydonis a to porovnaním farmakokinetických údajov získaných po podaní jednorazovej dávky voľnej kombinácie alebo po jednorazovej dávke jednotlivých zložiek beklometazóndipropionátu/formoterolu alebo glykopyrónia. Aj keď sa nenašli žiadne jasné dôkazy farmakokinetickej interakcie, preukázala voľná kombinácia v porovnaní s jednotlivými zložkami bezprostredne po podaní prechodne mierne vyššie hladiny formoterolu a glykopyrónia. Je potrebné poznamenať, že jednozložkové glykopyrónium vo forme dávkovacieho inhalátora v tlakovom obale, ktoré sa používalo vo FK štúdiách, nie je na trhu dostupné.

Úmernosť systémovej a pľúcnej expozície beklometazóndipropionátu k dávke sa skúmala vo farmakokinetickej štúdiu vykonanej u zdravých dobrovoľníkov s liekovými formami BDP/FF/G neuvedenými na trh obsahujúcimi dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia (s podávaním ako odmeraná dávka). Táto štúdia porovnávala údaje získané po liečbe jednorazovou dávkou (4 inhalácie 200/6/25 mikrogramov BDP/FF/G alebo jednorazovou dávkou (4 inhalácie 100/6/25 mikrogramov BDP/FF/G (obe sú liekové formy neuvedené na trh obsahujúce dvojnásobok schválenej sily glykopyrónia). Liečba BDP/FF/G 200/6/25 mikrogramov viedla k dvojnásobne vyššej systémovej a pľúcnej expozícii beklometazóndipropionátu a jeho hlavnému aktívnemu metabolitu (beklometazón-17-monopropionátu) v porovnaní s BDP/FF/G 100/6/25 mikrogramov, čo je v súlade s rôznymi silami týchto dvoch liekových foriem. Systémová a pľúcna expozícia glykopyróniu a formoterolu bola po týchto dvoch liečbach podobná, pozorovala sa však vysoká variabilita hodnoty $C_{\max}$ glykopyróniumbromidu.

Porovnanie v rámci všetkých štúdií ukázalo, že farmakokinetické vlastnosti beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia sú u pacientov s CHOCHP a zdravých dobrovoľníkov podobné.

Vplyv nadstavca

Použitie lieku Trydonis s nadstavcom AeroChamber Plus zvýšilo u pacientov s CHOCHP množstvo beklometazón-17-monopropionátu, formoterolu a glykopyrónia podaného do pľúc (maximálna koncentrácia v plazme sa zvýšila o 15 %, 58 % a 60 %, v uvedenom poradí). Celková systémová expozícia (meraná pomocou AUC_{0-t}) bola mierne znížená v prípade beklometazón-17-monopropionátu (o 37 %) a formoterolu (o 24 %), zatiaľ čo v prípade glykopyrónia bola zvýšená (o 45 %). Pozri tiež časť 4.2.

Vplyv na poruchy funkcie obličiek

Systémová expozícia (AUC_{0-t}) beklometazón-dipropionátu, jeho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu a formoterolu nebola miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. V prípade glykopyrónia nebola systémová expozícia u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bolo však následkom značného zníženia množstva glykopyrónia vylúčeného močom (približne 90 % zníženie renálneho klírensu glykopyrónia) pozorované až 2,5-násobné zvýšenie celkovej systémovej expozície. Simulácie vykonané s farmakokinetickým modelom ukázali, že aj pri extrémnych hodnotách kovariátov (telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg a sprievodná rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zostáva expozícia liečivám lieku Trydonis približne v 2,5-násobnom rozsahu v porovnaní s expozíciou u typického pacienta so strednými hodnotami kovariátov.

Beklometazón-dipropionát

Beklometazón-dipropionát je prekursor so slabou väzbovou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom, ktorý sa hydrolyzuje prostredníctvom enzýmov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má v porovnaní s prekursorom beklometazón-dipropionátom silnejší lokálny protizápalový účinok.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalačný beklometazón-dipropionát sa rýchlo absorbuje cez pľúca. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z absorpcie pľúcami (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutého beklometazón-dipropionátu je zanedbateľná, avšak predsystemová premena na beklometazón-17-monopropionát vedie k absorpcii 41 % dávky vo forme aktívneho metabolitu. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa približne lineárne zvyšuje aj systémová expozícia. Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % nominálnej dávky nezmeneného beklometazón-dipropionátu a 62 % nominálnej dávky beklometazón-17-monopropionátu. Po intravenóznom podaní sa dispozícia beklometazón-dipropionátu a jeho aktívneho metabolitu vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h , v uvedenom poradí), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave pre beklometazón-dipropionát (20 l) a rozsiahlejšou distribúciou aktívneho metabolitu v tkanivách (424 l). Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie beklometazón-dipropionátu je vylučovanie stolicou, najmä vo forme polárnych metabolitov. Vylučovanie beklometazón-dipropionátu a jeho metabolitov obličkami je zanedbateľné. Konečný polčas eliminácie beklometazón-dipropionátu je 0,5 hodiny a konečný polčas eliminácie beklometazón-17-monopropionátu je 2,7 hodiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti beklometazón-dipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže beklometazón-dipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov esteráz prítomných v črevnej tekutine, sére, pľúcach a pečeni za vzniku polárnejších

produktov – beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetické vlastnosti a bezpečnostný profil beklometazónidipropionátu.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc a gastrointestinálneho traktu. Časť inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní dávkovacím inhalátorom prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % prehltnutého množstva sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje nezmenené liečivo do 0,5 až 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba formoterolu na plazmatické proteíny je 61 – 64 %, pričom 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu koncentrácií dosiahnutých pri liečebných dávkach nedošlo k žiadnemu nasýteniu väzieb. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 až 96 mikrogramov formoterolu je lineárna.

Biotransformácia

Formoterol sa výrazne metabolizuje, a to hlavne cestou priamej konjugácie na fenolovej hydroxylovej skupine. Konjugát kyseliny glukorónovej je inaktívny. Druhou hlavnou cestou je O-demetylácia, po ktorej nasleduje konjugácia na fenolovej 2'-hydroxylovej skupine. Na O-demetylácii formoterolu sa zúčastňujú izoenzy my cytochrómu P450 - CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Pečeň sa zdá byť primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii z inhalátora so suchým práškom sa v rozsahu dávok 12 - 96 mikrogramov zvyšovalo lineárne. V priemere 8 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený formoterol a 25 % ako celkový formoterol. Vychádzajúc z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov bol priemerný konečný polčas eliminácie stanovený na 10 hodín. (R,R)-enantioméry predstavujú približne 40 % a (S,S)-enantioméry približne 60 % nezmeneného liečiva vylúčeného močom. Relatívny pomer oboch enantiomérov zostával v skúšanom rozsahu dávok konštantný a po opakovanom podávaní dávok sa nezistila žiadna relatívna kumulácia jedného enantioméru oproti druhému. Po perorálnom podaní (40 až 80 mikrogramov) zdravým dobrovoľníkom sa 6 % až 10 % dávky vylúčilo močom ako nezmenené liečivo a až 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukuronidu. Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúči močom (hlavne vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti formoterolu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže formoterol sa primárne vylučuje hepatálnym metabolizmom, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu.

Glykopyrónium

Absorpcia a distribúcia

Glykopyrónium má kvartérnu amónnu štruktúru, ktorá obmedzuje jeho prechod cez biologické membrány a spôsobuje pomalú, premenlivú a neúplnú gastrointestinálnu absorpciu. Po inhalácii glykopyrónia bola biologická dostupnosť v pľúcach 10,5 % (s požitím aktívneho uhlia), zatiaľ čo absolútna biologická dostupnosť bola 12,8 % (bez požitia aktívneho uhlia), čo potvrdzuje obmedzenú gastrointestinálnu absorpciu a svedčí o tom, že viac ako 80 % systémovej expozície glykopyróniu pochádza z absorpcie pľúcami. Po opakovanej inhalácii dávok dvakrát denne v rozsahu od 12,5 do 50 mikrogramov pomocou tlakového dávkovacieho inhalátora u pacientov s CHOCHP, glykopyrónium vykazovalo lineárne farmakokinetické vlastnosti s malou systémovou akumuláciou v rovnovážnom stave (stredná miera akumulácie 2,2 - 2,5).

Zdanlivý distribučný objem (V_d) inhalovaného glykopyrónia bol v porovnaní s intravenóznou infúziou zvýšený (6 420 l oproti 323 l), čo odráža pomalšiu elimináciu po inhalácii.

Biotransformácia

Schéma metabolizmu glykopyrónia *in vitro* (mikrozómy pečene a hepatocyty ľudí, psov, potkanov, myši a králikov) bola podobná u všetkých druhov a hlavnou metabolickou reakciou je hydroxylácia na fenylových alebo cyklopentylových kruhoch. Zistilo sa, že CYP2D6 je jediným enzýmom zodpovedným za metabolizmus glykopyrónia.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie glykopyrónia u zdravých dobrovoľníkov bol v rovnovážnom stave približne 6 hodín po podaní intravenózneho injekcie, zatiaľ čo po inhalácii u pacientov s CHOCHP bol v rozmedzí 5 až 12 hodín. Po podaní jednorazovej intravenózneho injekcie glykopyrónia sa 40 % dávky vylúčilo močom do 24 hodín. U pacientov s CHOCHP liečených opakovaným podávaním inhalovaného glykopyrónia dvakrát denne bola časť dávky vylúčená močom v rovnovážnom stave v rozmedzí 13,0 až 14,5 %. Priemerný renálny klírens bol v celom rozsahu testovaných dávok a po jednorazovej a opakovanej inhalácii podobný (rozsah 281 - 396 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V inhalačnej štúdii na telemetrický sledovaných psoch bol kardiovaskulárny systém hlavným cieľovým systémom akútnych účinkov lieku Trydonis (zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie krvného tlaku, pri vyšších dávkach zmeny na EKG). Tieto účinky sú pravdepodobne spojené hlavne s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia. Nezistil sa žiadny dôkaz dodatočných aditívnych účinkov trojkombinácie v porovnaní s jednotlivými zložkami.

Toxicita po opakovanom podávaní

V inhalačných štúdiách po opakovanom podávaní lieku Trydonis potkanom a psom trvajúcich až 13 týždňov boli hlavné pozorované zmeny spojené s účinkami na imunitný systém (pravdepodobne kvôli systémovým kortikosteroidovým účinkom beklometazónidipropionátu a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu) a na kardiovaskulárny systém (pravdepodobne súvisiace s beta2-adrenergnou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia). Toxikologický profil trojkombinácie odzrkadľoval toxikologický profil jednotlivých zložiek bez významného zvýšenia toxicity a bez neočakávaných nálezov.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Beklometazónidipropionát/beklometazón-17-monopropionát sa považoval za zodpovedný za účinky reprodukčnej toxicity u potkanov, ako sú zníženie percenta oplodnenia, indexu plodnosti, parametrov skorého embryonálneho vývoja (implantačné straty), oneskorenie osifikácie a zvýšený výskyt viscerálnych variácií, zatiaľ čo tokolytické a antimuskarínové účinky prisudzované beta2-adrenergnej aktivite formoterolu a antimuskarínovej aktivite glykopyrónia postihovali gravidné samice potkanov v neskorej fáze gravidity a/alebo skorej fáze laktácie, čo viedlo k úmrtiu mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita lieku Trydonis sa nevyhodnocovala, avšak pri konvenčných testovacích systémoch jeho jednotlivé aktívne zložky nepreukazovali genotoxickú aktivitu.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s liekom Trydonis neuskutočnili. V 104-týždňovej inhalačnej štúdii karcinogenity u potkanov a 26-týždňovej perorálnej štúdii karcinogenity u transgénnych myši Tg-rasH2 sa v prípade glykopyróniumbromidu nepreukázal žiadny karcinogénny potenciál a publikované údaje týkajúce sa dlhodobých štúdií vykonané s beklometazónidipropionátom a formoterólium-fumarátom u potkanov nenaznačujú klinicky významný karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol
kyselina chlorovodíková
norflurán (hnací plyn)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Tlakový obal so 60 dávkami

21 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku bola preukázaná po dobu 2 mesiacov pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 2 mesiace pri teplote do 25 °C.

Tlakový obal so 120 (z jedného balenia alebo multibalenia) a 180 dávkami

22 mesiacov.

Chemická a fyzikálna stabilita používaného roztoku bola preukázaná po dobu 4 mesiacov pri teplote 25 °C.

Po výdaji lieku sa môže liek uchovávať maximálne 4 mesiace pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte v mrazničke.
Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.
Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Podmienky na uchovávanie pripraveného roztoku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tlakový obal (poťahovaný hliníkom) s dávkovacím ventilom. Tlakový obal je vsadený do polypropylénového inhalátora, do ktorého je vstavaný náustok a počítadlo dávok (60 dávok alebo 120 dávok na tlakový obal) alebo indikátor dávok (180 dávok na tlakový obal) a je opatrený polypropylénovým krytom náustka.

Veľkosti balenia:

1 obal obsahujúci 60, 120 alebo 180 dávok.

Multibalenie obsahujúce 240 dávok (2 tlakové obaly, každý obsahuje 120 dávok).

Multibalenie obsahujúce 360 dávok (3 tlakové obaly, každý obsahuje 120 dávok).

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pre lekárnikov:

Uveďte dátum výdaja lieku pacientovi na obal.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 88 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá inhalácia obsahuje 9,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačný prášok

Biely až skoro biely prášok v bielom inhalátore (NEXThaler).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP), ktorí nie sú dostatočne liečení kombináciou inhalačného kortikosteroиду a dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu alebo kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta2-agonistu a dlhodobo pôsobiaceho muskarínového antagonistu (účinky na kontrolu príznakov a prevenciu exacerbácií pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.
Maximálnou dávkou sú dve inhalácie dvakrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov a starších) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*Glomerular Filtration Rate*, GFR] ≥ 50 až < 80 ml/min/1,73 m²) až stredne závažnou (GFR ≥ 30 až < 50 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek sa liek Trydonis môže používať v odporúčanej dávke. Použitie u pacientov so závažnou (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m²)

ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má zvážiť len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

O použití lieku Trydonis u pacientov so závažnou poruchou funkciou pečene (klasifikovanou ako Childova-Pughova trieda C) nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje, a preto sa má liek u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Trydonis sa netýka pediatrickej populácie (vo veku menej ako 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP (chronická obštrukčná choroba pľúc).

Spôsob podávania

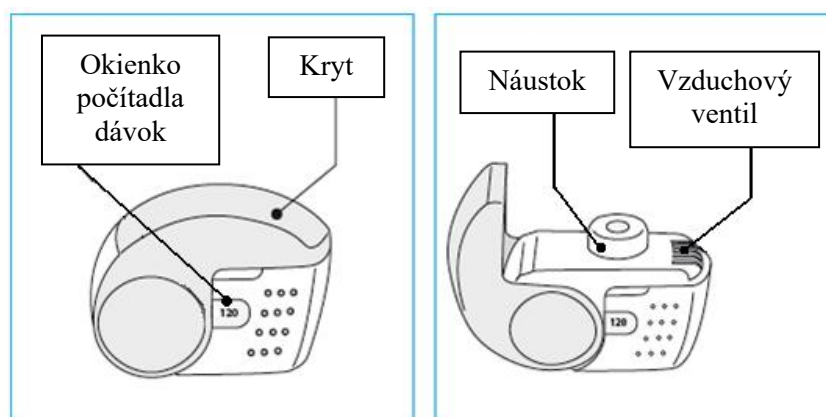
Na inhalačné použitie.

Inhalátor je aktivovaný dychom. Na zabezpečenie správneho podania lieku je potrebné, aby lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázal pacientovi, ako sa inhalátor správne používa a tiež pravidelne kontroloval správnosť pacientovej inhalačnej techniky (pozri „Návod na použitie“ nižšie).

Pacientovi sa má odporučiť, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu pre používateľa a postupoval podľa uvedeného návodu na použitie.

Po každej inhalácii si má pacient vypláchnuť alebo vyklokať ústa vodou bez toho, aby ju prehltol alebo si umyl zuby (pozri časť 4.4).

Návod na použitie



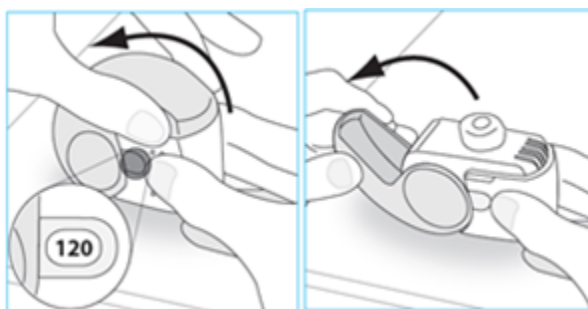
Pri používaní nového inhalátora informujte pacienta

- Ak vrečko nie je uzavreté, alebo je poškodené, alebo ak inhalátor vyzerá byť zlomený alebo poškodený, pacient má vrátiť inhalátor lekárnikovi, ktorý mu ho poskytol a zaobstará si nový.
- Pacient má napísať dátum otvorenia vrečka na štítok na škatuľke.
- Okienko počítadla dávok musí ukazovať „120“. Ak je zobrazené číslo nižšie ako „120“, pacient má vrátiť inhalátor lekárnikovi, ktorý mu ho poskytol a zaobstará si nový.

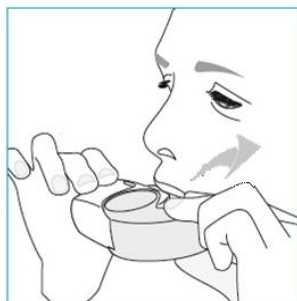
Používanie inhalátora

Pri vdychovaní z inhalátora má pacient stáť alebo sedieť vo vzpriamenej polohe. Je potrebné dodržiavať nasledujúce kroky:

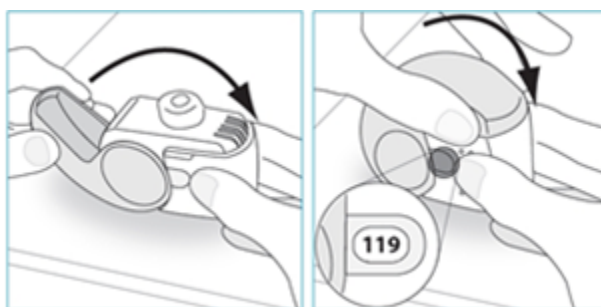
1. Pacient má držať inhalátor vo vzpriamenej polohe, skontrolovať počet dávok (akékoľvek číslo medzi „1“ a „120“ ukazuje, že v inhalátore sú zvyšné dávky) a úplne otvoriť kryt.



2. Pacient má pomaly a tak hlboko, ako mu to je príjemné vydýchnuť, aby si vyprázdnil pľúca.
3. Pacient má zobrať náustok medzi pery bez toho, aby prikryl vzduchový ventil alebo aby vdychoval do vzduchového ventila.
4. Pacient sa má silno a zhlboka nadýchnuť ústami. Pri podaní dávky môže pocítiť určitú príchúť a počuť či pocítiť kliknutie.



5. Pacient potom má vybrať inhalátor z úst, zadržať dych tak dlho, ako mu to je príjemné (5 - 10 sekúnd) a potom pomaly vydýchnuť. Pacient nemá vydýchnuť do inhalátora.
6. Po použití má pacient vrátiť inhalátor späť do vzpriamenej polohy, úplne uzavrieť kryt a skontrolovať počítadlo dávok, aby sa uistil, že počet klesol o jednu dávku.



7. Ak sa má užiť ďalšia dávka, pacient má zopakovať kroky 1 - 6.

POZNÁMKA: Počet dávok zobrazený v okienku na kryte sa nezníži pri zatvorení krytu, ak pacient dávku cez inhalátor nevdýchol. Pacienta treba poučiť, aby kryt inhalátora otváral, len ak je to potrebné. V prípade, že pacient otvoril inhalátor, ale nevdýchol dávku a kryt sa uzavrie, dávka sa presunie naspäť do nádržky na prášok v inhalátore, nasledujúcu dávku možno bezpečne vdýchnuť.

Čistenie

Pravidelné čistenie inhalátora zvyčajne nie je potrebné. Pacient môže očistiť inhalátor po použití suchou handričkou alebo obrúskom, nie však vodou ani inými tekutinami.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na akútne použitie

Tento liek nie je indikovaný na liečbu akútnych prípadov bronchospazmu ani na liečbu akútnej exacerbácie ochorenia (t. j. ako záchranná liečbu).

Precitlivenosť

Po podaní boli hlásené okamžité reakcie z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú prejavy svedčiace o alergických reakciách, najmä angioedém (vrátane ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, opuchu jazyka, pier a tváre), urtikária alebo kožná vyrážka, liečba sa má okamžite prerušiť a má sa nasadiť alternatívna liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Po podaní dávky sa môže vyskytnúť paradoxný bronchospazmus s okamžitým zosilnením sipotu a dýchavičnosti. To sa má okamžite liečiť rýchlo pôsobiacim inhalačným bronchodilatátorom (úľavový liek). Liečba sa má okamžite prerušiť, má sa posúdiť stav pacienta a v prípade potreby sa má nasadiť alternatívna liečba.

Zhoršenie choroby

Neodporúča sa liečbu ukončiť náhle. Ak pacienti pokladajú liečbu za neúčinnú, majú v liečbe pokračovať a vyhľadať lekársku pomoc. Zvýšené používanie úľavových bronchodilatácií svedčí o zhoršení základného ochorenia a vyžaduje prehodnotenie liečby. Náhle alebo progresívne zhoršenie príznakov môže byť život ohrozujúce, a preto má pacient neodkladne absolvovať lekárske vyšetrenie.

Kardiovaskulárne účinky

V dôsledku prítomnosti dlhodobo pôsobiacich beta2-agonistov a dlhodobo pôsobiacich muskarínových antagonistov sa má liek Trydonis používať opatrne u pacientov so srdcovými arytmiami, najmä s atrioventrikulárnou blokádou tretieho stupňa a tachyarytmiami (zrýchlený a/alebo nepravidelný tep srdca vrátane fibrilácie predsiení), idiopatickou subvalvulárnou aortálnou stenózou, hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, závažným ochorením srdca (najmä akútnym infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, kongestívnym zlyhaním srdca), okluzívnymi vaskulárnymi ochoreniami (najmä artériosklerózou), arteriálnou hypertenziou a aneuryzmou.

Opatrne sa má postupovať aj pri liečbe pacientov so známym predĺžením intervalu QTc alebo s podozrením na predĺženie intervalu ($QTc > 450$ milisekúnd u mužov alebo > 470 milisekúnd u žien), buď vrodeným, alebo spôsobeným liekmi. Pacienti, u ktorých sa diagnostikovali popísané kardiovaskulárne ochorenia neboli zaradení do klinických štúdií s liekom Trydonis.

Ak sa plánuje anestézia s halogénovými anestetikami, má sa zabezpečiť, aby liek Trydonis nebol podaný najmenej 12 hodín pred začiatkom anestézie, pretože existuje riziko srdcových arytmií.

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe u pacientov s tyreotoxikózou, diabetom mellitus, feochromocytómom a neliečenou hypokaliémiou.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónie vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existujú určité dôkazy, že so zvyšujúcou sa dávkou steroidov stúpa riziko pneumónie, to sa však v rámci všetkých štúdií presvedčivo nepreukázalo.

O rozdieloch v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidných liekov vo vzťahu k miere rizika pneumónie neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy.

Lekári majú u pacientov s CHOCHP naďalej sledovať možný vznik pneumónie, pretože klinické prejavy týchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Medzi rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP patrí súčasné fajčenie, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažná CHOCHP.

Systémové účinky kortikosteroidov

Systémové účinky sa môžu vyskytnúť pri použití ktoréhokoľvek inhalačného kortikosteroidu, hlavne ak sa podáva dlhodobo vo vysokých dávkach. Denná dávka lieku Trydonis zodpovedá strednej dávke inhalačných kortikosteroidov; okrem toho je výskyt týchto účinkov oveľa menej pravdepodobný v porovnaní s perorálne podávanými kortikosteroidmi. K možným systémovým účinkom patria: Cushingov syndróm, cushingoidné príznaky, adrenálna supresia, spomalenie rastu, zníženie minerálnej hustoty kostí a zriedkavejšie sa môžu vyskytnúť rôzne účinky na psychiku alebo správanie vrátane psychomotorickej hyperaktivity, porúch spánku, úzkosti, depresie alebo agresivity (najmä u detí). Preto je dôležité pacienta pravidelne kontrolovať.

U pacientov s aktívnou alebo latentnou pľúcnou tuberkulózou a u pacientov s plesňovou a vírusovou infekciou dýchacích ciest sa má liek Trydonis podávať opatrne.

Hypokaliémia

Pri liečbe beta2-agonistami môže dôjsť k potenciálne závažnej hypokaliémii. To má vplyv na vyvolanie nežiaducich kardiovaskulárnych účinkov. U pacientov so závažným ochorením sa odporúča osobitná opatnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémia sa môže tiež zosilniť súbežnou liečbou inými liekmi, ktoré môžu vyvolať hypokaliémiu, ako sú deriváty xantínu, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5).

Opatnosť sa odporúča aj v prípade, že sa používa niekoľko úľavových bronchodilatancií. V takýchto situáciách sa odporúča sledovať hladiny draslíka v sére.

Hyperglykémia

Inhalácia formoterolu môže spôsobiť zvýšenie hladiny glukózy v krvi. Preto sa má počas liečby u pacientov s diabetom sledovať hladina glukózy v krvi podľa stanovených postupov.

Anticholinergný účinok

U pacientov s glaukómom s úzkym uhlom, hyperpláziou prostaty alebo retenciou moču sa má glykopyrónium používať opatrne. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch akútneho glaukómu s úzkym uhlom a o tom, aby v prípade výskytu týchto prejavov alebo príznakov ukončili liečbu a okamžite sa obrátili na svojho lekára.

Okrem toho sa kvôli anticholinergnému účinku glykopyrónia neodporúča dlhodobé súbežné podávanie s inými anticholinergnými liekmi (pozri časť 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich dialýzu, najmä ak sa spája so značným znížením telesnej hmotnosti, sa má liek Trydonis používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2).

U týchto pacientov sa má sledovať možný výskyt nežiaducich reakcií.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má liek Trydonis používať len v prípade, že očakávaný prínos preváži potenciálne riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov sa má sledovať výskyt možných nežiaducich reakcií.

Prevenencia orofaryngeálnych infekcií

Aby sa znížilo riziko orofaryngeálnej kandidózy, pacientov treba upozorniť, aby si po inhalácii predpísanej dávky vypláchli alebo vykloktali ústa vodou bez toho, aby ju prehltli, alebo si umyli zuby.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť katarakta, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózna chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Obsah laktózy

Tento liek obsahuje laktózu.

Laktóza obsahuje malé množstvo mliečnych proteínov, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vzhľadom na to, že glykopyrónium sa vylučuje prevažne obličkami, k interakciám by mohlo dôjsť v prípade liekov ovplyvňujúcich mechanizmy renálneho vylučovania (pozri časť 5.2). Účinok inhibície transportu organických kationov (s použitím cimetidínu ako skúšobného inhibítora transportérov OCT2 a MATE1) v obličkách preukázal vplyv na dispozíciu inhalovaného glykopyrónia v dôsledku súbežného podania cimetidínu a to malé zvýšenie celkovej systémovej expozície (AUC_{0-t}) pre glykopyrónium o 16 % a mierne zníženie obličkového klírensu o 20 %.

Beklometazón je menej závislý od metabolizmu CYP3A než niektoré iné kortikosteroidy a interakcie zvyčajne nie sú pravdepodobné; možnosť systémových účinkov pri súbežnom použití silných inhibítorov CYP3A (napr. ritonavir, kobicistát) sa však nemôže vylúčiť, a preto sa pri použití takýchto liekov odporúča obozretnosť a príslušné sledovanie.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie súvisiace s formoterolom

U pacientov užívajúcich inhalačný formoterol sa treba vyhnúť podávaniu nekardioselektívnych beta-blokátorov (vrátane očných kvapiek). Ak je ich podávanie nevyhnutné, účinok formoterolu sa zníži alebo zruší.

Súbežné podávanie iných beta-adrenergických liekov môže mať potenciálne aditívne účinky, preto ak sú súbežne s formoterolom predpísané aj iné beta-adrenergické lieky, je potrebná opatrnosť.

Pri súbežnej liečbe chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresívami a fenotiazínmi môže dôjsť k predĺženiu intervalu QT a zvýšeniu rizika vzniku ventrikulárnych arytmií. Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť toleranciu srdca voči beta2-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorým sa súbežne podáva anestézia halogénovými uhl'ovodíkmi, je zvýšené riziko vzniku arytmií.

Pri súbežnej liečbe s derivátmi xantínu, so steroidmi alebo s diuretikami sa môže zosilniť možný hypokaliemický účinok beta2-agonistov (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže u pacientov liečených digitalisovými glykozidmi zvýšiť predispozíciu ku vzniku arytmií.

Interakcie súvisiace s glykopyróniom

Dlhodobé súbežné podávanie lieku Trydonis s inými anticholinergnými liekmi sa neskúmalo, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je dostupné iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Trydonis u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). O glukokortikoidoch je známe, že majú účinky v skorej fáze tehotenstva, zatiaľ čo beta2-sympatomimetiká ako formoterol majú tokolytické účinky. Preto ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Trydonis počas gravidity a počas pôrodu.

Liek Trydonis sa má používať počas gravidity len v prípade, že očakávaný prínos pre pacientku prevyšuje potenciálne riziko pre plod. Dojčatá a novorodenci matiek, ktoré užívali vysoké dávky, sa majú sledovať pre možný výskyt adrenálnej supresie.

Dojčenie

O použití lieku Trydonis počas dojčenia u ľudí neexistujú žiadne relevantné klinické údaje.

Glukokortikoidy sa vylučujú do ľudského mlieka. Možno predpokladať, že beklometazónidipropionát a jeho metabolity sa tiež vylučujú do ľudského mlieka.

Nie je známe, či sa formoterol alebo glykopyrónium (vrátane jeho metabolitov) vylučujú do ľudského mlieka, ale boli zaznamenané v mlieku dojčiacich zvierat. Anticholinergiká ako glykopyrónium môžu potlačiť laktáciu.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trydonis sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

S liekom Trydonis neboli vykonané žiadne špecifické štúdie týkajúce sa bezpečnosti vo vzťahu k ľudskej plodnosti. Štúdie na zvieratách preukázali zhoršenie fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Trydonis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V 4-týždňovej štúdii bol bezpečnostný profil inhalačného prášku Trydonis podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému pre roztok v tlakovom obale Trydonis.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov s CHOCHP alebo astmou s liekom Trydonis roztok v tlakovom obale sú v uvedenom poradí: dysfónia (0,3 % a 1,5 %) a orálna kandidóza (0,8 % a 0,3 %), ktoré zvyčajne súvisia s inhalačnými kortikosteroidmi, svalové kŕče (0,4 % a 0,2 %), ktoré možno pripísať zložke dlhodobopôsobiacich beta2-agonistov, a sucho v ústach (0,4 % a 0,5 %), ktoré je typickým anticholinergným účinkom. Podobne bolo sucho v ústach hlásené u 2 pacientov (0,6 %) používajúcich inhalačný prášok Trydonis. U astmatických pacientov majú nežiaduce reakcie tendenciu vyskytovať sa počas prvých 3 mesiacov po začatí liečby častejšie a pri dlhodobejšom používaní (po 6 mesiacoch liečby) frekvencia ich výskytu klesá.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s beklometazónidipropionátom/formoterolom/glykopyróniom, ktoré sa vyskytli počas klinických štúdií a v skúsenostiach po uvedení lieku na trh, ako aj nežiaduce reakcie uvedené pre jednotlivé zložky uvedené na trh sú uvedené nižšie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	pneumónia (u CHOCHP pacientov), faryngitída, orálna kandidóza, infekcia močových ciest ¹ , nazofaryngitída ¹	časté
	influenza ¹ , orálna plesňová infekcia, orofaryngeálna kandidóza, ezofageálna kandidóza, plesňová (oro)faryngitída, sinusitída ¹ , rinitída ¹ , gastroenteritída ¹ , vulvovaginálna kandidóza ¹	menej časté
	infekcia dolných dýchacích ciest (plesňová)	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	granulocytopénia ¹	menej časté
	trombocytopénia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	alergická dermatitída ¹	menej časté
	reakcie z precitlivenosti vrátane erytému, opuchu pier, tváre, očí a hltana	zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	adrenálna supresia ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia, hyperglykémia	menej časté
	znížená chuť do jedla	zriedkavé
Psychické poruchy	nepokoj ¹	menej časté
	psychomotorická hyperaktivita ¹ , poruchy spánku ¹ , úzkosť, depresia ¹ , agresivita ¹ , zmeny v správaní (najmä u detí) ¹	neznáme
	insomnia	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	tremor, závrat, dysgeúzia ¹ , hypoestézia ¹	menej časté
	hypersomnia	zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie ¹ (pozri tiež časť 4.4)	neznáme
	glaukóm ¹ , katarakta ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	zápal Eustachovej trubice ¹	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	fibrilácia predsiení, predĺženie intervalu QT na EKG, tachykardia, tachyarytmia ¹ , palpitácie	menej časté
	angina pectoris (stabilizovaná ¹ a nestabilizovaná), extrasystoly (ventrikulárne ¹ a supraventrikulárne), nodálny rytmus, sínusová bradykardia	zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy ciev	hyperémia ¹ , nával krvi ¹ , hypertenzia	menej časté
	extravazácia krvi	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia	časté
	astmatická kríza ¹ , kašeľ ¹ , produktívny kašeľ ¹ , podráždenie hrdla, epistaxa ¹ , faryngeálny erytém	menej časté
	paradoxný bronchospazmus ¹ , exacerbácia astmy, orofaryngeálna bolesť, faryngeálny zápal, sucho v hrdle	zriedkavé
	dyspnoe ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ¹ , sucho v ústach, dysfágia ¹ , nauzea, dyspepsia ¹ , pálenie pier ¹ , zubný kaz ¹ , (aftózna) stomatitída	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ¹ , urtikária, pruritus, hyperhidróza ¹	menej časté
	angioedém ¹	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče, myalgia, bolesť končatín ¹ , muskuloskeletálna bolesť hrudníka ¹	menej časté
	spomalenie rastu ¹	veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, retencia moču, nefritída ¹	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ¹	menej časté
	asténia	zriedkavé
	periférny edém ¹	veľmi zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu ¹ , zvýšený počet trombocytov ¹ , zvýšená hladina voľných mastných kyselín ¹ , zvýšená hladina inzulínu v krvi ¹ , zvýšená hladina ketolátok v krvi ¹ , znížená hladina kortizolu ¹	menej časté
	zvýšený krvný tlak ¹ , znížený krvný tlak ¹	zriedkavé
	znížená hustota kostí ¹	veľmi zriedkavé

¹ Nežiaduce reakcie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre aspoň jednu zo zložiek lieku, ktoré sa však nepozorovali ako nežiaduce reakcie pri klinickom vývoji lieku Trydonis.

V rámci pozorovaných nežiaducich reakcií sa nasledovné nežiaduce reakcie zvyčajne spájajú s nasledovnými zložkami:

Beklometazónpropionát

Pneumónia, orálne plesňové infekcie, plesňová infekcia dolných dýchacích ciest, dysfónia, podráždenie hrdla, hyperglykémia, psychické poruchy, znížená hladina kortizolu, rozmazané videnie.

Formoterol

Hypokaliémia, hyperglykémia, tremor, palpitácie, svalové kŕče, predĺženie intervalu QT na EKG, zvýšený krvný tlak, znížený krvný tlak, fibrilácia predsiení, tachykardia, tachyarytmia, angina pectoris (stabilizovaná a nestabilizovaná), ventrikulárne extrasystoly, nodálny rytmus.

Glykopyrónium

Glaukóm, fibrilácia predsiení, tachykardia, palpitácie, sucho v ústach, zubný kaz, dyzúria, retencia moču, infekcia močových ciest.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie liekom Trydonis môže vyvolať prejavy a príznaky v dôsledku farmakologických účinkov jednotlivých zložiek, vrátane prejavov a príznakov pozorovaných pri predávkovaní inými beta2-agonistami alebo anticholinergikami a totožnými so známymi účinkami skupiny inhalačných kortikosteroidov (pozri časť 4.4). V prípade, že dôjde k predávkovaniu, pacientove príznaky sa majú podporne liečiť a podľa potreby náležite sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiastmatiká, sympatomimetiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL09.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Trydonis obsahuje beklometazóndipropionát, formoterol a glykopyrónium (BDP/FF/G) vo forme suchého prášku, ktorý počas inhalácie vytvára extra jemný aerosól s extra jemnými časticami so spoločnou depozíciou všetkých troch zložiek. Aerosólové častice lieku Trydonis sú v priemere oveľa menšie ako častice podávané prípravkami, ktoré nie sú označené ako extra jemné. V prípade beklometazóndipropionátu to má za následok silnejší účinok ako v prípade prípravkov s distribúciou častíc, ktoré nie sú extra jemné (100 mikrogramov extra jemného beklometazóndipropionátu v lieku Trydonis klinicky zodpovedá 250 mikrogramom beklometazóndipropionátu v prípravku s časticami, ktoré nie sú extra jemné).

Beklometazóndipropionát

Beklometazóndipropionát podávaný inhalačne v odporúčaných dávkach má v pľúcach glukokortikoidový protizápalový účinok. Glukokortikoidy sa používajú na potlačenie zápalu pri chronických zápalových ochoreniach dýchacích ciest. Ich účinok je sprostredkovaný väzbou na glukokortikoidové receptory v cytoplazme, čo vedie k zvýšenej transkripcii génov kódujúcich pre protizápalové proteíny.

Formoterol

Formoterol je selektívny beta2-adrenergický agonista, ktorý u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest vyvoláva relaxáciu hladkých svalov priedušiek. Bronchodilatačný účinok nastupuje rýchlo, do 1 - 3 minút po inhalácii, a po podaní jednej dávky trvá 12 hodín.

Glykopyrónium

Glykopyrónium je dlhodobý pôsobiaci antagonist muskarínových receptorov (anticholinergikum) s vysokou afinitou, používaný na inhaláciu ako bronchodilatačná liečba. Glykopyrónium pôsobí tak, že blokuje bronchokonstrikčný účinok acetylcholínu na bunky hladkého svalstva dýchacích ciest, čím rozširuje dýchacie cesty. Glykopyróniumbromid je antagonist muskarínových receptorov s vysokou afinitou, pri ktorom bola preukázaná viac než 4-násobná selektivita pre ľudské receptory M3 v porovnaní s ľudskými receptormi M2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Inhalačný prášok Trydonis

Program vývoja inhalačného prášku Trydonis sa vykonával s BDP/FF/G 88/5/9 a zahŕňal jednu 4-týždňovú štúdiu porovnateľnosti (*non-inferiority*). Štúdia TRI-D bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, dvojito zastúpená (tzv. „double-dummy“), aktívne kontrolovaná, trojito prekrížená (tzv. „cross-over“) štúdia u pacientov so stabilnou, stredne závažnou až závažnou CHOCHP. Porovnávali sa 3 liečebné obdobia, každé trvajúce 4 týždne, s liečbou inhalačným práškom BDP/FF/G, roztokom v tlakovom obale BDP/FF/G alebo roztokom v tlakovom obale s fixnou kombináciou dávok beklometazóndipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, pričom každá sa

podávala ako 2 inhalácie dvakrát denne a liečebné obdobia boli oddelené 2-týždňovým tzv. *wash-out* obdobím. Koprímárne koncové ukazovatele účinnosti boli zmena hodnoty FEV_1 AUC_{0-12h} normalizovanej podľa času a zmena minimálnej hodnoty FEV_1 po 24 hodinách v 28. deň oproti východiskovým hodnotám.

Účinky na funkciu pľúc

Randomizovaných bolo 366 pacientov. Porovnateľnosť inhalačného prášku BDP/FF/G s roztokom v tlakovom obale BDP/FF/G sa preukázala pre oba koprímárne koncové ukazovatele, s dolnou hranicou intervalu spoľahlivosti upravených priemerných rozdielov spadajúcou nad hranicu porovnateľnosti -50 ml. Upravené priemerné rozdiely (95 % IS) boli -20 ml (-35, -6) pre hodnotu FEV_1 AUC_{0-12h}, a 3 ml (-15, 20) pre minimálnu hodnotu FEV_1 po 24 hodinách v 28. deň.

Inhalačný prášok aj roztok v tlakovom obale BDP/FF/G významne zlepšili hodnotu FEV_1 AUC_{0-12h} oproti roztoku v tlakovom obale s fixnou kombináciou dávok beklometazónidipropionátu a formoterolu o 85 ml (95 % IS: 70, 99) a 105 ml (95 % IS: 90, 120), v uvedenom poradí (pre oba $p < 0,001$).

Nádychový prietok

Na overenie schopnosti generovať dostatočný nádychový prietok cez inhalátor a jeho možného ovplyvnenia vekom pacienta, ochorením a závažnosťou ochorenia, a dosiahnutie aktivácie a inhalácie u pacientov, sa vykonala otvorená placebo štúdia. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo percento pacientov v každej vekovej skupine a skupine ochorenia, ktorí boli schopní aktivovať inhalátor. Na štúdiu sa zúčastnilo 89 pacientov vo vekovom rozsahu 5-84 rokov, vrátane pacientov so stredne závažnou a závažnou astmou ($FEV_1 > 60\%$ a $\leq 60\%$ predpokladanej hodnoty, v uvedenom poradí) a pacientov so stredne ťažkou a ťažkou CHOCHP ($FEV_1 \geq 50\%$ a $< 50\%$ predpokladanej hodnoty, v uvedenom poradí). Všetci pacienti nezávisle od veku, ochorenia a závažnosti ochorenia boli schopní vygenerovať dostatočný nádychový prietok na aktivovanie inhalátora. V dodatočnej, otvorenej placebo štúdii boli pacienti s miernou až závažnou CHOCHP nezávisle od ich funkčných obmedzení schopní účinne aktivovať a používať inhalátor.

Roztok v tlakovom obale Trydonis

Program vývoja roztoku v tlakovom obale Trydonis pri CHOCHP sa vykonával s BDP/FF/G 87/5/9 a zahŕňal dve 52-týždňové štúdie s aktívnou kontrolou. Štúdia TRILOGY porovnávala BDP/FF/G s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov, dve inhalácie dvakrát denne (1 368 randomizovaných pacientov). Štúdia TRINITY porovnávala BDP/FF/G s tiotrópiom 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne. Účinky boli okrem toho porovnávané s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu a formoterolu 100/6 mikrogramov (čo zodpovedá podanej dávke 84,6/5,0 mikrogramu), dve inhalácie dvakrát denne, a tiotrópie 18 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (2 691 randomizovaných pacientov). Štúdia TRIBUTE porovnávala BDP/FF/G s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia 85/43 mikrogramov inhalačného prášku v tvrdej kapsule, jedna inhalácia jedenkrát denne (1 532 randomizovaných pacientov).

Zníženie počtu exacerbácií CHOCHP

BDP/FF/G znížili mieru výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií v priebehu 52 týždňov o 23 % v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu (miera výskytu: 0,41 oproti 0,53 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,005$), o 20 % v porovnaní s tiotrópiom (miera výskytu: 0,46 oproti 0,57 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,003$) a o 15 % v porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu/glykopyrónia (miera výskytu: 0,50 oproti 0,59 prípadu na pacienta/rok, $p = 0,043$). Pri porovnávaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom (miera výskytu stredne závažných/závažných exacerbácií: 0,46 oproti 0,45 prípadu na pacienta/rok) neboli pozorované žiadne rozdiely.

Účinky na funkciu pľúc

V porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, BDP/FF/G zlepšili hodnotu FEV_1 pred podaním dávky o 71 ml po 28 dňoch, o 81 ml po 26 týždňoch liečby a po

52 týždňoch liečby o 63 ml. V porovnaní s tiotrópiom BDP/FF/G zlepšili po 26 týždňoch liečby hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 51 ml a po 52 týždňoch liečby o 61 ml. Tieto zlepšenia boli štatisticky významné ($p < 0,001$). V porovnaní s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, BDP/FF/G zlepšili počas 52 týždňov liečby priemernú hodnotu FEV₁ pred podaním dávky o 22 ml ($p = 0,018$). Podobné zlepšenia, aj keď boli štatisticky nevýznamné, sa pozorovali v týždňoch 26 a 52. Pri porovnaní BDP/FF/G s voľnou trojkombináciou pozostávajúcou z fixnej kombinácie beklometazónidipropionátu/formoterolu s tiotrópiom neboli pozorované žiadne rozdiely (rozdiel 3 ml v hodnote FEV₁ pred podaním dávky po 52 týždňoch liečby).

Ovplyvnenie symptómov

Postavenie BDP/FF/G bolo štatisticky významnejšie v porovnaní s fixnou kombináciou beklometazónidipropionátu a formoterolu, s tiotrópiom a s fixnou kombináciou indakaterolu a glykopyrónia, čo sa týka zlepšenia kvality života (hodnotenej pomocou respiračného dotazníka Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ – celkové skóre).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Trydonis vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Trydonis – fixná kombinácia

Farmakokinetické vlastnosti beklometazónidipropionátu (a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu), formoterolu a glykopyróniumbromidu boli skúmané vo farmakokinetickej štúdii vykonávanej u zdravých dobrovoľníkov, ktorá porovnávala inhalačný prášok Trydonis s formou roztoku v tlakovom obale, pričom v oboch prípadoch sa podávali beklometazónidipropionát, formoterólium-fumarát a glykopyróniumbromid v liekovej sile 100/6/12,5 µg/inhalácia (8 inhalácií zodpovedá celkovej dávke 800/48/100 µg). Relatívna celková systémová expozícia sa hodnotila bez požitia aktívneho uhlia pre liečivo absorbované z pľúc aj z gastrointestinálneho traktu, zatiaľ čo relatívna biologická dostupnosť v pľúcach sa skúmala s požitím aktívneho uhlia na vylúčenie absorpcie liečiva z gastrointestinálneho traktu.

Beklometazónidipropionát sa rýchlo absorboval s maximálnou plazmatickou koncentráciou 10 min po podaní dávky inhalačného prášku aj roztoku v tlakovom obale Trydonis. Podanie inhalačného prášku viedlo k zvýšenej celkovej systémovej expozícii (1,2-násobne pre C_{max} a 2,4-násobne pre AUC_{0-t}) a biologickej dostupnosti v pľúcach (1,3-násobne pre C_{max} a 2,5-násobne pre AUC_{0-t}) v porovnaní s roztokom v tlakovom obale. Beklometazón-17-monopropionát sa tvoril rýchlo s maximálnou plazmatickou koncentráciou približne 15-30 min po podaní lieku. Podanie inhalačného prášku viedlo k mierne nižšej celkovej systémovej expozícii v porovnaní s roztokom v tlakovom obale (-17 % pre C_{max} a -16 % pre AUC_{0-t}), zatiaľ čo biologická dostupnosť v pľúcach bola rovnaká pre AUC_{0-t} , ale mierne nižšia pre C_{max} (-13 %).

Formoterol sa rýchlo absorboval s maximálnou plazmatickou koncentráciou 10 min po podaní dávky inhalačného prášku aj roztoku v tlakovom obale. Podanie inhalačného prášku viedlo k zvýšenej celkovej systémovej expozícii (1,6-násobne pre C_{max} a 1,2-násobne pre AUC_{0-t}) a biologickej dostupnosti v pľúcach (1,8-násobne pre C_{max} a 1,9-násobne pre AUC_{0-t}) v porovnaní s roztokom v tlakovom obale.

Farmakokinetický profil glykopyróniumbromidu bol charakterizovaný rýchlou absorpciou s maximálnou plazmatickou koncentráciou 10 min po podaní dávky inhalačného prášku aj roztoku v tlakovom obale. Výsledná celková systémová expozícia pre inhalačný prášok zodpovedala roztoku v tlakovom obale, bola však 2,2-násobne vyššia pri hodnotení ako maximálna koncentrácia. Biologická dostupnosť v pľúcach bola vyššia pre inhalačný prášok, s 2,9-násobným zvýšením hodnoty C_{max} a 1,2-násobným zvýšením hodnoty AUC_{0-t} .

Vplyv na poruchy funkcie obličiek

Systémová expozícia (AUC_{0-1}) beklometazóndipropionátu, jeho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu a formoterolu nebola miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. V prípade glykopyrónia nebola systémová expozícia u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ovplyvnená. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod 30 ml/min/1,73 m²) bolo však následkom značného zníženia množstva glykopyrónia vylúčeného močom (približne 90 % zníženie renálneho klírensu glykopyrónia) pozorované až 2,5-násobné zvýšenie celkovej systémovej expozície. Simulácie vykonané s farmakokinetickým modelom ukázali, že aj pri extrémnych hodnotách kovariátov (telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg a sprievodná rýchlosť glomerulárnej filtrácie pod 27 ml/min/1,73 m²) zostáva expozícia liečivám lieku Trydonis približne v 2,5-násobnom rozsahu v porovnaní s expozíciou u typického pacienta so strednými hodnotami kovariátov.

Beklometazóndipropionát

Beklometazóndipropionát je prekursor so slabou väzbovou afinitou ku glukokortikoidovým receptorom, ktorý sa hydrolyzuje prostredníctvom enzýmov esteráz na aktívny metabolit beklometazón-17-monopropionát, ktorý má v porovnaní s prekursorom beklometazóndipropionátom silnejší lokálny protizápalový účinok.

Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Inhalačný beklometazóndipropionát sa rýchlo absorbuje cez pľúca. Pred absorpciou podlieha rozsiahlej premene na beklometazón-17-monopropionát prostredníctvom enzýmov esteráz, ktoré sa nachádzajú vo väčšine tkanív. Systémová dostupnosť aktívneho metabolitu pochádza z absorpcie pľúcami (36 %) a z gastrointestinálnej absorpcie prehltnutej dávky. Biologická dostupnosť prehltnutého beklometazóndipropionátu je zanedbateľná, avšak predsystemová premena na beklometazón-17-monopropionát vedie k absorpcii 41 % dávky vo forme aktívneho metabolitu. So zvyšujúcou sa inhalovanou dávkou sa približne lineárne zvyšuje aj systémová expozícia. Absolútna biologická dostupnosť po inhalácii je približne 2 % nominálnej dávky nezmeneného beklometazóndipropionátu a 62 % nominálnej dávky beklometazón-17-monopropionátu. Po intravenóznom podaní sa dispozícia beklometazóndipropionátu a jeho aktívneho metabolitu vyznačuje vysokým plazmatickým klírensom (150 a 120 l/h, v uvedenom poradí), malým distribučným objemom v rovnovážnom stave pre beklometazóndipropionát (20 l) a rozsiahlejšou distribúciou aktívneho metabolitu v tkanivách (424 l). Väzba na plazmatické proteíny je stredne vysoká.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie beklometazóndipropionátu je vylučovanie stolicou, najmä vo forme polárnych metabolitov. Vylučovanie beklometazóndipropionátu a jeho metabolitov obličkami je zanedbateľné. Konečný polčas eliminácie beklometazóndipropionátu je 0,5 hodiny a konečný polčas eliminácie beklometazón-17-monopropionátu je 2,7 hodiny.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti beklometazóndipropionátu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže beklometazóndipropionát sa veľmi rýchlo metabolizuje prostredníctvom enzýmov esteráz prítomných v črevnej tekutine, sére, pľúcach a pečeni za vzniku polárnejších produktov – beklometazón-21-monopropionátu, beklometazón-17-monopropionátu a beklometazónu, neočakáva sa, že by porucha funkcie pečene zmenila farmakokinetické vlastnosti a bezpečnostný profil beklometazóndipropionátu.

Formoterol

Absorpcia a distribúcia

Po inhalácii sa formoterol absorbuje z pľúc a gastrointestinálneho traktu. Časť inhalovanej dávky, ktorá sa po podaní dávkovacím inhalátorom prehltnie, môže byť v rozmedzí 60 % až 90 %. Najmenej 65 % prehltnutého množstva sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie dosahuje nezmenené liečivo do 0,5 až 1 hodiny po perorálnom podaní. Väzba formoterolu na plazmatické proteíny je 61 – 64 %, pričom 34 % sa viaže na albumín. V rozsahu

koncentrácií dosiahnutých pri liečebných dávkach nedošlo k žiadnemu nasýteniu väzieb. Polčas eliminácie po perorálnom podaní je 2 - 3 hodiny. Absorpcia formoterolu po inhalácii 12 až 96 mikrogramov formoterolu je lineárna.

Biotransformácia

Formoterol sa výrazne metabolizuje, a to hlavne cestou priamej konjugácie na fenolovej hydroxylovej skupine. Konjugát kyseliny glukorónovej je inaktívny. Druhou hlavnou cestou je O-demetylácia, po ktorej nasleduje konjugácia na fenolovej 2'-hydroxylovej skupine. Na O-demetyláciu formoterolu sa zúčastňujú izoenzy my cytochrómu P450 - CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9. Pečeň sa zdá byť primárnym miestom metabolizmu. Formoterol neinhibuje enzýmy CYP450 pri terapeuticky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Kumulatívne vylučovanie formoterolu močom po jednorazovej inhalácii z inhalátora so suchým práškom sa v rozsahu dávok 12 - 96 mikrogramov zvyšovalo lineárne. V priemere 8 % dávky sa vylúčilo ako nezmenený formoterol a 25 % ako celkový formoterol. Vychádzajúc z meraní plazmatických koncentrácií po inhalácii jednorazovej dávky 120 mikrogramov u 12 zdravých dobrovoľníkov bol priemerný konečný polčas eliminácie stanovený na 10 hodín. (R,R)-enantioméry predstavujú približne 40 % a (S,S)-enantioméry približne 60 % nezmeneného liečiva vylúčeného močom. Relatívny pomer oboch enantiomérov zostával v skúmanom rozsahu dávok konštantný a po opakovanom podávaní dávok sa nezistila žiadna relatívna kumulácia jedného enantioméru oproti druhému. Po perorálnom podaní (40 až 80 mikrogramov) zdravým dobrovoľníkom sa 6 % až 10 % dávky vylúčilo močom ako nezmenené liečivo a až 8 % dávky sa vylúčilo vo forme glukuronidu. Celkovo 67 % z perorálnej dávky formoterolu sa vylúči močom (hlavne vo forme metabolitov) a zvyšok stolicou. Renálny klírens formoterolu je 150 ml/min.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Aj keď sa farmakokinetické vlastnosti formoterolu u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali, keďže formoterol sa primárne vylučuje hepatálnym metabolizmom, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu.

Glykopyrónium

Absorpcia a distribúcia

Glykopyrónium má kvartérnu amónnu štruktúru, ktorá obmedzuje jeho prechod cez biologické membrány a spôsobuje pomalú, premenlivú a neúplnú gastrointestinálnu absorpciu. Po inhalácii glykopyrónia bola biologická dostupnosť v pľúcach 10,5 % (s pozitím aktívneho uhlia), zatiaľ čo absolútna biologická dostupnosť bola 12,8 % (bez pozitia aktívneho uhlia), čo potvrdzuje obmedzenú gastrointestinálnu absorpciu a svedčí o tom, že viac ako 80 % systémovej expozície glykopyróniu pochádza z absorpcie pľúcami. Po opakovanej inhalácii dávok dvakrát denne v rozsahu od 12,5 do 50 mikrogramov pomocou tlakového dávkovacieho inhalátora u pacientov s CHOCHP, glykopyrónium vykazovalo lineárne farmakokinetické vlastnosti s malou systémovou akumuláciou v rovnovážnom stave (stredná miera akumulácie 2,2 - 2,5).

Zdanlivý distribučný objem (V_d) inhalovaného glykopyrónia bol v porovnaní s intravenóznou infúziou zvýšený (6 420 l oproti 323 l), čo odráža pomalšiu elimináciu po inhalácii.

Biotransformácia

Schéma metabolizmu glykopyrónia *in vitro* (mikrozómy pečene a hepatocyty ľudí, psov, potkanov, myší a králikov) bola podobná u všetkých druhov a hlavnou metabolickou reakciou je hydroxylácia na fenylových alebo cyklopentylových kruhoch. Zistilo sa, že CYP2D6 je jediným enzýmom zodpovedným za metabolizmus glykopyrónia.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie glykopyrónia u zdravých dobrovoľníkov bol v rovnovážnom stave približne 6 hodín po podaní intravenózneho injeckcie, zatiaľ čo po inhalácii u pacientov s CHOCHP bol v rozmedzí 5 až 12 hodín. Po podaní jednorazovej intravenózneho injeckcie glykopyrónia sa 40 % dávky vylúčilo močom do 24 hodín. U pacientov s CHOCHP liečených opakovaným podávaním

inhalovaného glykopyrónia dvakrát denne bola časť dávky vylúčená močom v rovnovážnom stave v rozmedzí 13,0 až 14,5 %. Priemerný renálny klírens bol v celom rozsahu testovaných dávok a po jednorazovej a opakovanej inhalácii podobný (rozsah 281 - 396 ml/min).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Farmakologická bezpečnosť

V inhalačnej štúdii na telemetrický sledovaných psoch bol kardiovaskulárny systém hlavným cieľovým systémom akútnych účinkov lieku Trydonis (zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie krvného tlaku, pri vyšších dávkach zmeny na EKG). Tieto účinky sú pravdepodobne spojené hlavne s beta2-adrenergickou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia. Nezistil sa žiadny dôkaz dodatočných aditívnych účinkov trojkombinácie v porovnaní s jednotlivými zložkami.

Toxicita po opakovanom podávaní

V inhalačných štúdiách po opakovanom podávaní lieku Trydonis potkanom a psom trvajúcich až 13 týždňov boli hlavné pozorované zmeny spojené s účinkami na imunitný systém (pravdepodobne kvôli systémovým kortikosteroidovým účinkom beklometazóndipropionátu a jeho aktívneho metabolitu beklometazón-17-monopropionátu) a na kardiovaskulárny systém (pravdepodobne súvisiace s beta2-adrenergickou aktivitou formoterolu a antimuskarínovou aktivitou glykopyrónia). Toxikologický profil trojkombinácie odzrkadľoval toxikologický profil jednotlivých zložiek bez významného zvýšenia toxicity a bez neočakávaných nálezov.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Beklometazóndipropionát/beklometazón-17-monopropionát sa považoval za zodpovedný za účinky reprodukčnej toxicity u potkanov, ako sú zníženie percenta oplodnenia, indexu plodnosti, parametrov skorého embryonálneho vývoja (implantačné straty), oneskorenie osifikácie a zvýšený výskyt viscerálnych variácií, zatiaľ čo tokolytické a antimuskarínové účinky prisudzované beta2-adrenergickej aktivite formoterolu a antimuskarínovej aktivite glykopyrónia postihovali gravidné samice potkanov v neskorej fáze gravidity a/alebo skorej fáze laktácie, čo viedlo k úmrtiu mláďat.

Genotoxicita

Genotoxicita lieku Trydonis sa nevyhodnocovala, avšak pri konvenčných testovacích systémoch jeho jednotlivé aktívne zložky nepreukazovali genotoxickú aktivitu.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa s liekom Trydonis neuskutočnili. V 104-týždňovej inhalačnej štúdii karcinogenity u potkanov a 26-týždňovej perorálnej štúdii karcinogenity u transgénnych myší Tg-rasH2 sa v prípade glykopyróniumbromidu nepreukázal žiadny karcinogénny potenciál a publikované údaje týkajúce sa dlhodobých štúdií vykonané s beklometazóndipropionátom a formoterólium-fumarátom u potkanov nenaznačujú klinicky významný karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy (môže obsahovať mliečne proteíny)
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

21 mesiacov

Po prvom otvorení vrečka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrečka len tesne pred prvým použitím.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Inhalátor je biely inhalátor so sivým krytom náustku a počítadlom inhalácií. Pozostáva z puzdra tvoreného spodnou časťou s okienkom zobrazujúcim počet zostávajúcich dávok a zabudovaným krytom. Pri otvorení krytu, ktorý tiež poháňa mechanizmus počítania dávok, sa odkryje náustok, cez ktorý sa inhaluje liek.

Spodná časť a náustok sú vyrobené z akrylonitril-butadién-styrénu a kryt je vyrobený z polypropylénu. Inhalátor je zabalený v tepelne zatavenom vrečku z polyamidu/hliníka/polyetylénu (PA/Al/PE) alebo polyetyléntereftalátu/hliníka/polyetylénu (PET/Al/PE).

Veľkosti balenia:

Balenie 1 inhalátora obsahuje 120 inhalácií.

Multibalenie obsahujúce 240 inhalácií (2 inhalátory po 120 inhalácií).

Multibalenie obsahujúce 360 inhalácií (3 inhalátory po 120 inhalácií).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1274/006

EU/1/18/1274/007

EU/1/18/1274/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Rakúsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ ŠKATUĽKA NA JEDNO BALENIA

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 87/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazón dipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazón dipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazón dipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

Obsahuje fluórované skleníkové plyny.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so **60 dávkami**

1 tlakový obal so **120 dávkami**

1 tlakový obal so **180 dávkami**

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Tlakový obal so 60 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.

Tlakový obal so 120 a 180 dávkami:

Po výdaji lieku:

Uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.

Dátum výdaja lieku

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávať v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/18/1274/001

EU/1/18/1274/002

EU/1/18/1274/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Trydonis 87/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (vrátane Blue Boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 87/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazóndipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

Obsahuje fluórované skleníkové plyny.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

Multibalenie: **240 dávok** (2 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

Multibalenie: **360 dávok** (3 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po výdaji lieku:

Uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.

Dátum výdaja lieku

Uveďte dátum výdaja lieku aj na jednotlivé obaly.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávať v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trydonis 87/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 87/5/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazóndipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVÁ

Každá podaná dávka obsahuje 87 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: bezvodý etanol, kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.
Obsahuje fluórované skleníkové plyny.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný roztok v tlakovom obale

1 tlakový obal so **120 dávkami**.

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po výdaji lieku :

Uchovávať pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace .

Dátum výdaja lieku**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávať v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/18/1274/004

EU/1/18/1274/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trydonis 87/5/9 µg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
HLINÍKOVÝ OBAL**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trydonis 87/5/9 mikrogramov inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazón dipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

Inhalačné použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

60 dávok
120 dávok
180 dávok

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
PLASTOVÝ DÁVKOVAČ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trydonis 87/5/9 µg

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA JEDNO BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazóndipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 88 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazóndipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný prášok

1 inhalátor NEXThaler obsahuje **120 inhalácií**.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrečka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

Pre pacienta: napíšte dátum, kedy ste prvýkrát otvorili vrečko, a nalepte tento štítok na spodok inhalátora.

[Miesto na lepiaci štítok, uvádzajúci nasledujúci text:]

Trydonis 88/5/9 dátum otvorenia vrečka: ../../..

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrečka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1274/006 (1 inhalátor obsahujúci 120 inhalácií)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trydonis 88/5/9 µg inhalačný prášok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (vrátane Blue Boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazón dipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 88 mikrogramov beklometazón dipropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazón dipropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný prášok

Multibalenie: **240 inhalácií** (2 inhalátory NEXThaler, každý obsahujúci 120 inhalácií).
Multibalenie: **360 inhalácií** (3 inhalátory NEXThaler, každý obsahujúci 120 inhalácií).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrecka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrečka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1274/007 (2 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trydonis 88/5/9 µg inhalačný prášok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazónpropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá podaná dávka obsahuje 88 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia.

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

inhalačný prášok

1 inhalátor NEXThaler obsahuje **120 inhalácií**.

Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrečka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

Pre pacienta: napíšte dátum, kedy ste prvýkrát otvorili vrečko, a nalepte tento štítok na spodok inhalátora.

[Miesto na lepiaci štítok, uvádzajúci nasledujúci text:]

Trydonis 88/5/9 dátum otvorenia vrečka: ../../..

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrečka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1274/007 (2 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)
EU/1/18/1274/008 (3 inhalátory, každý obsahujúci 120 inhalácií)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trydonis 88/5/9 µg inhalačný prášok

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MEDZIOBALE

VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Trydonis 88/5/9 mikrogramov, inhalačný prášok
beklometazónpropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: monohydrát laktózy a stearát horečnatý.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačný prášok

1 inhalátor NEXThaler obsahujúci **120 inhalácií**.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení vrečka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrečka len tesne pred prvým použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INHALÁTOR

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Trydonis 88/5/9 µg inhalačný prášok
beklometazón dipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

120 inhalácií

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Trydonis 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný roztok v tlakovom obale
beklometazónidipropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trydonis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trydonis
3. Ako používať Trydonis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trydonis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trydonis a na čo sa používa

Trydonis je liek na uľahčenie dýchania, ktorý obsahuje tri liečivá:

- beklometazónidipropionát,
- dihydrát formoteroliumfumarátu a
- glykopyrónium.

Beklometazónidipropionát patrí do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré účinkujú na zníženie opuchu a podráždenia v pľúcach.

Formoterol a glykopyrónium sú lieky nazývané dlhodobé pôsobiace bronchodilatanciá. Rôznymi spôsobmi účinkujú na uvoľnenie svalov dýchacích ciest, čím pomáhajú rozšíriť dýchacie cesty a umožňujú ľahšie dýchanie.

Pravidelná liečba týmito tromi liečivami pomáha pri úľave a prevencii príznakov, ako je dýchavičnosť, sipot a kašeľ u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCPP). Trydonis môže znížiť exacerbácie (prepuknutia) príznakov CHOCPP. CHOCPP je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom sa zablokujú dýchacie cesty a dochádza k poškodeniu vzduchových mechúrikov v pľúcach, čo vedie k ťažkostiam s dýchaním.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trydonis

Nepoužívajte Trydonis

Ak ste alergický na beklometazónidipropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a/alebo glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Liek Trydonis sa používa ako udržiavacia liečba pri obštrukčnej chorobe pľúc. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sipotu.

Ak sa dýchanie zhorší

Ak sa hneď po inhalácii lieku začne dýchavičnosť alebo sipot (dýchanie s počuteľným pískaním) zhoršovať, okamžite prestaňte používať liek Trydonis a použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor. Ihneď sa obráťte na svojho lekára. Lekár posúdi vaše príznaky a v prípade potreby vám nasadí inú liečbu.

Pozri tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Ak sa choroba pľúc zhorší

Ak sa vaše príznaky zhoršia alebo je ich ťažké ovládať (napr. ak používate samostatný „úľavový“ inhalátor častejšie) alebo ak „úľavový“ inhalátor nezlepší vaše príznaky, okamžite navštívte svojho lekára. Vaša choroba pľúc sa môže zhoršovať a váš lekár vám možno bude musieť predpísať inú liečbu.

Predtým, ako začnete používať Trydonis, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy so srdcom, ako je angina pectoris (bolesť srdca, bolesť na hrudníku), nedávno prekonaný infarkt (infarkt myokardu), zlyhanie srdca, zúženie srdcových tepien (ischemická choroba srdca), ochorenie srdcových chlopní prípadne iné abnormality srdca, alebo ak máte ochorenie známe ako hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia (tiež známa ako HOCM, stav, pri ktorom je srdcový sval abnormálny).
- ak máte poruchy srdcového rytmu, ako je nepravidelná srdcová frekvencia, rýchly pulz alebo búšenie srdca, alebo ak ste boli upozornení, že máte abnormálny záznam srdcovej činnosti (EKG).
- ak máte zúženie tepien (známe tiež ako artérioskleróza), ak máte vysoký krvný tlak alebo ak máte aneuryzmu (abnormálne vydutie steny ciev).
- ak máte zvýšenú činnosť štítnej žľazy.
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia). Liek Trydonis v kombinácii s niektorými inými liekmi na CHOCHP alebo liekmi, ako sú diuretiká (lieky, ktoré zbavujú telo vody používané na liečbu srdcových ochorení alebo vysokého krvného tlaku) môže spôsobiť výrazný pokles hladiny draslíka v krvi. Lekár vám preto možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu draslíka v krvi.
- ak máte akékoľvek ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak máte cukrovku. Vysoké dávky formoterolu môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, a preto keď začnete používať tento liek, a z času na čas počas liečby, budete možno na kontrolu hladiny cukru v krvi potrebovať dodatočné krvné testy.
- ak máte nádor nadobličiek (známy ako feochromocytóm).
- ak máte podstúpiť anestéziu. V závislosti od typu anestetika môže byť potrebné, aby ste aspoň 12 hodín pred anestéziou prestali používať liek Trydonis.
- ak sa liečite alebo ste sa liečili na tuberkulózu (TBC), alebo ak máte infekciu hrudníka.
- ak máte problém s očami nazývaný glaukóm s úzkym uhlom.
- ak máte problémy s močením.

- ak máte infekciu úst alebo hrdla.

Ak sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, pred použitím lieku Trydonis o tom vždy povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte alebo ste mali nejaké zdravotné problémy alebo alergie, alebo ak si nie ste istý, či môžete použiť Trydonis, pred použitím inhalátora sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak už používate Trydonis

Ak dlhodobo používate Trydonis alebo vysoké dávky iných inhalačných kortikosteroidov a dostanete sa do stresovej situácie (napr. pri prevoze do nemocnice po nehode, pri závažnom zranení alebo pred operáciou), budete možno potrebovať viac týchto liekov. V takej situácii vám lekár možno bude musieť zvýšiť dávku kortikosteroidov, aby ste zvládli stres, a predpíše vám ich vo forme tabliet alebo injekcií.

Obráťte sa na svojho lekára v prípade, ak sa u vás objaví rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Trydonis

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky podobné lieku Trydonis používané na vašu chorobu pľúc.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinky lieku Trydonis a lekár vás možno bude musieť pozorne sledovať, ak užívate tieto lieky (vrátane niektorých liekov na HIV: ritonavir, kobicistát).

Tento liek nepoužívajte s beta-blokátormi (používanými na liečbu niektorých srdcových problémov, ako je srdcová angína, alebo na zníženie krvného tlaku) okrem prípadu, že vám lekár vybral beta-blokátor, ktorý neovplyvňuje dýchanie. Beta-blokátory (vrátane beta-blokátorových očných kvapiek) môžu znížiť účinky formoterolu alebo úplne zabrániť účinkom formoterolu. Použitie iných beta2-agonistov (ktoré pôsobia rovnako ako formoterol) môže na druhej strane zvýšiť účinky formoterolu.

Používanie lieku Trydonis spolu s:

- liekmi na liečbu
 - porúch srdcového rytmu (chinidín, dizopyramid, prokaínamid),
 - alergických reakcií (antihistaminiká),
 - príznakov depresie alebo duševných porúch, ako sú inhibítory monoaminoxidázy (napríklad fenelzín a izokarboxazid), tricyklické antidepresíva (napríklad amitriptylín a imipramín), fenotiazíny,
 môže spôsobiť zmeny na EKG (elektrokardiogram, záznam činnosti srdca). Môžu tiež zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu (komorové arytmie).
- liekmi na liečbu Parkinsonovej choroby (levodopa), na liečbu nedostatočnej činnosti štítnej žľazy (levotyroxín), liekmi obsahujúcimi oxytocín (ktorý spôsobuje kontrakcie maternice) a s alkoholom môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov formoterolu na srdce.
- inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, ktoré sa používajú na liečbu duševných porúch, môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku.
- liekmi na liečbu srdcových chorôb (digoxín) môže spôsobiť pokles hladiny draslíka v krvi. To môže zvýšiť pravdepodobnosť poruchy srdcového rytmu.

- inými liekmi používanými na liečbu CHOCHP (teofylín, aminofylín alebo kortikosteroidy) a diuretikami môže tiež spôsobiť pokles hladiny draslíka.
- niektorými anestetikami môže zvýšiť riziko vzniku poruchy srdcového rytmu.
- disulfíramom, liekom používaným pri liečbe ľudí trpiacich alkoholizmom (problémy s alkoholom) alebo metronidazolom, antibiotikom na liečbu infekcie v organizme, môže v dôsledku malého množstva alkoholu v lieku Trydonis spôsobiť vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Trydonis by ste mali používať počas tehotenstva len v prípade, že vám to poradil váš lekár. Odporúča sa vyhýbať sa používaniu lieku Trydonis počas pôrodu kvôli inhibičným účinkom formoterolu na kontrakcie maternice.

Liek Trydonis nepoužívajte počas dojčenia. Vy spolu s vaším lekárom musíte rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trydonis, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Trydonis ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Trydonis obsahuje etanol

Trydonis obsahuje 8,856 mg etanolu (alkoholu) v každom vstreku, čo zodpovedá 17,712 mg na dávku pozostávajúcu z dvoch vstrekov. Množstvo v dvoch dávkach tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml vína alebo piva. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

3. Ako používať Trydonis

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčanou dávkou sú dva vdychy ráno a dva vdychy večer.

Ak máte pocit, že liek nie je veľmi účinný, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak ste predtým používali iný inhalátor s obsahom beklometazónidipropionátu, poraďte sa s lekárom, pretože účinná dávka beklometazónidipropionátu na liečbu CHOCHP môže byť v lieku Trydonis nižšia ako v niektorých iných inhalátoroch.

Spôsob podávania

Trydonis je na inhalačné použitie.

Liek inhalujte ústami, tým sa liek dostane priamo do pľúc.

Tento liek je obsiahnutý v tlakovom obale v plastovom inhalátore s náustkom.

Trydonis je dostupný v troch veľkostiach balenia:

- obal obsahujúci 60 dávok,
- obal obsahujúci 120 dávok,
- obal obsahujúci 180 dávok.

Ak vám predpísali balenie poskytujúce 60 dávok alebo 120 dávok

Na zadnej strane inhalátora je počítadlo, ktoré uvádza počet zostávajúcich dávok. Vždy, keď stlačíte tlakový obal, vystrekne sa dávka lieku a počítadlo odpočíta jednu dávku. Dávajte pozor, aby vám inhalátor nespadol, pretože to môže spôsobiť, že počítadlo odpočíta dávku.

Ak vám predpísali balenie poskytujúce 180 dávok

Na zadnej strane inhalátora je indikátor, ktorý uvádza počet zostávajúcich dávok. Vždy, keď stlačíte tlakový obal, vystrekne sa dávka lieku a indikátor dávok sa pootočí. Počet zostávajúcich dávok sa znázorňuje v intervaloch po 20. Dávajte pozor, aby vám inhalátor nespadol, pretože to môže spôsobiť, že indikátor dávok odpočíta dávku.

Testovanie inhalátora

Pred prvým použitím inhalátora je potrebné inhalátor otestovať nasledujúcim spôsobom, aby ste sa presvedčili, že správne funguje:

1. V závislosti od veľkosti balenia, ktoré vám bolo predpísané, skontrolujte, či počítadlo dávok ukazuje „61“ alebo „121“ a či indikátor dávok ukazuje „180“.
2. Odstráňte z náustka ochranný kryt.
3. Držte inhalátor vo zvislej polohe s náustkom smerom nadol.
4. Nasmerujte náustok od seba a pevne stlačte tlakový obal, aby z neho vystrekla jedna dávka.
5. Skontrolujte počítadlo dávok alebo indikátor dávok. Ak svoj inhalátor testujete po prvýkrát, počítadlo má ukazovať:

60
- pri používaní balenia
poskytujúceho 60 dávok



120
- pri používaní balenia
poskytujúceho 120 dávok



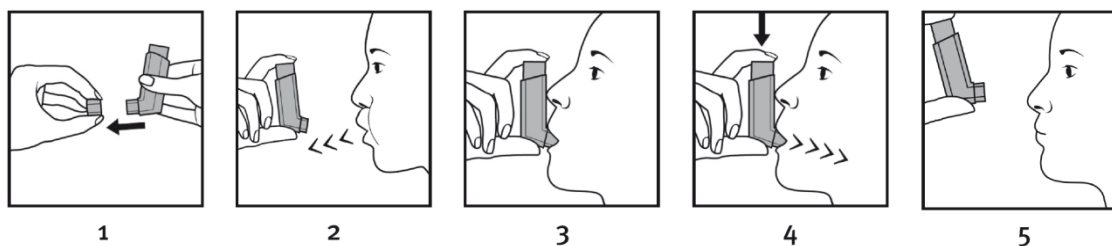
180
- pri používaní balenia
poskytujúceho 180 dávok



Ako používať inhalátor

Pri inhalácii stojte alebo sedzte.

DÔLEŽITÉ UPOZORNENIE: Kroky 2 až 5 nevykonávajte príliš rýchlo.



1. Odstráňte z náustka ochranný kryt a skontrolujte, či je náustok čistý, bez prachu a nečistôt.
2. Čo najpomalšie a čo najviac zhlboka vydýchnite, tak, aby ste vydýchli všetok vzduch z pľúc.
3. Držte inhalátor vo vzpriamenej polohe tak, aby bol náustok dole a vložte si náustok medzi zuby bez toho, aby ste doň zahryzli. Potom náustok zovrite perami a držte pod ním vystretý jazyk.
4. Pomaly a zhlboka sa ústami nadychujte, aby sa vám naplnili pľúca vzduchom (má to trvať približne 4 - 5 sekúnd). Hneď ako sa začnete nadychovať, stlačte pevne vrch tlakového obalu a uvoľnite dávku.
5. Čo najdlhšie zadržte dych a nakoniec vyberte inhalátor z úst a pomaly vydýchnite. Nevydychujte do inhalátora.
6. Skontrolujte, či sa počítadlo dávok (60/120 dávok) posunulo o jednu dávku dole alebo, že sa indikátor dávok (180 dávok) pootočil.

Ak potrebujete druhú dávku držte inhalátor vo vzpriamenej polohe asi pol minúty a potom zopakujte kroky 2 - 5.

Ak uvidíte z vrchu inhalátora alebo zo strán vašich úst vychádzať „hmlu“, znamená to, že Trydonis sa nedostane do pľúc tak, ako by sa mal. Užite ďalšiu dávku, pričom postupujte znova podľa pokynov počnúc krokom 2.

Po použití vráťte ochranný kryt späť.

Aby sa zabránilo plesňovej infekcii v ústach a hrdle, po každom použití inhalátora si vypláchnite alebo vykloktajte ústa vodou, bez toho, aby ste ju prehltli, alebo si po každom použití inhalátora si umyte zuby.

Kedy je potrebný nový inhalátor

Inhalátor sa má vymeniť, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 20. Prestaňte používať inhalátor, keď sa na počítadle alebo indikátore zobrazí číslo 0, pretože liek, ktorý zostal v inhalátore, nemusí stačiť na podanie celej dávky.

Ak máte slabé zovretie rúk, možno bude jednoduchšie držať inhalátor oboma rukami: Uchopte hornú časť inhalátora oboma ukazovákmi a jeho dolnú časť oboma palcami.

Ak je pre vás ťažké používať inhalátor, kým sa začínate nadychovať, môžete použiť ako pomôcku nadstavec AeroChamber Plus. Opýtajte sa na túto pomôcku svojho lekára alebo lekárnika. Je dôležité, aby ste si pozorne prečítali písomnú informáciu dodanú s nadstavcom AeroChamber Plus a aby ste postupovali presne podľa pokynov na používanie nadstavca AeroChamber Plus a jeho čistenie.

Čistenie inhalátora Trydonis

Inhalátor sa má čistiť raz týždenne.

1. Nevyberajte tlakový obal z inhalátora a na čistenie inhalátora nepoužívajte vodu ani iné kvapaliny.
2. Odstráňte z náustka ochranný kryt a to tak, že ho stiahnete z inhalátora.
3. Čistou suchou handričkou alebo papierovou vreckovkou utrite vnútornú aj vonkajšiu časť náustka a inhalátor.
4. Nasad'zte znovu kryt náustka.

Ak použijete viac lieku Trydonis, ako máte

Je dôležité, aby ste svoju dávku užívali podľa pokynov lekára. Neprekračujte predpísanú dávku bez konzultácie s lekárom.

Ak použijete viac lieku Trydonis, ako máte, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky uvedené v časti 4. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste použili viac lieku Trydonis, ako ste mali a či sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov. Lekár možno bude chcieť vykonať určité krvné testy.

Ak zabudnete použiť Trydonis

Použite ho, hneď ako si na to spomeniete. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, neužívajte vynechanú dávku, ale len ďalšiu dávku v správnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete používať Trydonis

Trydonis je dôležité používať každý deň. Neprestávajte používať Trydonis a neznižujte dávku, aj keď sa cítite lepšie alebo nemáte žiadne príznaky. Ak to chcete urobiť, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hneď po použití lieku Trydonis existuje riziko zhoršenia dýchavičnosti a sipotu známe ako paradoxný bronchospazmus (môže postihovať až 1 z 1 000 ľudí). Ak k nemu dôjde, prestaňte používať Trydonis a ihneď použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor na liečbu dýchavičnosti a sipotu. Ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objavia alergické reakcie, ako sú kožné alergie, žihľavka, svrbenie kože, kožná vyrážka (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí), začervenanie kože, opuch kože a slizníc, najmä očí, tváre, pier a hrdla (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí),
- ak sa u vás objaví bolesť očí alebo nepríjemný pocit v očiach, dočasné rozmazané videnie, vizuálne svätožiary alebo farebné videnie spojené s červenými očami. Môžu to byť prejavy akútneho záchvatu glaukómu s úzkym uhlom (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí).

Povedzte svojmu lekárovi, ak počas používania lieku Trydonis máte niektoré z nasledujúcich príznakov, pretože môže ísť o príznaky pľúcnej infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- horúčka alebo zimnica,
- zvýšená tvorba hlienu, zmena farby hlienu,
- zvýšený kašeľ alebo väčšie ťažkosti s dýchaním.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie podľa frekvencie ich výskytu.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bolesť hrdla,
- výtok z nosa alebo upchatý nos, kýchanie,
- plesňové infekcie úst. Vypláchnutie alebo vykloktanie úst vodou a umytie zubov bezprostredne po inhalácii môže pomôcť predísť týmto vedľajším účinkom.
- zachrípnutie,
- bolesť hlavy,
- infekcia močových ciest.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- chrípka,
- zápal dutín,
- svrbenie nosa, výtok z nosa alebo upchatý nos,
- plesňové infekcie hrdla alebo pažeráka,
- plesňové infekcie pošvy,
- nepokoj,
- triaška,
- závrat,
- neobvyklé alebo znížené vnímanie chuti,
- necitlivosť,
- zápal ucha,
- nepravidelný srdcový tep,
- zmeny na EKG (záznam činnosti srdca),
- nezvyčajne rýchly srdcový tep a poruchy srdcového rytmu,
- palpitácie (pocit neobvyklého búšenia srdca),
- sčervenanie tváre,
- zvýšený prietok krvi do niektorých tkanív v tele,
- astmatický záchvat,
- kašeľ a produktívny kašeľ,
- podráždenie hrdla,
- krvácanie z nosa,
- sčervenanie hltana,
- sucho v ústach,
- hnačka,
- ťažkosti s prehĺtaním,
- nevoľnosť,
- podráždený žalúdok,
- žalúdočná nevoľnosť po jedle,
- pocit pálenia pier,
- zubný kaz,
- kožná vyrážka, žihľavka, svrbenie kože,
- zápal ústnej sliznice s vredmi alebo bez vredov,
- zvýšené potenie,
- svalové kŕče a bolesť v svaloch,
- bolesť v rukách alebo nohách,
- bolesť v svaloch, kostiach alebo kĺboch hrudníka,
- únava,
- zvýšenie krvného tlaku,
- pokles hladiny niektorých zložiek krvi: určitého typu bielych krviniek nazývaných granulocyty, draslíka alebo kortizolu,
- zvýšenie hladiny niektorých zložiek krvi: glukózy, C-reaktívneho proteínu, počtu krvných doštičiek, inzulínu, voľných mastných kyselín alebo ketónov.

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

- plesňové infekcie hrudníka,
- znížená chuť do jedla,
- poruchy spánku (príliš krátky alebo príliš dlhý spánok),
- páľčivá bolesť v hrudníku,
- pocit vynechaného úderu srdca alebo nadpočetného úderu srdca, neobvykle pomalý tep,
- zhoršenie astmy,
- vytekanie krvi z ciev do okolitých tkanív,
- zníženie krvného tlaku,
- slabosť,
- bolesť v zadnej časti úst a hrdla,
- zápal hltana,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močenie,
- ťažkosti a bolesť pri močení,
- zápal obličiek.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet typu krviniek nazývaných krvné doštičky,
- pocit dýchavičnosti alebo namáhavého dýchania,
- opuch rúk a nôh,
- spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- rozmazané videnie.

Dlhodobé používanie vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov môže vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť účinky na celé telo:

- problémy s fungovaním nadobličiek (adrenálna supresia),
- zníženie hustoty kostných minerálov (rednutie kostí),
- zákal očnej šošovky (šedý zákal, katarakta).

Trydonis neobsahuje vysokú dávku inhalačného kortikosteroidu, ale lekár vám možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu kortizolu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa tiež môžu vyskytnúť pri dlhodobom podávaní vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov, ale frekvencia ich výskytu nie je v súčasnosti známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- depresia,
- pocit strachu, nervozity, nadmerného vzrušenia alebo podráždenosti.

Tieto príhody sú pravdepodobnejšie u detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trydonis

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchováajte v mrazničke.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Pred výdajom lieku:

Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Po výdaji lieku (prijatí tohto lieku od lekárnika):

Tlakový obal so 60 dávkami:

Uchováajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 2 mesiace.

Tlakový obal so 120 (z jedného balenia alebo multibalenia) a 180 dávkami:

Uchováajte inhalátor pri teplote do 25 °C maximálne 4 mesiace.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trydonis obsahuje

Liečivá sú: beklometazónpropionát, dihydrát formoteróliumfumarátu a glykopyrónium.

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 87 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka (dávka uvoľnená cez ventil) obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Ďalšie zložky sú: bezvodý etanol (pozri časť 2), kyselina chlorovodíková, hnací plyn: norflurán.

Tento liek obsahuje fluórované skleníkové plyny.

Každý inhalátor so 60 dávkami obsahuje 6,481 g norfluránu (HFC-134a), čo zodpovedá 0,009 tonám ekvivalentu CO₂ (potenciál globálneho otepľovania GWP = 1430).

Každý inhalátor so 120 dávkami obsahuje 10,37 g norfluránu (HFC-134a), čo zodpovedá 0,015 tonám ekvivalentu CO₂ (potenciál globálneho otepľovania GWP = 1430).

Každý inhalátor so 180 dávkami obsahuje 14,259 g norfluránu (HFC-134a), čo zodpovedá 0,02 tonám ekvivalentu CO₂ (potenciál globálneho otepľovania GWP = 1430).

Ako vyzerá Trydonis a obsah balenia

Trydonis je inhalačný roztok v tlakovom obale.

Trydonis sa dodáva v tlakovom obale (poťahovanom hliníkom) s dávkovacím ventilom. Tlakový obal je vložený do plastového inhalátora. Ten má vstavaný náustok opatrený plastovým ochranným krytom a buď počítadlo dávok (obaly so 60 a 120 dávkami), alebo indikátor dávok (obaly so 180 dávkami).

Každé balenie obsahuje jeden tlakový obal poskytujúci buď 60 dávok, 120 dávok, alebo 180 dávok.

Okrem toho sú k dispozícii multibalenia obsahujúce buď 240 dávok (2 tlakové obaly, každý so 120 dávkami), alebo 360 dávok (3 tlakové obaly, každý so 120 dávkami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

Výrobca

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Taliansko

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Francúzsko

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

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

Deutschland
Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα
Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

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

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

Hrvatska
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

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

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

Latvija
Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

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

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

Nederland
Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 50164 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Trydonis 88 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov, inhalačný prášok beklometazónpropionát/dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trydonis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trydonis
3. Ako používať Trydonis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trydonis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trydonis a na čo sa používa

Trydonis je liek na uľahčenie dýchania, ktorý obsahuje tri liečivá:

- beklometazónpropionát,
- dihydrát formoterólium-fumarátu a
- glykopyrónium.

Beklometazónpropionát patrí do skupiny liekov nazývaných kortikosteroidy, ktoré účinkujú na zníženie opuchu a podráždenia v pľúcach.

Formoterol a glykopyrónium sú lieky nazývané dlhodobé pôsobiace bronchodilatanciá. Rôznymi spôsobmi účinkujú na uvoľnenie svalov dýchacích ciest, čím pomáhajú rozšíriť dýchacie cesty a umožňujú ľahšie dýchanie.

Pravidelná liečba týmito tromi liečivami pomáha pri úľave a prevencii príznakov, ako je dýchavičnosť, sipot a kašeľ u dospelých pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Trydonis môže znížiť exacerbácie (akútne vzplanutia) príznakov CHOCHP. CHOCHP je závažné dlhodobé ochorenie, pri ktorom dochádza k zužovaniu dýchacích ciest a k poškodeniu vzduchových mechúrikov v pľúcach, čo vedie k ťažkostiam s dýchaním.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Trydonis

Nepoužívajte Trydonis

Ak ste alergický na beklometazónpropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a/alebo glykopyrónium alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Liek Trydonis sa používa ako udržiavacia liečba pri obštrukčnej chorobe pľúc. Nepoužívajte tento liek na liečbu náhleho záchvatu dýchavičnosti alebo sipotu.

Ak sa dýchanie zhorší

Ak sa hneď po inhalácii lieku začne dýchavičnosť alebo sipot (dýchanie s počuteľným pískaním) zhoršovať, okamžite prestaňte používať liek Trydonis a použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor. Ihneď sa obráťte na svojho lekára. Lekár posúdi vaše príznaky a v prípade potreby vám nasadí inú liečbu.

Pozri tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Ak sa choroba pľúc zhorší

Ak sa vaše príznaky zhoršia alebo je ich ťažké ovládať (napr. ak používate samostatný „úľavový“ inhalátor častejšie) alebo ak „úľavový“ inhalátor nezlepší vaše príznaky, okamžite navštívte svojho lekára. Vaša choroba pľúc sa môže zhoršovať a váš lekár vám možno bude musieť predpísať inú liečbu.

Predtým, ako začnete používať Trydonis, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy so srdcom, ako je angina pectoris (bolesť srdca, bolesť na hrudníku), nedávno prekonaný infarkt (infarkt myokardu), zlyhanie srdca, zúženie srdcových tepien (ischemická choroba srdca), ochorenie srdcových chlopní prípadne iné abnormality srdca, alebo ak máte ochorenie známe ako hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia (tiež známa ako HOCM, stav, pri ktorom je srdcový sval abnormálny).
- ak máte poruchy srdcového rytmu, ako je nepravidelná srdcová frekvencia, rýchly pulz alebo búšenie srdca, alebo ak ste boli upozornení, že máte abnormálny záznam srdcovej činnosti (EKG).
- ak máte zúženie tepien (známe tiež ako artérioskleróza), ak máte vysoký krvný tlak alebo ak máte aneuryzmu (abnormálne vydutie steny ciev).
- ak máte zvýšenú činnosť štítnej žľazy.
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi (hypokaliémia). Trydonis v kombinácii s niektorými inými liekmi na pľúca alebo liekmi, ako sú diuretiká (lieky, ktoré zbavujú telo vody používané na liečbu srdcových ochorení alebo vysokého krvného tlaku), môže spôsobiť výrazný pokles hladiny draslíka v krvi. Lekár vám preto možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu draslíka v krvi.
- ak máte akékoľvek ochorenie pečene alebo obličiek.
- ak máte cukrovku. Vysoké dávky formoterolu môžu zvýšiť hladinu glukózy v krvi, a preto keď začnete používať tento liek, a z času na čas počas liečby, budete možno na kontrolu hladiny cukru v krvi potrebovať dodatočné krvné testy.
- ak máte nádor nadobličiek (známy ako feochromocytóm).
- ak máte podstúpiť anestéziu. V závislosti od typu anestetika môže byť potrebné, aby ste aspoň 12 hodín pred anestéziou prestali používať liek Trydonis.
- ak sa liečite alebo ste sa liečili na tuberkulózu (TBC), alebo ak máte infekciu hrudníka.
- ak máte problém s očami nazývaný glaukóm s úzkym uhlom.
- ak máte problémy s močením.

- ak máte infekciu úst alebo hrdla.

Ak sa vás niektorý z vyššie uvedených stavov týka, pred použitím lieku Trydonis o tom vždy povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte alebo ste mali nejaké zdravotné problémy alebo alergie, alebo ak si nie ste istý, či môžete použiť Trydonis, pred použitím inhalátora sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak už používate Trydonis

Ak dlhodobo používate Trydonis alebo vysoké dávky iných inhalačných kortikosteroidov a dostanete sa do stresovej situácie (napr. pri prevoze do nemocnice po nehode, pri závažnom zranení alebo pred operáciou), budete možno potrebovať viac týchto liekov. V takej situácii vám lekár možno bude musieť zvýšiť dávku kortikosteroidov, aby ste zvládli stres, a predpíše vám ich vo forme tabliet alebo injekcií.

Obráťte sa na svojho lekára v prípade, ak sa u vás objaví rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Trydonis

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To zahŕňa lieky podobné lieku Trydonis používané na vašu chorobu pľúc.

Niektoré lieky môžu zvýšiť účinky lieku Trydonis a lekár vás možno bude musieť pozorne sledovať, ak užívate tieto lieky (vrátane niektorých liekov na HIV: ritonavir, kobicistát).

Tento liek nepoužívajte s beta-blokátormi (používanými na liečbu niektorých srdcových problémov, ako je srdcová angína, alebo na zníženie krvného tlaku) okrem prípadu, že vám lekár vybral beta-blokátor, ktorý neovplyvňuje dýchanie. Beta-blokátory (vrátane beta-blokátorových očných kvapiek) môžu znížiť účinky formoterolu alebo úplne zabrániť účinkom formoterolu. Použitie iných beta2-agonistov (ktoré pôsobia rovnako ako formoterol) môže na druhej strane zvýšiť účinky formoterolu.

Používanie lieku Trydonis spolu s:

- liekmi na liečbu
 - porúch srdcového rytmu (chinidín, dizopyramid, prokaínamid),
 - alergických reakcií (antihistaminiká),
 - príznakov depresie alebo duševných porúch, ako sú inhibítory monoaminoxidázy (napríklad fenelzín a izokarboxazid), tricyklické antidepresíva (napríklad amitriptylín a imipramín), fenotiazíny,
 môže spôsobiť zmeny na EKG (elektrokardiogram, záznam činnosti srdca). Môžu tiež zvýšiť riziko porúch srdcového rytmu (komorové arytmie).
- liekmi na liečbu Parkinsonovej choroby (levodopa), na liečbu nedostatočnej činnosti štítnej žľazy (levotyroxín), liekmi obsahujúcimi oxytocín (ktorý spôsobuje kontrakcie maternice) a s alkoholom môže zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov formoterolu na srdce.
- inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidon a prokarbazín, ktoré sa používajú na liečbu duševných porúch, môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku.
- liekmi na liečbu srdcových chorôb (digoxín) môže spôsobiť pokles hladiny draslíka v krvi. To môže zvýšiť pravdepodobnosť poruchy srdcového rytmu.

- inými liekmi používanými na liečbu obštrukčnej choroby pľúc (teofylín, aminofylín alebo kortikosteroidy) a diuretikami môže tiež spôsobiť pokles hladiny draslíka.
- niektorými anestetikami môže zvýšiť riziko vzniku poruchy srdcového rytmu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Liek Trydonis by ste mali používať počas tehotenstva len v prípade, že vám to poradil váš lekár. Odporúča sa vyhýbať sa používaniu lieku Trydonis počas pôrodu kvôli inhibičným účinkom formoterolu na kontrakcie maternice.

Liek Trydonis nepoužívajte počas dojčenia. Vy spolu s vašim lekárom musíte rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu liekom Trydonis, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že liek Trydonis ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Trydonis obsahuje laktózu

Laktóza obsahuje malé množstvá mliečnych bielkovín, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie.

3. Ako používať Trydonis

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčanou dávkou sú dve inhalácie ráno a dve inhalácie večer.

Ak máte pocit, že liek nie je veľmi účinný, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak ste predtým používali iný inhalátor s obsahom beklometazónidipropionátu, poraďte sa s lekárom, pretože účinná dávka beklometazónidipropionátu na liečbu obštrukčnej choroby pľúc môže byť v lieku Trydonis nižšia ako v niektorých iných inhalátoroch.

Spôsob podávania

Trydonis je na inhalačné použitie.

Liek inhalujte ústami, tým sa liek dostane priamo do pľúc.

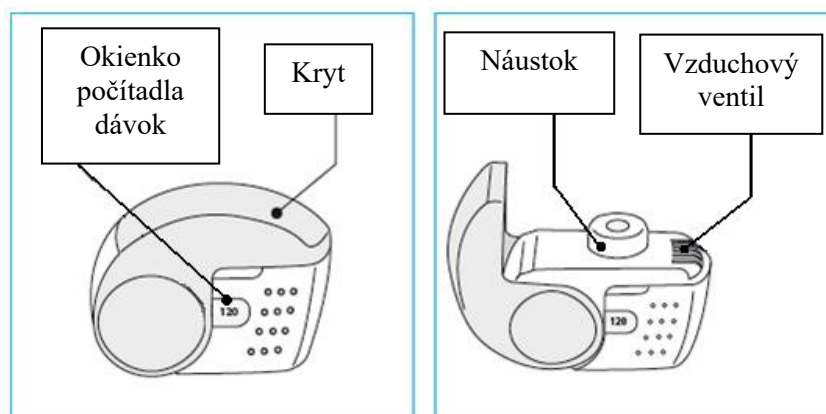
Návod na použitie

Ohľadne informácií o obsahu balenia pozri časť 6.

Ak sa obsah balenia nezhoduje s popisom v časti 6, vráťte inhalátor osobe, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.

- **Nevyberajte** inhalátor z vrečka, ak ho nechcete hneď použiť.
- Inhalátor používajte len tak, ako je určené.
- Kryt nechajte zatvorený, až kým nebudete pripravený užiť dávku z vášho inhalátora.
- Keď inhalátor nepoužívate, uchovávajte ho na čistom a suchom mieste.
- **Nepokúšajte** sa v žiadnom prípade váš inhalátor rozobrať.

A. Hlavné charakteristiky vášho inhalátora



Užitie dávky z vášho inhalátora si vyžaduje tri kroky: otvorenie, vdýchnutie, zatvorenie.

B. Pred použitím nového inhalátora

1. Otvorte vrečko a vyberte inhalátor.

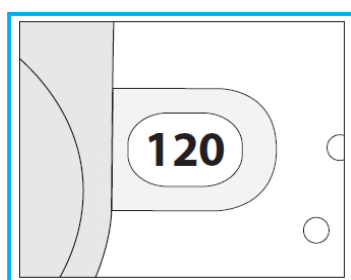
- **Nepoužívajte** inhalátor, ak vrečko nie je uzavreté alebo je poškodené – vráťte ho lekárnikovi, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.
- Použite štítok na škatuli na zapísanie dátumu, kedy ste vrečko otvorili.

2. Skontrolujte inhalátor.

- Ak inhalátor vyzerá byť zlomený alebo poškodený, vráťte ho lekárnikovi, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.

3. Skontrolujte okienko počítadla dávok. Ak máte nový inhalátor, v okienku počítadla dávok uvidíte číslo „120“.

- **Nepoužívajte** nový inhalátor, ak je číslo nižšie ako „120“ – vráťte ho lekárnikovi, ktorá vám ho poskytla a zaobstarajte si nový.



C. Ako používať inhalátor

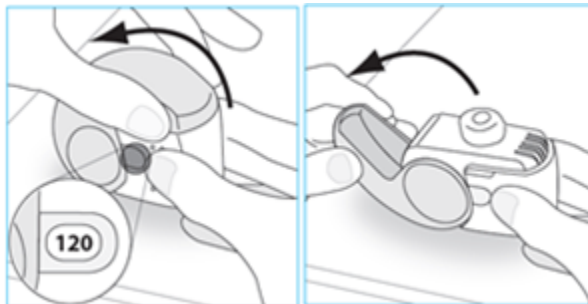
C.1. Otvorte inhalátor

1. Držte inhalátor pevne vo vzpriamenej polohe.

2. Skontrolujte počet zvyšných dávok: akékoľvek číslo medzi „1“ a „120“ ukazuje, že v inhalátore sú zvyšné dávky.

- Ak okienko počítadla dávok ukazuje „0“, v inhalátore už nie sú žiadne dávky - zlikvidujte ho a zaobstarajte si nový.

3. **Kryt úplne otvorte.**

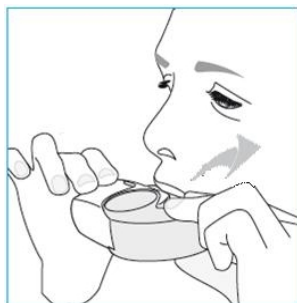


4. **Pred vdýchnutím vydýchnite tak hlboko, ako vám to je príjemné.**
- **Nevydychujte** cez inhalátor.

C.2. Vdýchnite

Keď je to možné, pri vdychovaní stojte alebo sedzte vo vzpriamenej polohe.

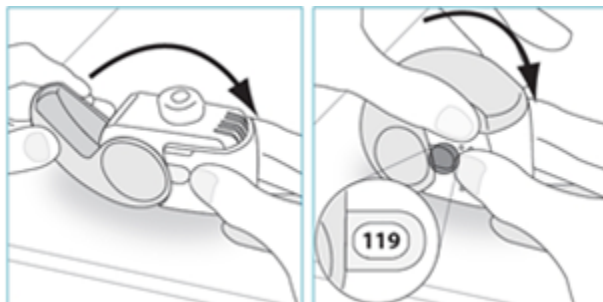
1. **Zdvihnite inhalátor k ústam a náustok vložte medzi pery.**
 - Pri držaní inhalátora **nezakrývajte** vzduchový ventil.
 - **Nevydychujte** cez vzduchový ventil.
2. **Ústami sa silno a zhlboka nadýchnite.**
 - Pri podaní dávky môžete pocítiť chuť.
 - Pri podaní dávky budete počuť a cítiť kliknutie.
 - **Nevydychujte** cez nos.
 - Počas vdychovania **nevyberajte** inhalátor z úst.



3. **Vyberte inhalátor z úst.**
 4. **Zadržte dych na 5 až 10 sekúnd alebo tak dlho, ako vám to je príjemné.**
 5. **Pomaly vydýchnite.**
 - **Nevydychujte** cez inhalátor.
- Ak si nie ste istý, či si podávate dávku správne, obráťte sa na svojho lekárnika alebo lekára.

C.3. Zavrite inhalátor

1. **Vráťte inhalátor do vzpriamenej polohy a úplne zavrite kryt.**
2. **Skontrolujte, či číslo na počítadle dávok kleslo o jedno.**



- Ak si nie ste istý, či počítadlo dávok po vdýchnutí kleslo o jedno číslo, počkajte do vašej ďalšej naplánovanej dávky a užite ju ako zvyčajne. Neužívajte extra dávku.
3. **Ak musíte užiť ďalšiu dávku, zopakujte kroky C.1 až C.3.**

D. Čistenie

- Čistenie inhalátora zvyčajne nie je potrebné.
- Ak je to potrebné, môžete utrieť inhalátor po použití suchou handričkou alebo obrúskom.
 - **Nečistite** inhalátor vodou ani inými tekutinami. Uchovávajte ho v suchu.

Ak použijete viac lieku Trydonis, ako máte

Je dôležité, aby ste svoju dávku užívali podľa pokynov lekára. Neprekračujte predpísanú dávku bez konzultácie s lekárom.

Ak použijete viac lieku Trydonis, ako máte, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky uvedené v časti 4.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste použili viac lieku Trydonis, ako ste mali a či sa u vás vyskytli niektoré z týchto príznakov. Lekár možno bude chcieť vykonať určité krvné testy.

Ak zabudnete použiť Trydonis

Použite ho, hneď ako si na to spomeniete. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, neužívajte vynechanú dávku, ale len ďalšiu dávku v správnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete používať Trydonis

Trydonis je dôležité používať každý deň. Neprestávajte používať Trydonis a neznižujte dávku, aj keď sa cítite lepšie alebo nemáte žiadne príznaky. Ak to chcete urobiť, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hneď po použití lieku Trydonis existuje riziko zhoršenia dýchavičnosti a sipotu známe ako paradoxný bronchospazmus (môže postihovať až 1 z 1 000 ľudí). Ak k nemu dôjde, prestaňte používať Trydonis a ihneď použite rýchlo pôsobiaci „úľavový“ inhalátor na liečbu dýchavičnosti a sipotu. Ihneď sa obráťte na svojho lekára.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak sa u vás objavia alergické reakcie, ako sú kožné alergie, žihľavka, svrbenie kože, kožná vyrážka (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí), začervenanie kože, opuch kože a slizníc, najmä očí, tváre, pier a hrdla (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí),
- ak sa u vás objaví bolesť očí alebo nepríjemný pocit v očiach, dočasné rozmazané videnie, vizuálne svätožiary alebo farebné videnie spojené s červenými očami. Môžu to byť prejavy akútneho záchvatu glaukómu s úzkym uhlom (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí).

Povedzte svojmu lekárovi, ak počas používania lieku Trydonis máte niektoré z nasledujúcich príznakov, pretože môže ísť o príznaky pľúcnej infekcie (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí):

- horúčka alebo zimnica,
- zvýšená tvorba hlienu, zmena farby hlienu,
- zvýšený kašeľ alebo väčšie ťažkosti s dýchaním.

Možné vedľajšie účinky sú uvedené nižšie podľa frekvencie ich výskytu.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

- bolesť hrdla,
- výtok z nosa alebo upchatý nos, kýchanie,
- plesňové infekcie úst. Vypláchnutie alebo vykloktanie úst vodou a umytie zubov bezprostredne po inhalácii môže pomôcť predísť týmto vedľajším účinkom.
- zachrípnutie,
- bolesť hlavy,
- infekcia močových ciest.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

- | | |
|--|---|
| • chrípka, | • podráždenie hrdla, |
| • zápal dutín, | • krvácanie z nosa, |
| • svrbenie nosa, výtok z nosa alebo upchatý nos, | • sčervenenie hltana, |
| • plesňové infekcie hrdla alebo pažeráka, | • sucho v ústach, |
| • plesňové infekcie pošvy, | • hnačka, |
| • nepokoj, | • ťažkosti s prehĺtaním, |
| • triaška, | • nevoľnosť, |
| • závrat, | • podráždený žalúdok, |
| • neobvyklé alebo znížené vnímanie chuti, | • žalúdočná nevoľnosť po jedle, |
| • necitlivosť, | • pocit pálenia pier, |
| • zápal ucha, | • zubný kaz, |
| • nepravidelný srdcový tep, | • kožná vyrážka, žihľavka, svrbenie kože, |
| • zmeny na EKG (záznam činnosti srdca), | • zápal ústnej sliznice s vredmi alebo bez vredov, |
| • nezvyčajne rýchly srdcový tep a poruchy srdcového rytmu, | • zvýšené potenie, |
| • palpitácie (pocit neobvyklého búšenia srdca), | • svalové kŕče a bolesť v svaloch, |
| • sčervenenie tváre, | • bolesť v rukách alebo nohách, |
| • zvýšený prietok krvi do niektorých tkanív v tele, | • bolesť v svaloch, kostiach alebo kĺboch hrudníka, |
| • astmatický záchvat, | • únava, |
| • kašeľ a produktívny kašeľ, | • zvýšenie krvného tlaku, |
| | • pokles hladiny niektorých zložiek krvi: určitého typu bielych krviniek nazývaných granulocyty, draslíka alebo kortizolu, |
| | • zvýšenie hladiny niektorých zložiek krvi: glukózy, C-reaktívneho proteínu, počtu krvných doštičiek, inzulínu, voľných mastných kyselín alebo ketónov. |

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí)

- plesňové infekcie hrudníka,
- znížená chuť do jedla,
- poruchy spánku (príliš krátky alebo príliš dlhý spánok),
- páľčivá bolesť v hrudníku,
- pocit vynechaného úderu srdca alebo nadpočetného úderu srdca, neobvykle pomalý tep,
- zhoršenie astmy.
- vytekanie krvi z ciev do okolitých tkanív,
- zníženie krvného tlaku,
- slabosť,
- bolesť v zadnej časti úst a hrdla,
- zápal hltana,
- sucho v hrdle,
- bolestivé a časté močenie,
- ťažkosti a bolesť pri močení,
- zápal obličiek.

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet typu krviniek nazývaných krvné doštičky,
- pocit dýchavičnosti alebo namáhavého dýchania,
- opuch rúk a nôh,
- spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- rozmazané videnie.

Dlhodobé používanie vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov môže vo veľmi zriedkavých prípadoch spôsobiť účinky na celé telo:

- problémy s fungovaním nadobličiek (adrenálna supresia),
- zníženie hustoty kostných minerálov (rednutie kostí),
- zákal očnej šošovky (šedý zákal, katarakta).

Trydonis neobsahuje vysokú dávku inhalačného kortikosteroidu, ale lekár vám možno bude chcieť z času na čas zmerať hladinu kortizolu v krvi.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa tiež môžu vyskytnúť pri dlhodobom podávaní vysokých dávok inhalačných kortikosteroidov, ale frekvencia ich výskytu nie je v súčasnosti známa (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- depresia,
- pocit strachu, nervozity, nadmerného vzrušenia alebo podráždenosti.

Tieto príhody sú pravdepodobnejšie u detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trydonis

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Inhalátor uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a vyberte ho z vrečka len tesne pred prvým použitím.

Po prvom otvorení vrečka sa musí liek použiť do 6 týždňov a uchovávať na suchom mieste. Použite lepiaci štítok na škatuli na zapísanie dátumu, kedy ste vrečko otvorili a nalepte ho na spodok inhalátora.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trydonis obsahuje

Liečivá sú: beklometazónpropionát, dihydrát formoterólium-fumarátu a glykopyrónium.

Každá podaná dávka (dávka uvoľnená cez náustok) obsahuje 88 mikrogramov beklometazónpropionátu, 5 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 9 mikrogramov glykopyrónia (ako 11 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Každá odmeraná dávka obsahuje 100 mikrogramov beklometazónpropionátu, 6 mikrogramov dihydrát formoterólium-fumarátu a 10 mikrogramov glykopyrónia (ako 12,5 mikrogramov glykopyróniumbromidu).

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy (pozri časť 2) a stearát horečnatý.

Ako vyzerá Trydonis a obsah balenia

Trydonis je biely až skoro biely inhalačný prášok.

Dodáva sa v bielom umelohmotnom inhalátore nazývanom NEXThaler so sivým krytom náustka a počítadlom inhalácií.

Každý inhalátor je zabalený v zatavenom ochrannom vrečku.

Trydonis je dostupný v baleniach obsahujúcich jeden inhalátor a v multibaleniach obsahujúcich dva alebo tri inhalátory, z ktorých každý obsahuje 120 inhalácií (120, 240 alebo 360 inhalácií).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Taliansko

Výrobca

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Taliansko

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE

Τηλ: + 30 210 6179763

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 91 562 41 96

France

Chiesi S.A.S.

Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB

Sími: +46 8 753 35 20

Italia

Chiesi Italia S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 50164 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.

Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.

Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB

Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige

Chiesi Pharma AB

Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.