

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Riltrava Aerosphere 5 míkrogrömm/7,2 míkrogrömm/160 míkrogrömm, innúðalyf, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver stakur úðaskammtur (gefinn skammtur) inniheldur 5 míkrogrömm af formoterolfumarat dihydrati (*formoteroli fumaras dihydricus*), glycopyrroniumbrómíð 9 míkrogrömm, sem jafngildir 7,2 míkrogrömmum af glycopyrroniumi (*glycopyrronium*) og budesonid (*budesonidum*) 160 míkrogrömm.

Þetta jafngildir mældum skammti af 5,3 míkrogrömmum af formoterolfumarat dihydrati, glycopyrroniumbrómíði 9,6 míkrogrömm, sem jafngildir 7,7 míkrogrömmum af glycopyrroniumi og budesonidi 170 míkrogrömm.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innúðalyf, dreifa.

Hvít dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Riltrava Aerosphere er ætlað til viðhaldsmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með meðalsvæsna til svæsna langvinna lungnateppu sem fá ekki fullnægjandi meðferð með samsetningu af barksterum til innöndunar og langverkandi beta2-örvum eða með samsetningu langverkandi beta2-örva og langverkandi múskarínblokka (sjá kafla 5.1 um áhrif á stjórn einkenna og fyrirbyggjandi gegn versnun).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur og hámarksskammtur er tvær úðanir tvisvar á dag (tvær úðanir að morgni og tvær úðanir að kvöldi).

Ef skammtur gleymist skal taka hann eins fljótt og hægt er og næsta skammt á að taka á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymdist.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfið má nota í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Einnig má nota það í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á himnuskilun að halda, eingöngu ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrartarfsemi

Lyfið má nota í ráðlögðum skammti hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrartarfsemi. Einnig má nota það í ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum með verulega skerta lifrartarfsemi, eingöngu ef ætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Notkun lyfsins á ekki við hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára) við ábendingunni langvinn lungnateppa.

Lyfjagjöf

Til innöndunar.

Notkunarleiðbeiningar

Til að tryggja rétta gjöf lyfsins skal læknir eða annar heilbrigðisstarfsmaður leiðbeina sjúklingnum um rétta notkun innöndunartækisins sem að auki skal fylgjast reglulega með hvort sjúklingurinn noti rétta tækni við innöndun. Sjúklingnum skal ráðlagt að lesa fylgiseðilinn vandlega og að fylgja leiðbeiningum um notkun sem finna má í fylgiseðlinum.

Athugið: Mikilvægt er að leiðbeina sjúklingnum um að:

- Nota ekki innöndunartækið ef þurrkefnið, sem er í þynnupokanum, hefur lekið út úr pakkningunni. Best er að innöndunartækið sé við stofuhita fyrir notkun.
- Undirbúa innöndunartækið með því að hrista það og úða út í loftið fjórum sinnum fyrir fyrstu notkun eða tvisvar sinnum þegar innöndunartækið hefur ekki verið notað í sjö daga eða lengur, eftir vikulega hreinsun eða ef tækið hefur dottið.
- Skola munninn með vatni eftir innöndun skammts til að lágmarka hættu á þrusku í munnkoki. Ekki kyngja.

Við úðun Riltrava Aerosphere er ákveðnu magni dreifunnar þrýst úr þrýstiálátinu. Þegar sjúklingurinn andar að sér í gegnum munnstykkið um leið og innöndunartækið er virkjað, fylgir lyfið innöndunarloftinu ofan í öndunarveginn.

Sjúklingar sem eiga í erfiðleikum með að samræma losun úðaskammts við innöndun geta notað Riltrava Aerosphere með úðabelg til að tryggja rétta lyfjagjöf. Nota má Riltrava Aerosphere m.a. með Aerochamber Plus Flow-Vu úðabelgjum (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki til notkunar í bráðatilvikum

Lyfið er ekki ætlað til meðferðar í bráðatilvikum berkjukrampa, þ.e. bráðameðferð.

Óvæntur berkjukrampi

Við notkun formoterol/glycopyrronium/budesonid getur komið fram óvæntur berkjukrampi með hvæsandi öndun og mæði strax eftir innöndun skammts og getur hann verið lífshættulegur. Stöðva skal meðferð með lyfinu tafarlaust ef óvæntur berkjukrampi kemur fram. Meta skal ástand sjúklingsins og veita annars konar meðferð ef nauðsynlegt er talið.

Versnun sjúkdóms

Ráðlagt er að stöðva ekki meðferð með lyfinu skyndilega. Ef sjúklingum finnst meðferðin ekki skila árangri skal halda meðferð áfram en leita þarf til læknis. Aukin notkun á berkjuvíkkandi lyfjum við einkennum bendir til versunar á undirliggjandi sjúkdómi og krefst endurmats á meðferðinni. Skyndileg og áframhaldandi versnun einkenna langvinnrar lungnateppu er mögulega lífshættuleg og á sjúklingurinn tafarlaust að gangast undir læknisskoðun.

Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar, eins og hjartsláttaróregla, t.d. gáttatif og hraðsláttur, geta komið fram eftir gjöf mýskaránviðtakablokka og adrenergískra lyfja, þ.m.t. glycopyrroniums og formoterols. Lyfið á að nota með varúð hjá sjúklingum með klínískt marktækt vantempraðan og verulegan hjarta- og æðasjúkdóm, t.d. óstöðugan blóðþurrðarhjartasjúkdóm, brátt hjartadrep, hjartavöðvakvilla, takttruflun í hjarta eða verulega hjartabilun.

Einnig skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með þekktu eða grun um lengingu á QTc bili ($QTc > 450$ millisekúndur fyrir karla, eða > 470 millisekúndur fyrir konur), annaðhvort meðfædda eða af völdum lyfja.

Altæk áhrif barkstera

Altæk áhrif geta komið fram af völdum allra barkstera til innöndunar, sérstaklega þegar þeir eru notaðir í stórum skömmtum í lengri tíma. Mun minni líkur eru á þessum áhrifum við innöndunarmeðferð en við notkun barkstera til inntöku. Hugsanleg altæk áhrif eru m.a. Cushings-heilkenni, einkenni sem líkjast Cushingsjúkdómi, bæling á nýrnahettustarfsemi, minnkuð beinþéttni, drer og gláka. Hafa skal í huga hugsanleg áhrif á beinþéttni sérstaklega hjá sjúklingum sem nota stóra skammta í langan tíma og eru með aðra samhliða áhættuþætti beinþynningar.

Sjóntruflanir

Verið getur að greint sé frá sjóntruflunum við altæka og staðbundna notkun barkstera. Ef sjúklingur fær einkenni eins og þokusýn eða aðrar sjóntruflanir skal íhuga að vísa honum til augnlæknis til að meta hugsanlegar ástæður, sem geta verið drer, gláka eða sjaldgæfir sjúkdómar á borð við miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla (CSCR) sem greint hefur verið frá eftir altæka og staðbundna notkun barkstera (sjá kafla 4.8).

Skipt úr meðferð með sterum til inntöku

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sjúklingar eru að skipta úr meðferð með sterum til inntöku þar sem hættu getur verið á skertri starfsemi nýrnahetta í töluverðan tíma. Sjúklingar sem hafa áður þurft að nota stóra skammta af barksterum eða hafa verið á langtímameðferð á hæsta ráðlagða skammti af barksterum til innöndunar geta einnig verið í hættu. Þessir sjúklingar geta hugsanlega verið með teikn og einkenni nýrnahettuskerðingar við mjög streituvaldandi aðstæður. Íhuga skal altæka viðbótarmeðferð með barksterum við streituvaldandi tímabil eða þegar skurðaðgerð er fyrirhuguð.

Lungnabólga hjá sjúklingum með langvinna lungateppu

Aukin tíðni lungnabólgu, þar á meðal lungnabólgu sem krefst innlagnar á sjúkrahús, hefur sést hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu sem fá barkstera til innöndunar. Einhverjar vísbendingar eru um aukna hættu á lungnabólgu með stækkandi steraskammti en ekki hefur verið sýnt fram á það með óyggjandi hætti í öllum rannsóknum.

Engar afgerandi klínískar vísbendingar liggja fyrir um að munur sé innan sama lyfjaflokks barkstera til innöndunar hvað varðar umfang hættu á lungnabólgu.

Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu þar sem klínísk einkenni slíkra sýkinga skarast á við einkenni versunar langvinnrar lungnateppu.

Áhættuþættir lungnabólgu hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu eru m.a. reykingar, hækkaður aldur, lágur líkamsþyngdarstuðull (BMI) og svæsin langvinn lungnateppa.

Blóðkalíumlækkun

Meðferð með β_2 -örvum getur valdið hugsanlega alvarlegri blóðkalíumlækkun. Þetta getur valdið aukaverkunum á hjarta og æðar. Sérstaklega skal gæta varúðar ef um svæsna langvinna lungnateppu er að ræða þar sem súrefnisskortur getur aukið þessi áhrif. Samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem geta valdið blóðkalíumlækkun, t.d. xantínafleiðum, sterum og þvagræsilyfjum (sjá kafla 4.5), getur einnig valdið enn frekari blóðkalíumlækkun.

Blóðsykurshækkun

Innöndun stórra skammta af β_2 -adrenvirkum örvum getur valdið hækkunum á glúkósa í plasma. Því skal fylgjast með blóðsykri meðan á meðferð stendur samkvæmt leiðbeiningum fyrir sjúklinga með sykursýki.

Samhliða sjúkdómar

Nota skal lyfið með varúð hjá sjúklingum með skjaldvakaeitrun.

Andkólnvirk virkni

Vegna andkólnvirkra áhrifa á að nota lyfið með varúð hjá sjúklingum með stækkaðan blöðruhálskirtil með einkennum, þvagtregðu eða þrönghornsgláku. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni bráðrar þrönghornsgláku og upplýsa þá um að stöðva skuli meðferð með lyfinu og hafa samstundis samband við lækinn ef einhver þessara teikna eða einkenna koma fram.

Samhliðanotkun lyfsins og annarra andkólnvirkra lyfja er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Vegna þess að glycopyrronium skilst aðallega út um nýru eiga sjúklingar með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.), þ.m.t. þeir sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi og þurfa á himnuskilun að halda, aðeins að fá meðferð með lyfinu ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi á eingöngu að nota lyfið ef áætlaður ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2). Fylgjast skal með þessum sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa ekki verið gerðar með þessu lyfi, þó eru litlar líkur taldar á milliverkunum vegna umbrota samkvæmt *in-vitro* rannsóknum (sjá kafla 5.2).

Formoterol hamlar ekki CYP450 ensímunum við meðferðarþéttni (sjá kafla 5.2). Budesonid og glycopyrronium hvorki hamla né virkja CYP450 ensím við meðferðarþéttni.

Umbrot budesonids verða fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 5.2). Samhliðameðferð með öflugum CYP3A hemlum, t.d. itraconazoli, ketoconazoli, HIV-próteasa hemlum og lyfjum sem innihalda cobicistat, er talin auka hættu á altækum aukaverkunum og forðast skal notkun þeirra nema ávinningur vegi þyngra en aukin hætta á aukaverkunum af völdum altækra barkstera, skal þá fylgjast með sjúklingum m.t.t. aukaverkana af völdum altækra barkstera. Þetta hefur takmarkað klínískt mikilvægi fyrir skammtímameðferð (1-2 vikur).

Takmarkaðar upplýsingar um þessa milliverkun fyrir budesonid til innöndunar í stórum skömmtum gefa til kynna að töluverðar hækkanir á plasmabéttni (fjórfold að meðaltali) geta komið fram ef itraconazol, 200 mg einu sinni á dag, er gefið samhliða budesonidi til innöndunar (stakur 1.000 míkrógramma skammtur).

Vegna þess að glycopyrronium skilst aðallega út um nýru geta lyfjamilliverkanir hugsanlega orðið við lyf sem hafa áhrif á verkunarhátt útskilnaðar um nýru. *In-vitro* er glycopyrronium hvarfefni nýrnaflutningspróteinanna OCT2 og MATE1/2K. Áhrif cimetidins, könnunarhemils OCT2 og MATE1, á dreifingu og brotthvarf innandaðs glycopyrroniums sýndi fram á takmarkaða aukningu á heildar altækri útsetningu (AUC_{0-t}) eða um 22% og lítilsháttar aukningu á úthreinsun um nýru eða um 23% vegna samhliðagjafar cimetidins.

Lyfhrifamilliverkanir

Önnur andmúskarín og adrenvirk lyf

Samhliðagið þessa lyfs og annarra lyfja sem innihalda andkólínvirk lyf og/eða langverkandi β_2 -adrenvirka örva hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð þar sem slíkt gæti aukið þekktar aukaverkanir af völdum múskarínviðtakablokka og β_2 -adrenvirka örva til innöndunar (sjá kafla 4.4 og kafla 4.9).

Samhliðanotkun annarra beta-adrenvirkra lyfja getur haft hugsanleg samlegðaráhrif, því skal gæta varúðar þegar öðrum beta-adrenvirkum lyfjum er ávísað samhliða formoteroli.

Blóðkalíumlækkun af völdum lyfja

Lyf sem eru notuð samhliða geta aukið mögulega blóðkalíumlækkun í upphafi, þar með talin xantínafleiður, sterar og þvagræsilyf sem ekki eru kalíumsparandi (sjá kafla 4.4). Blóðkalíumlækkun getur aukið tilhneigingu til taktruflana hjá sjúklingum sem fá meðferð með digitalis glýkósíðum.

β -adrenvirkir blokkar

β -adrenvirkir blokkar (þ.m.t. augndropar) geta dregið úr eða blokkað áhrif formoterols. Forðast á samhliðanotkun β -adrenvirkra blokka nema að áætlaður ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta. Ef β -adrenvirkir blokkar eru nauðsynlegir er æskilegt að nota hjartasértæka β -adrenvirka blokka.

Aðrar lyfhrifamilliverkanir

Samhliðameðferð með quinidini, disopyramidi, procainamidi, antihistamín, mónóamín oxidasahemlum, þríhringlaga þunglyndislyfjum og phenothiazini getur lengt QT bilið og aukið hættu á taktruflun frá sleglum. Að auki geta L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkóhól skert hjartapól gagnvart beta2-adrenvirkum lyfjum.

Samhliðameðferð með mónóamín oxidasahemlum, þ.m.t. lyfjum með svipaða eiginleika, eins og t.d. furazolidon og procarbazin, getur valdið háþrýstingi.

Aukin hætta er á taktruflunum hjá sjúklingum sem samhliða fá svæfingu samhliða halógenuðum kolvetnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun budesonids, glycopyrroniums og formoterols á meðgöngu.

Upplýsingar um fleiri en 2.500 þunganir þar sem budesonid til innöndunar var notað benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun tengdri notkun budesonids. Rannsóknir á stökum skammti hjá mönnum sýndu að mjög lítið magn glycopyrroniums fer yfir fylgju.

Hvorki er til staðar reynsla né vísbendingar um skaðleg áhrif þess að nota drifefnið norfluran (HFA134a) á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur hjá mönnum. Þó komu ekki fram nein klínískt skaðleg áhrif sem skiptu máli í rannsóknum á áhrifum HFA134a á æxlunargetu og fósturþroska hjá dýrum.

Ekki hafa verið gerðar dýrarrannsóknir um eitiráhrif á æxlun fyrir lyfið. Sýnt hefur verið fram á að budesonid auki eitrunaráhrif á fóstur hjá rottum og kaninum, verkun sem er tengd lyfjaflokki barkstera. Við mjög stóra skammta/háa þéttni við altæka útsetningu olli formoterol hreiðrunartapi og dró að auki úr fæðingarþyngd og lífslíkum nýfæddra afkvæma, en glycopyrronium hafði engin marktæk áhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Einungis á að íhuga notkun lyfsins hjá þunguðum konum ef áætlaður ávinningur móður réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Klínísk lyfjafræðirannsókn hefur sýnt að budesonid til innöndunar skilst út í brjóstamjólk. Hinsvegar fannst budesonid ekki í blóðprufum brjóstmylkninga. Samkvæmt lyfjahvarfagildum, er áætlað að plasmabéttni hjá barninu sé minni en 0,17% af plasmabéttni móðurinnar. Þar af leiðandi er ekki búist við áhrifum vegna budesonids hjá brjóstmylkningum mæðra sem fá meðferðarskammta af lyfinu. Ekki er þekkt hvort glycopyrronium og formoterol skiljast út í brjóstamjólk. Greint hefur verið frá flutningi á glycopyrroniumi og formoteroli yfir í móðurmjólk hjá rottum.

Einungis á að íhuga notkun lyfsins hjá konum með barn á brjósti ef áætlaður ávinningur móður vegur þyngra en möguleg hætta fyrir barnið.

Frjósemi

Í rannsóknum á rottum hafa eingöngu komið fram aukaverkanir á frjósemi við skammta sem eru stærri en hámarksútsetning formoterols hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Budesonid og glycopyrronium ein og sér höfðu engar aukaverkanir á frjósemi hjá rottum. Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á frjósemi hjá mönnum við ráðlagða skammta.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Riltrava Aerosphere hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl er þó sjaldgæf aukaverkun sem skal hafa í huga við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Öryggi lyfsins einkennist af áhrifum sem tengjast lyfjaflokkum barkstera, andkólinvirkra eða β_2 -adrenvirkra lyfja sem tengjast einstaka innihaldsefnum þessarar samsetningar. Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu lyfið voru lungnabólga (4,6%), höfuðverkur (2,7%) og þvagfærasyking (2,7%).

Tafla með aukaverkunum

Tafla með aukaverkunum er byggð á reynslu af lyfinu í klínískum rannsóknum og reynslu af notkun einstakra innihaldsefna.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir samkvæmt tíðni og líffæraflokkum

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
<i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i>	Hvítsveppasýking í munnkoki Lungnabólga	Algengar
<i>Önæmiskerfi</i>	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt
<i>Innkirtlar</i>	Teikn eða einkenni altækra áhrifa sykurstera, t.d. vanstarfsemi nýrnaheita	Koma örsjaldan fyrir
<i>Efnaskipti og næring</i>	Blóðsykurshækkun	Algengar
<i>Geðræn vandamál</i>	Kvíði Svefnleysi	Algengar
	Þunglyndi Órósemi Eirðarleysi Taugaveiklun	Sjaldgæfar
	Afbrigðileg hegðun	Koma örsjaldan fyrir
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur	Algengar
	Sundl Skjálfti	Sjaldgæfar
<i>Augu</i>	Þokusýn (sjá kafla 4.4) Drer Gláka	Tíðni ekki þekkt
<i>Hjarta</i>	Hjartsláttarónot	Algengar
	Hjartaöng Hraðtaktur Hjartsláttartruflanir (gáttatif, ofanslegilshraðtaktur og aukaslög)	Sjaldgæfar
<i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>	Raddtruflun Hósti	Algengar
	Ertling í hálsi Berkjukrampi	Sjaldgæfar
<i>Meltingarfæri</i>	Ógleði	Algengar
	Munnþurrkur	Sjaldgæfar
<i>Húð og undirhúð</i>	Mar	Sjaldgæfar
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	Vöðvakrampi	Algengar
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	Þvagsfærasýking	Algengar
	Þvageppa	Sjaldgæfar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Brjóstverkur	Sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lungnabólga

KRONOS var 24 vikna rannsókn með samtals 1.896 sjúklingum með meðalsvæsna til mjög svæsna langvinna lungnateppu (við skimun var meðalgildi FEV₁ eftir berkjuvíkkun 50% af áætluðu gildi, staðalfrávik 14%), 26% höfðu fengið versnun á langvinnri lungnateppu á árinu áður en þeir byrjuðu í rannsókninni. Nýgengi staðfesta tilvika lungnabólgu sem greint var frá á 24 vikum var 1,9% (12 sjúklingar) fyrir Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 sjúklingar) fyrir formoterolfumarat dihydrat/glycopyrronium (FOR/GLY) innöndunarpúst 5/7,2 míkrógrömm (n=625), 1,9% (6 sjúklingar) fyrir formoterolfumarat dihydrat/budesonid (FOR/BUD) innöndunarpúst 5/160 míkrógrömm (n=314) og 1,3% (4 sjúklingar) fyrir opinn samanburð með formoterolfumarat dihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD) turbuhaler 6/200 míkrógrömm (n=318). Í KRONOS var ekki tilkynnt um dauðsföll af völdum lungnabólgu með Riltrava Aerosphere.

ETHOS var 52 vikna rannsókn með samtals 8.529 sjúklingum (í öryggisþýðinu) með meðalsvæsna til mjög svæsna langvinna lungnateppu og sögu um meðalsvæsin eða svæsin tilvik versnunar innan undangenginna 12 mánaða (við skimun var meðalgildi FEV₁ eftir berkjuvíkkun 43% af áætluðu gildi, staðalfrávik 10%). Nýgengi staðfesta tilvika lungnabólgu var 4,2% (90 sjúklingar) fyrir Riltrava Aerosphere (n=2.144), 3,5% (75 sjúklingar) fyrir formoterolfumarat dihydrat/glycopyrronium/budesonid (FOR/GLY/BUD) innöndunarpúst 5/7,2/80 míkrógrömm (n=2.124), 2,3% (48 einstaklingar) fyrir FOR/GLY innöndunarpúst 5/7,2 míkrógrömm (n=2.125) og 4,5% (96 einstaklingar) fyrir FOR/BUD innöndunarpúst 5/160 míkrógrömm (n=2.136). Í ETHOS var tilkynnt um fimm dauðsföll vegna lungnabólgu á meðan meðferðarfasa rannsóknarinnar stóð (tvö með FOR/GLY/BUD innöndunarpúst 5/7,2/80, þrjú með FOR/GLY innöndunarpúst og engin með Riltrava Aerosphere).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ofskömmtun getur valdið auknum andkólnvirkum og/eða β_2 -adrenvirkum teiknum eða einkennum; algengast er m.a. þokusýn, munnþurrkur, ógleði, vöðvakrampi, skjálfti, höfuðverkur, hjartsláttarónót og hækkaður slagbilsþrýstingur. Við langvarandi notkun í of stórum skömmtum geta komið fram altæk sykursteraáhrif.

Ekki er til sértæk meðferð við ofskömmtun lyfsins. Við ofskömmtun á að veita stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, adrenvirk lyf í blöndu með andkólnvirkum lyfjum, þ.m.t. þriggja lyfja blanda með barksterum, ATC-flokkur: R03AL11.

Verkunarháttur

Riltrava Aerosphere inniheldur budesonid, sykurstera og tvö berkjuvíkkandi lyf: glycopyrronium sem er langverkandi múskarínblokki (andkólnvirk lyf) og formoterol sem er langverkandi β_2 -adrenvirkur örvi.

Budesonid er sykursteri sem við innöndun hefur fljótverkandi (innan nokkurra klukkustunda) og skammtaháða bólgueyðandi verkun í öndunarvegi.

Glycopyrronium er langvirkur múskarínblokki, sem oft er vísað til sem andkólínvirkt lyf. Helstu markviðtakar andkólínvirkra lyfja eru múskarínviðtakar sem staðsettir eru í öndunarveginum. Í öndunarveginum hefur það lyfjafræðileg áhrif með því að blokka M3 viðtaka í sléttum vöðvum sem veldur berkjuvíkkun. Andverkunin er í samkeppni og er afturkræf. Hindrun berkjuþrengjandi áhrifa af völdum metýlkólíns og acetylkólíns var skammtaháð og varði í meiri en 12 klukkustundir.

Formoterol er sértækur β_2 -adrenvirkur örvi sem við innöndun veldur skjótri og langverkandi slökun á sléttum vöðvum í berkjum sjúklinga með afturkræfa teppu í öndunarvegi. Berkjuvíkkandi áhrifin eru skammtaháð og koma áhrifin fram innan 1-3 mínútna eftir innöndun. Verkunar lengd áhrifanna er a.m.k. 12 klst. eftir stakan skammt.

Verkun

Verkun og öryggi Riltrava Aerosphere voru metin hjá sjúklingum með meðalsvæsna til mjög svæsna langvinna lungnateppu í tveimur slembuðum samhlíða hóprannsóknunum, ETHOS og KRONOS. Báðar rannsóknir voru fjölsetra tvíblindar rannsóknir. Sjúklingar voru með einkenni og með skor ≥ 10 í spurningalista um langvinna lungnateppu (COPD Assessment Test (CAT)) á sama tíma og þeir fengu tvær eða fleiri daglegar viðhaldsmeðferðir í að minnsta kosti 6 vikur áður en skimun fór fram.

ETHOS var 52 vikna löng rannsókn (N=8.588 slembiraðað; 60% karlmenn, meðalaldur 65 ár) sem bar saman tvær innandanir tvisvar á sólarhring með Riltrava Aerosphere, formoterolfumarat dihydrati/glycopyrroniumi (FOR/GLY) innöndunarpúst 5/7,2 míkrogrömm og formoterolfumarat dihydrati/budesonidi (FOR/BUD) innöndunarpúst 5/160 míkrogrömm. Sjúklingar voru með meðalsvæsna til mjög svæsna langvinna lungnateppu (FEV_1 eftir berkjuvíkkun $\geq 25\%$ til $< 65\%$ af áætluðu gildi) og þurftu að eiga sögu um eitt eða fleiri tilvik meðalsvæsinnar eða svæsinnar versunar á sjúkdómi árið áður en skimun fór fram. Hlutfall sjúklinga með meðalsvæsna langvinna lungnateppu var 29%, 61% sjúklinga var með svæsna langvinna lungnateppu og 11% var með mjög svæsna langvinna lungnateppu. Meðalgildi FEV_1 í upphafi yfir alla hópana var 1.021-1.066 ml og við skimun var meðalgildi FEV_1 43% af áætluðu gildi eftir berkjuvíkkun og meðal skor spurningalista um langvinna lungnateppu var 19,6. Aðalendapunktur í ETHOS rannsókninni var tíðni meðalsvæsinnar eða svæsinnar versunar á langvinnri lungnateppu meðan á meðferð stóð fyrir Riltrava Aerosphere samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst og FOR/BUD innöndunarpúst.

KRONOS var 24 vikna rannsókn (N=1.092 slembiraðað; 71% karlmenn, meðalaldur 65 ár) sem bar saman tvær innandanir tvisvar á sólarhring með Riltrava Aerosphere, FOR/GLY innöndunarpúst 5/7,2 míkrogrömm, FOR/BUD innöndunarpúst 5/160 míkrogrömm og opinn virkan samanburð formoterolfumarat dihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD turbuhaler) 6/200 míkrogrömm. Sjúklingarnir voru með meðalsvæsna til mjög svæsna langvinna lungnateppu (FEV_1 eftir berkjuvíkkun $\geq 25\%$ til $< 80\%$ af áætluðu gildi). Hlutfall sjúklinga með meðalsvæsna langvinna lungnateppu var 49%, 43% sjúklinga var með svæsna langvinna lungnateppu og 8% var með mjög svæsna langvinna lungnateppu. Meðalgildi FEV_1 í upphafi yfir alla hópana var 1.050-1.193 ml og við skimun var meðalgildi FEV_1 50% af áætluðu gildi eftir berkjuvíkkun, meira en 26% sjúklinga greindu frá sögu um eitt eða fleiri tilvik meðalsvæsinnar eða svæsinnar versunar á langvinnri lungnateppu undangengið ár og meðal skor spurningalista um langvinna lungnateppu var 18,3. Í ákveðnum undirhópi þátttakenda var 28 vikna framlenging, þannig að meðferð gat staðið í allt að 52 vikur. Aðalendapunktur í KRONOS rannsókninni voru FEV_1 flatarmál undir ferli frá 0-4 klst. ($FEV_1 AUC_{0-4}$) meðan á meðferð stóð í 24 vikur fyrir Riltrava Aerosphere samanborið við FOR/BUD innöndunarpúst og breyting á lágmarksgildi FEV_1 að morgni fyrir skammt frá upphafsgildi eftir 24 vikur fyrir Riltrava Aerosphere samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst.

Við upphaf ETHOS og KRONOS rannsóknanna voru algengustu lyfin við langvinnri lungnateppu innöndunarbarksteri (ICS)+langvirkur beta-örvi (LABA)+langvirkur múskarín viðtakablokki (LAMA) (39%, 27% talið í sömu röð), innöndunarbarksteri (ICS)+langvirkur beta-örvi (LABA) (31%, 38%

talið í sömu röð) og langvirkur múskarín viðtakablokki (LAMA)+langvirkur beta-örvi (LABA) (14%, 20% talið í sömu röð).

Áhrif á tilvik versnunar

Meðalsvæsin til svæsin tilvik versnunar:

Í 52 vikna ETHOS rannsókninni, lækkaði Riltrava Aerosphere marktækt tíðni meðalsvæsinna/svæsinna tilvika versnunar á ársgrundvelli meðan á meðferð stóð um 24% (95% CI: 17, 31; $p<0,0001$) samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst (tíðni; 1,08 á móti 1,42 tilvik fyrir hvert sjúklingaár) og um 13% (95% CI: 5, 21; $p=0,0027$) samanborið við FOR/BUD innöndunarpúst (tíðni: 1,08 á móti 1,24 tilvik fyrir hvert sjúklingaár).

Ávinningur sem kom fram varðandi tíðni meðalsvæsinna/svæsinna tilvika versnunar langvinnrar lungnateppu á ársgrundvelli eftir 24 vikur í KRONOS var almennt í samræmi við ávinning sem kom fram í ETHOS. Bætingar samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst voru tölfræðilega marktækar, þó náðu bætingar samanborið við FOR/BUD innöndunarpúst og FOR/BUD turbuhaler ekki tölfræðilegri marktækni.

Tilvik svæsinna versnunar (leiða til sjúkrahusinnlagningar eða dauða):

Í ETHOS lækkaði Riltrava Aerosphere tölulega árlega tíðni á tilvikum svæsinna versnunar meðan á meðferð stóð um 16% (95% CI: -3, 31; $p=0,0944$) samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst (tíðni; 0,13 á móti 0,15 tilvikum fyrir hvert sjúklingaár) og lækkaði marktækt árlega tíðni tilvika svæsinna versnunar meðan á meðferð stóð um 20% (95% CI: 3, 34; $p=0,0221$) samanborið við FOR/BUD innöndunarpúst (tíðni; 0,13 á móti 0,16 tilvik fyrir hvert sjúklingaár).

Í báðum rannsóknum kom fram ávinningur varðandi tilvik versnunar hjá sjúklingum með meðalsvæsna, svæsna og mjög svæsna lungnateppu.

Áhrif á lungnastarfsemi

Í ETHOS og KRONOS bætti Riltrava Aerosphere lungnastarfsemi (FEV_1) meðan á meðferð stóð samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst og FOR/BUD innöndunarpúst (sjá töflu 2 fyrir ETHOS og töflu 3 fyrir KRONOS). Áhrifin voru viðvarandi á 24 vikna meðferðartímabilinu í báðum rannsóknunum og í 52 vikur í ETHOS.

Tafla 2: Greiningar á lungnastarfsemi – ETHOS (undirransókn með öndunarmælingum)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/ GLY innöndu- narpúst (N=779)	FOR/ BUD innöndu- narpúst (N=755)	Meðferðarmunur 95% CI	
				Riltrava Aerosphere borið saman við FOR/GLY innöndunarpúst	Riltrava Aerosphere borið saman við FOR/BUD innöndunarpúst
Lággildi FEV_1 (ml) á 24 vikum, meðal- breyting LS frá upphafi (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p<0,0001$	76 ml (58, 94) $p<0,0001^{\#}$
FEV_1 AUC ₀₋₄ á 24 vikum; meðalbreyting LS frá upphafi (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) $p<0,0001^{\#}$	99 ml (82, 117) $p<0,0001$

p-gildi ekki leiðrétt fyrir margfeldni í stigskiptri prófunaráætlun

LS = minnstu ferveik, SE = staðalfrávik, CI = öryggisbil, N = fjöldi í meðferðarþýði (Intent-to-Treat population)

Tafla 3: Greiningar á lungnastarfsemi – KRONOS

	Riltrava Aerosphere (N=639)	FOR/GLY innöndunarpúst (N=625)	FOR/BUD innöndunarpúst (N=314)	FOR/BUD turbuhaler (N=318)	Meðferðamunur 95% CI		
					Riltrava Aerosphere borið saman við FOR/GLY innöndunarpúst	Riltrava Aerosphere borið saman við FOR/BUD innöndunarpúst	Riltrava Aerosphere borið saman við FOR/BUD turbuhaler
Lággildi FEV ₁ (ml) á 24 vikum, meðalbreyting LS frá upphafi (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p=0,0139	74 ml (52, 95) p<0,0001	59 ml (38, 80) p<0,0001 [#]
FEV ₁ AUC ₀₋₄ á 24 vikum; meðalbreyting LS frá upphafi (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

p-gildi ekki leiðrétt fyrir margfeldni í stigskiptri prófunaráætlun

LS = minnstu ferveik, SE = staðalfrávik, CI = öryggisbil, N = fjöldi í meðferðarþýði (Intent-to-Treat population)

Hjöðnun einkenna

Í ETHOS var meðalskor fyrir mæði við upphaf á bilinu 5,8-5,9 í öllum meðferðarhópunum. Riltrava Aerosphere leiddi til marktæks bata á mæði (mælt með skori fyrir breytingar á mæði [Transition Dyspnoea Index, TDI] á 24 vikum) samanborið FOR/GLY innöndunarpúst (0,40 einingar; 95% CI: 0,24; 0,55; p<0,0001) og samanborið við FOR/BUD innöndunarpúst (0,31 einingar; 95% CI: 0,15; 0,46; p<0,0001). Batanum var viðhaldið í 52 vikur. Í KRONOS var meðalskor fyrir mæði við upphaf á bilinu 6,3-6,5 í öllum meðferðarhópunum. Riltrava Aerosphere leiddi til marktæks bata á mæði á 24 vikum samanborið FOR/BUD turbuhaler (0,46 einingar; 95% CI: 0,16; 0,77; p=0,0031). Bætingar í samanburði við FOR/GLY innöndunarpúst, og FOR/BUD innöndunarpúst náðu ekki tölfræðilegri marktækni.

Heilsutengd lífsgæði

Í ETHOS bætti Riltrava Aerosphere marktækt sjúkdómssértækt heilsuástand (metið með heildarskori á spurningarlista St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) í 24 vikur samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst (bati -1,62; 95% CI: -2,27, -0,97; p<0,0001) og samanborið við FOR/BUD innöndunarpúst (bati -1,38, 95% CI: -2,02, -0,73; p<0,0001). Batanum var viðhaldið í 52 vikur. Í KRONOS náðu bætingar í samanburði við FOR/GLY innöndunarpúst, FOR/BUD innöndunarpúst og FOR/BUD turbuhaler ekki tölfræðilegri marktækni.

Notkun bráðalyfs

Í ETHOS dró Riltrava Aerosphere marktækt úr notkun bráðalyfs meðan á meðferð stóð í 24 vikur samanborið við FOR/GLY innöndunarpúst (meðferðarmunur -0.51 úðaskammtar/sólarhring; 95% CI: -0,68; -0,34; p<0,0001) og FOR/BUD innöndunarpúst (meðferðarmunur -0.37 úðaskammtar/sólarhring; 95% CI: -0,54; -0,20; p<0,0001). Lækkuninni var viðhaldið í 52 vikur. Í KRONOS náði mismunur í samanburði við FOR/GLY innöndunarpúst, FOR/BUD innöndunarpúst og FOR/BUD turbuhaler ekki tölfræðilegri marktækni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Riltrava Aerosphere hjá öllum undirhópum barna við langvinnri lungnateppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir innöndun samsetningarinnar formoterol, glycopyrronium og budesonid og voru lyfjahlvörf hvers innihaldsefnis svipuð þeim sem sjást þegar hvert virkt efni er gefið eitt og sér.

Áhrif úðabelgs

Notkun lyfsins með Aerochamber Plus Flow-Vu úðabelg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók altæka heildarútsetningu (metið samkvæmt AUC_{0-t}) fyrir budesonidi um 33% og glycopyrroniumi um 55%, á meðan útsetning fyrir formoteroli var óbreytt. Hjá sjúklingum með góða innöndunartækni jókst altæk útsetning ekki með notkun úðabelgsins.

Frásog

Budesonid

Eftir að einstaklingum með langvinna lungnateppu var gefið þetta lyf til innöndunar, kom C_{max} fyrir budesonid fram innan 20 til 40 mínútna. Jafnvægi náðist eftir u.þ.b. 1 dag af endurteknum skömmtum með lyfinu og umfang útsetningar er u.þ.b. 1,3 sinnum hærra en eftir fyrsta skammtinn.

Glycopyrronium

Eftir að einstaklingum með langvinna lungnateppu var gefið þetta lyf til innöndunar, kom C_{max} fyrir glycopyrronium fram eftir 6 mínútur. Jafnvægi náðist eftir u.þ.b. 3 daga af endurteknum skömmtum með lyfinu og umfang útsetningar er u.þ.b. 1,8 sinnum hærra en eftir fyrsta skammtinn.

Formoterol

Eftir að einstaklingum með langvinna lungateppu var gefið þetta lyf til innöndunar, kom C_{max} fyrir formoterol fram innan 40 til 60 mínútna. Jafnvægi náðist eftir u.þ.b. 2 daga af endurteknum skömmtum með lyfinu og umfang útsetningar er u.þ.b. 1,4 sinnum hærra en eftir fyrsta skammtinn.

Dreifing

Budesonid

Áætlað dreifingarrúmmál budesonids er 1.200 lítrar við jafnvægi, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Próteinbinding budesonids í plasma er um 90%.

Glycopyrronium

Áætlað dreifingarrúmmál glycopyrroniums er 5.500 lítrar við jafnvægi, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Á þéttibilinu 2-500 nmól/l var próteinbinding glycopyrroniums í plasma á bilinu 43% til 54%.

Formoterol

Áætlað dreifingarrúmmál formoterols er 2.400 lítrar við jafnvægi, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum. Á þéttibilinu 10-500 nmól/l var próteinbinding formoterols í plasma á bilinu 46% til 58%.

Umbrot

Budesonid

Budesonid umbrottnar að verulegu leyti (um 90%) við fyrstu umferð um lifur í umbrotsefni með litla sykurstervirkni. Sykurstervirkni helstu umbrotsefnanna, 6-β-hydroxy-budesonids og 16-α-hydroxy-prednisolons, er minni en 1% af virkni budesonids.

Glycopyrronium

Samkvæmt heimildum og *in-vitro* rannsóknum á lifrarfrumum úr mönnum er hlutverk umbrota minniháttar í heildarbrothvarfi glycopyrroniums. Fram kom að CYP2D6 er aðalumbrotsensím glycopyrroniums.

Formoterol

Aðalumbrot formoterols eru með beinni glúcúrontengingu og með O-demetýleringu með tengingu í óvirk umbrotsefni í kjölfarið. Afleidd umbrot eru m.a. deformýlering og súlfattenging. CYP2D6 og CYP2C hafa verið skilgreind sem aðalensím O-demetýleringar.

Brotthvarf

Budesonid

Brotthvarf budesonids er með umbrotum sem eru aðallega hvötuð af ensíminu CYP3A4. Umbrotsefni budesonids eru skilin út í þvagi, óbreytt eða á samtengdu formi. Einungis hverfandi magn af óbreyttu budesonídi hefur greinst í þvagi. Lokahelmingunartími brotthvarfs budesonids samkvæmt þýðislyfjahvarfarannsókn var 5 klukkustundir.

Glycopyrronium

Eftir gjöf geislamerkts 0,2 mg skammts af glycopyrroniumi í bláæð, endurheimtist 85% af skammtinum í þvagi 48 klst. eftir gjöf skammtsins og einhver geislavirkni endurheimtist einnig í galli. Lokahelmingunartími brotthvarfs glycopyrroniums samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var 15 klst.

Formoterol

Útskilnaður formoterols var rannsakaður hjá sex heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf geislamerkts formoterols samtímis með inntöku og gjöf í bláæð. Í rannsóknin skildist 62% af lyfjatengdri geislavirkni út með þvagi en 24% var skilið út með hægðum. Lokahelmingunartími brotthvarfs formoterols samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var 10 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn, kynþáttur/þjóðerni og þyngd

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg með tilliti til áhrifa aldurs, kyns eða þyngdar á lyfjahvarfabætti budesonids, glycopyrroniums og formoterols. Enginn meiriháttar munur var á altækri heildarútsetningu (AUC) fyrir öll innihaldsefnin milli heilbrigðra japanskra, kínverskra og vestrænna einstaklinga. Ófullnægjandi gögn um lyfjahvörf liggja fyrir varðandi önnur þjóðerni eða kynþætti.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa ekki verið gerðar á þessu lyfi hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. En þar sem brotthvarf bæði budesonids og formoterols fer fyrst og fremst fram með umbrotum í lifur, má búast við aukinni útsetningu hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Glycopyrronium er fyrst og fremst hreinsað úr blóðrásinni með útskilnaði um nýru og því ætti skert lifrarstarfsemi ekki að hafa áhrif á altæka útsetningu.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir sem meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf budesonids, glycopyrroniums og formoterols.

Áhrif skertrar nýrnastarfssemi á útsetningu fyrir budesonídi, glycopyrroniumi og formoteroli í allt að 24 vikur voru metin í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) var á bilinu 31-192 ml/mín. sem þýðir meðalskert til óskert nýrnastarfssemi. Hermun á altækri útsetningu (AUC₀₋₁₂) hjá einstaklingum með langvinna lungnateppu og meðalskerta nýrnastarfssemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 45 ml/mín.) bendir til u.þ.b. 68% aukningar fyrir glycopyrronium samanborið við einstaklinga með langvinna lungnateppu og eðlilega nýrnastarfssemi (áætlaður gaukulsíunarhraði >90 ml/mín). Nýrnastarfssemi hafði engin áhrif á útsetningu fyrir budesonídi og formoteroli. Búast má við u.þ.b. tvöföldun á altækri útsetningu fyrir glycopyrroniumi hjá einstaklingum með langvinna lungateppu sem einnig eru bæði með lága líkamsþyngd og meðalskerta til verulega skerta nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á samsetningu budesonids, glycopyrroniums og formoterols hvað varðar eiturverkanir á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrif og eiturverkanir á æxlun og þroska.

Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að sykursterar, eins og budesonid, valdi vansköpun (klofnum göm, vansköpun á beinagrind). Þessar niðurstöður dýrarannsókna hafa þó ekki þýðingu fyrir menn þegar ráðlagðir skammtar eru notaðir (sjá kafla 4.6). Budesonid sýndi enga æxlismyndundargetu hjá músum. Hjá rottum kom fram aukið nýgengi lifrarfrumuæxla sem talið er tengjast lyfjaflokknum (class effect) hjá rottum vegna langvarandi útsetningar fyrir barksterum.

Æxlunarrannsóknir hjá dýrum með formoteroli hafa sýnt lítilsháttar skerta frjósemi hjá karlkyns rottum við mikla altæka útsetningu og missi fangs sem og minnkaðar lífslíkur fyrst eftir fæðingu og minni fæðingarþyngd við talsvert meiri altæka útsetningu en sést við klíníska notkun. Smávægileg aukning á tíðni sléttvöðvaæxla í legi hefur komið fram hjá rottum og músum sem fengu formoterol; áhrif sem talin eru tengjast lyfjaflokknum hjá nagdýrum eftir langtímaútsetningu fyrir stórum skömmtum β_2 -adrenvirikum örva.

Æxlunarrannsóknir hjá dýrum með glycopyrroniumi hafa sýnt minnkaða fæðingarþyngd hjá rottum og kaninum, og litla þyngdaraukningu hjá rottuungum áður en þeir fóru af spena við töluvert hærri altæka útsetningu en sést við klíníska notkun. Ekkert benti til krabbameinsvaldandi áhrifa hjá rottum og músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Norfluran
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
Kalsíumklóríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Notið innan 3 mánaða frá opnun pokans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Ekki útsetja lyfið fyrir hærri hita en 50°C. Ekki gera gat á þrýstiílátið. Geymið á þurrum stað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Riltrava Aerosphere er skammtainnöndunartæki sem er undir þrýstingi og samanstendur af húðuðu íláti úr áli, gulum skammtauðara úr plasti og hvítu munnstykki með áfastri grárrí hlífðarhettu úr plasti, og skammtateljara. Hverju innöndunartæki er pakkað í lagskiptan þynnupoka sem inniheldur poka með þurrkefni og er í öskju.

Pakkning með 1 íláti með 120 úðaskömmtum.
Fjölpakkningar með 360 (3 ílát með 120) úðaskömmtum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Ekki má brjóta, gata eða brenna þrýstiílátið, jafnvel þótt það virðist vera tomt.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1604/001 120 úðaskammtar
EU/1/21/1604/002 360 úðaskammtar (3 pakkningar með 120)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA – EITT INNÖNDUNARTÆKI

1. HEITI LYFS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 míkrogrömm innúðalyf, dreifa formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VIRK(T) EFNI

Hver stakur úðaskammtur inniheldur 5 míkrogrömm af formoterolfumarat dihydrati, 9 míkrogrömm af glycopyrroniumbrómiði sem jafngildir 7,2 míkrogrömmum af glycopyrroniumi, og 160 míkrogrömm af budesonidi.

3. HJÁLPAREFNI

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og kalsíumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innúðalyf, dreifa.

120 úðaskammtar (1 innöndunartæki)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

Opnið hér

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 3 mánaða frá opnun pokans

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki útsetja lyfið fyrir hærri hita en 50°C.

Ekki gera gat á þrýstílatið.
Geymið á þurrum stað.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1604/001 120 úðaskammtar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

riltrava aerosphere

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA, FJÖLPAKKNING MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 míkrogrömm innúðalyf, dreifa formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VIRK(T) EFNI

Hver stakur úðaskammtur inniheldur 5 míkrogrömm af formoterolfumarat dihydrati , 9 míkrogrömm af glycopyrroniumbrómíði sem jafngildir 7,2 míkrogrömmum af glycopyrroniumi, og 160 míkrogrömm af budesonidi.

3. HJÁLPAREFNI

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og kalsíumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innúðalyf, dreifa.

Fjölpakkning: 360 úðaskammtar (3 pakkningar með 120)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 3 mánaða frá opnun pokans

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki útsetja lyfið fyrir hærri hita en 50°C.

Ekki gera gat á þrýstílatið.
Geymið á þurrum stað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1604/002 360 úðaskammtar (3 pakkningar með 120)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

riltrava aerosphere

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 míkrogrömm innúðalyf, dreifa formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VIRK(T) EFNI

Hver stakur úðaskammtur inniheldur 5 míkrogrömm af formoterolfumarat dihydrati , 9 míkrogrömm af glycopyrroniumbrómíði sem jafngildir 7,2 míkrogrömmum af glycopyrroniumi, og 160 míkrogrömm af budesonidi.

3. HJÁLPAREFNI

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og kalsíumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innúðalyf, dreifa.

120 úðaskammtar (1 innöndunartæki). Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja staka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til innöndunar

Opnið hér

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið innan 3 mánaða frá opnun pokans

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki útsetja lyfið fyrir hærri hita en 50°C.
Ekki gera gat á þrýstiilátið.
Geymið á þurrum stað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1604/002 360 úðaskammtar (3 pakkningar með 120)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

riltrava aerosphere

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPOKI**

1. HEITI LYFS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 míkrogrömm innúðalyf, dreifa
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 3 mánaða frá opnun pokans

4. LOTUNÚMÉR<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

Til innöndunar
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Hristið vel fyrir notkun.
Gleypið ekki þurrkefnið.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á INNÖNDUNARTÆKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog innúðalyf
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

120 úðaskammtar

6. ANNAÐ

AstraZeneca

Dags. opunar:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNÖNDUNARTÆKI (MIÐI Á ÞRÝSTÍLÁTI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog innúðalyf
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Til innöndunar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

120 úðaskammtar

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Riltrava Aerosphere 5 míkrogrömm/7,2 míkrogrömm/160 míkrogrömm, innúðalyf, dreifa formoterolfumarat dihydrat/glycopyrronium/budesonid

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Riltrava Aerosphere og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Riltrava Aerosphere
3. Hvernig nota á Riltrava Aerosphere
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Riltrava Aerosphere
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
Leiðbeiningar um notkun

1. Upplýsingar um Riltrava Aerosphere og við hverju það er notað

Riltrava Aerosphere inniheldur þrjú virk efni: formoterolfumarat dihydrat, glycopyrronium og budesonid.

- Formoterolfumarat dihydrat og glycopyrronium tilheyra flokki lyfja sem kallast „berkjuvíkkandi lyf“. Þau verka á ólíkan máta til að koma í veg fyrir að vöðvar umhverfis öndunarveginn herpist saman, sem auðveldar loftinu að komast inn og út úr lungnum.
- Budesonid tilheyrir flokki lyfja sem kallast „barksterar“. Þeir verka með því að draga úr bólgum í lungum.

Riltrava Aerosphere er innöndunartæki sem er notað hjá fullorðnum með lungnasjúkdóm sem kallast „langvinn lungnateppa“ (COPD), sem er langvarandi öndunarfærasjúkdómur í lungum.

Riltrava Aerosphere er notað til að auðvelda öndun og meðhöndla einkenni langvinnrar lungnateppu eins og mæði, hvæsandi öndun og hósta. Riltrava Aerosphere getur einnig komið í veg fyrir að einkenni langvinnrar lungnateppu blossi upp (versnun).

Riltrava Aerosphere flytur virku efnin í lungun þegar þú andar að þér. Ef þú notar lyfið reglulega tvisvar á dag mun það hjálpa til við að draga úr áhrifum langvinnrar lungnateppu á daglegt líf.

2. Áður en byrjað er að nota Riltrava Aerosphere

Ekki má nota Riltrava Aerosphere

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir formoterolfumarat dihydrati, glycopyrroniumi eða budesonidi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Riltrava Aerosphere er notað sem langtíma viðhaldsmeðferð við langvinnri lungnateppu. **Ekki á að nota það við skyndilegum andnauðarköstum eða hvæsandi öndun.**

Skyndilegir öndunarerfiðleikar

Ef þú finnur fyrir þyngslum yfir brjósti, hósta, hvæsandi öndun eða andnauð strax eftir notkun Riltrava Aerosphere, **skaltu hætta notkun þess og láta lækinn strax vita** (sjá frekari upplýsingar í „Alvarlegar aukaverkanir“ í byrjun kafla 4).

Ef mæðin, þyngslin fyrir brjósti, hvæsandi öndunin og hóstinn versna á meðan notkun Riltrava Aerosphere stendur skaltu halda áfram að nota Riltrava Aerosphere en hafa samband við lækni eins fljótt og auðið er, þar sem þú gætir þurft á viðbótarmeðferð að halda.

Leitið ráða hjá læknum áður en Riltrava Aerosphere er notað ef:

- þú ert með háan blóðþrýsting eða hjartakvilla
- þú ert með sykursýki
- þú ert með sýkingu í lungum
- þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm
- þú ert með lág gildi kalíums í blóði
- þú ert með vandamál tengd blöðruhálskirtli eða átt í erfiðleikum með að losa þvag
- þú ert með augnsjúkdóm sem kallast „þrönghornsgláka“
- þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm

Leitið ráða hjá læknum ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Börn og unglingar

Riltrava Aerosphere hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglungum. Lyfið er ekki ætlað börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Riltrava Aerosphere

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf fengin án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Riltrava Aerosphere getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Einnig geta sum lyf haft áhrif á verkun Riltrava Aerosphere eða aukið líkur á aukaverkunum.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftirfarandi:

- lyf sem kallast beta-blokkar (t.d. atenolol eða propranolol), sem eru notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartakvillum, eða til að meðhöndla gláku (t.d. timolol)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla sveppasýkingar – t.d. ketoconazol eða itraconazol
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla HIV-sýkingu – t.d. ritonavir og cobicistat
- lyf sem lækka gildi kalíums í blóði, t.d.:
 - barksterar til inntöku (t.d. prednisolon),
 - þvagræsilyf – lyf sem auka framleiðslu þvags (eins og furosemid eða hydrochlortiazid), sem geta verið notuð við háum blóðþrýstingi,
 - sum lyf sem notuð eru til að meðhöndla öndunarerfiðleika (eins og theophyllin) – kölluð „methylxanthin“
- öll lyf sem virka á sama hátt og Riltrava Aerosphere – t.d. tiotropium, ipratropium, aclidinium, umecclidinium eða salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol eða indacaterol. Ekki nota Riltrava Aerosphere ef þú ert nú þegar að nota þessi lyf.
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla hjartsláttarvandamál – eins og amiodaron
- lyf sem geta breytt ákveðinni rafvirkni í hjarta (kallað „QT-bilið“) – t.d. lyf við:
 - þunglyndi (eins og MAO-hemlar eða þríhringlaga þunglyndislyf),
 - bakteríusýkingum (eins og erythromycin, clarithromycin og telithromycin),
 - ofnæmisviðbrögðum (andhistamín).

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig eða ef þú ert ekki viss skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Riltrava Aerosphere.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki nota Riltrava Aerosphere á meðgöngu nema að lækningurinn segi að þú megir gera það.

Ekki nota lyfið meðan á brjóstagjöf stendur nema að lækningurinn segi að þú megir gera það.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó er sundl sjaldgæf aukaverkun sem taka skal tillit til við akstur og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Riltrava Aerosphere

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að nota

Ráðlagður skammtur er tveir úðaskammtar tvisvar á dag – tveir úðaskammtar að morgni og tveir úðaskammtar að kvöldi.

Mikilvægt er að nota Riltrava Aerosphere á hverjum degi – jafnvel þegar þú ert ekki með einkenni langvinnrar lungateppu.

Munið: Skolið munninn alltaf með vatni eftir notkun Riltrava Aerosphere. Þetta er gert til þess að fjarlægja allar lyfjaleifar í munnum. Spýtið vatninu út – ekki kyngja því.

Hvernig á að nota

Riltrava Aerosphere er til innöndunar.

Lesið „Notkunarleiðbeiningar“ í lok þessa fylgiseðils. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota Riltrava Aerosphere skaltu hafa samband við lækninginn eða lyfjafræðing.

Notkun Riltrava Aerosphere með úðabelg

Þú gætir átt í erfiðleikum með að anda að þér og þrýsta samtímis á innöndunartækið. Ef svo er, skaltu ræða við lækninginn eða lyfjafræðing. Það gæti verið betra að nota úðabelg með innöndunartækinu.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef notaður er stærri skammtur af Riltrava Aerosphere en mælt er fyrir um á tafarlaust að láta lækninginn eða lyfjafræðing vita. Þú gætir þurft á lækningshjálp að halda. Þú gætir fundið fyrir hraðari hjartslætti en venjulega, skjálfta, sjóntruflunum, munnþurrki, höfuðverk eða ógleði.

Ef gleymist að nota Riltrava Aerosphere

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að nota. Skammtinn á að taka strax og munað er eftir honum.

Ef komið er að næsta skammti á þó að sleppa skammtinum sem gleymdist. Ekki á að nota stærri skammt en tvo úðaskammta tvisvar á sama deginum.

Ef hætt er að nota Riltrava Aerosphere

Lyfið er ætlað til langtímanotkunar. Notaðu lyfið eins lengi og lækningurinn segir fyrir um. Það hefur eingöngu áhrif meðan á notkun þess stendur.

Ekki hætta notkun nema samkvæmt ráðleggingum læknisins, jafnvel þótt þér líði betur, þar sem einkennin geta versnað. Ef þú vilt hætta notkun lyfsins skaltu fyrst ræða við lækninginn.

Leitið til læknisins, eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Lyfið getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

Alvarlegar aukaverkanir

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Skyndilegir öndunarerfiðleikar:

- ef þú finnur fyrir öndunarerfiðleikum strax eftir notkun Riltrava Aerosphere, eins og þyngslum fyrir brjósti, hósta, hvæsandi öndun eða andnauð, **skaltu hættu notkun lyfsins og leita eftir lækni** á staðnum tafarlaust.

Ofnæmisviðbrögð:

- þroti í andliti, einkum í kringum munn (þroti í tungu eða hálsi sem getur valdið kyngingarerfiðleikum)
- útbrot eða ofsakláði ásamt öndunarerfiðleikum
- skyndileg yfirliðstilfinning.

Þetta gætu verið einkenni ofnæmisviðbragða sem geta orðið alvarleg. Hættu notkun lyfsins og kallaðu strax á lækni ef þú færð einhverjar af þeim alvarlegu aukaverkunum sem taldar eru upp hér að ofan.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú færð eitthvað af eftirtöldum aukaverkunum:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þruska í munni (sveppasýking). Með því að skola munninn strax eftir notkun Riltrava Aerosphere getur þú hjálpað til við að koma í veg fyrir þetta.
- kvíði
- svefnörðugleikar
- ógleði
- höfuðverkur
- hósti eða hæsi
- vöðvakrampi
- finna fyrir hjartslættinum (hjartsláttarónot)
- hár blóðsykur (kemur fram í rannsóknum)
- sársaukafull og tíð þvaglát (geta verið merki um þvagfærasýkingu)
- lungabólga (sýking í lungum).

Láttu lækinn vita ef þau færð eitthvert af eftirtöldum einkennum meðan þú notar Riltrava Aerosphere, þetta geta verið einkenni lungnasýkingar:

- hiti eða hrollur,
- aukin slímmyndun, breytingar á lit slíms,
- aukinn hósti eða auknir öndunarerfiðleikar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- hristast, skjálfti eða svimi
- munnþurrkur eða væg erting í hálsi
- marblettir
- eirðarleysi, taugaóstyrkur eða órósemi
- þunglyndi
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- brjóstverkur eða þyngslu fyrir brjósti (hjartaöng)

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- breytingar á hegðun
- áhrif á nýrnahettur

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- þokusýn
- skýmyndun í auga (einkenni drers)
- aukinn þrýstingu í auga (gláka)
- þroti í andliti, einkum í kringum munn (þroti í tungu og hálsi sem getur valdið kyngingarerfiðleikum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Riltrava Aerosphere

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pokanum og þrýstiílátinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eftir opnun pokans skal nota innöndunartækið innan 3 mánaða.

Geymið innöndunartækið í innsiglaða pokanum – fjarlægið eingöngu innöndunartækið úr innsiglaða pokanum rétt fyrir fyrstu notkun. Skrifaðu dagsetninguna þegar pokinn er opnaður á þar til gert svæði á merkimiða innöndunartækisins.

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið á þurrum stað.

Til að ná sem bestum árangri skal innöndunartækið vera við stofuhita fyrir notkun.

Ekki má brjóta, gata eða brenna þrýstiílátið, jafnvel þótt það virðist vera tóm. Notið ekki né geymið nálægt hita eða opnum eldi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Riltrava Aerosphere inniheldur

Virku innihaldsefnin eru formoterolfumarat dihydrat, glycopyrronium og budesonid.

Hver stök innöndun gefur skammt (skammtur sem fer í gegnum munnstykkið) sem er 5 míkrogrömm af formoterolfumarat dihydrati, 9 míkrogrömm af glycopyrroniumbrómíði sem samsvara 7,2 míkrogrömmum af glycopyrroniumi og 160 míkrogrömm af budesonidi.

Önnur innihaldsefni eru norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og kalsíumklóríð.

Lýsing á útliti Riltrava Aerosphere og pakkningastærðir

Riltrava Aerosphere er innúðalyf, dreifa.

Riltrava Aerosphere er ílát með skammtateljara, með gulum skammtaúðara úr plasti og hvítu munnstykki. Á munnstykkinu er grá hlífðarhetta sem hægt er að fjarlægja.

Riltrava Aerosphere er í þynnupoka sem inniheldur poka með þurrkefni og er í öskju.

Hvert innöndunartæki inniheldur 120 úðaskammta. Að auki eru til fjölpakkningar sem innihalda 3 þrýstiílát með 120 úðaskömmtum hvert.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Tel: +351 21 041 41 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lesið áður en innöndunartækið er notað

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

RILTRAVA AEROSPHERE

(formoterolfumarat dihydrat, glycopyrronium og budesonid)

Innúðalyf, dreifa

Til innöndunar

Lesið þessar leiðbeiningar vel.

Riltrava Aerosphere (nefnt „innöndunartæki“ í þessum fylgiseðli) getur verið ólíkt þeim innöndunartækjum sem þú hefur áður notað.

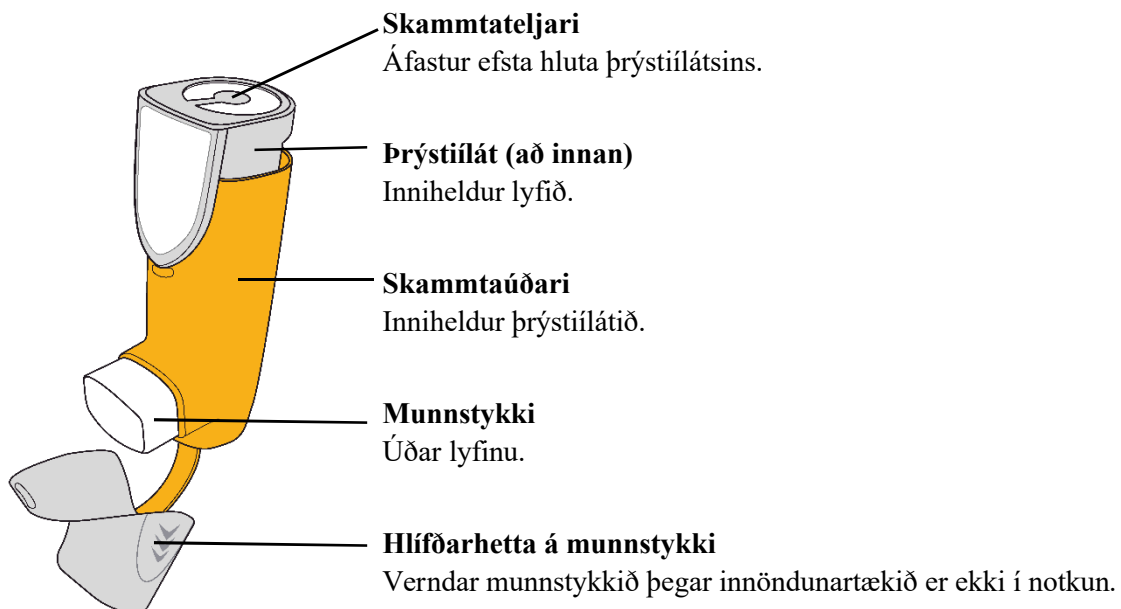
Mikilvægar upplýsingar

- **Eingöngu til innöndunar**
- **Undirbúið innöndunartækið fyrir fyrstu notkun með því að virkja það**
- **Skolið gula skammtaúðarann vikulega**
- **Notið tvo úðaskammta af lyfinu á morgnana og tvo úðaskammta af lyfinu á kvöldin**

Geymsla innöndunartækisins

- Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið á þurrum stað
- **Geymið ekki í röku umhverfi, t.d. inni á baðherbergi**
- Geymið innöndunartækið og öll lyf þar sem börn hvorki ná til né sjá

Hlutar innöndunartækisins



Lesið á skammtateljarann

① Skammtateljarinn telur niður um 1 í hvert skipti sem lyfi er úðað.

Ör

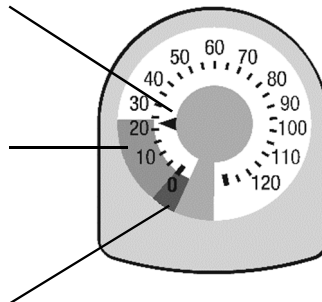
Vísar á fjölda úðaskammta sem eftir eru

Gult svæði

Pantið nýtt innöndunartæki þegar örin er á gula svæðinu

Rautt svæði

Fargið innöndunartækinu þegar örin vísar á 0 á rauða svæðinu



① Ekki reyna að úða lyfinu þegar örin vísar á 0 vegna þess að þú munt ekki fá fullan skammt.

Nýtt innöndunartæki pantað

- Pantið nýtt innöndunartæki þegar örin á skammtateljaranum er á gula svæðinu.

Innöndunartæki fargað

Fargið innöndunartækinu samkvæmt leiðbeiningum þegar:

- skammtateljarinn sýnir 0 eða
- **3 mánuðum** eftir að innöndunartækið var tekið úr þynnupokanum

Ekki endurnota eða nota skammtaúðarann með lyfjailátum úr öðrum innöndunartækjum.

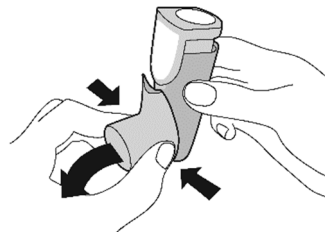
Ekki gata ílátíð eða henda því í opinn eld eða brennsluofn.

FYRIR FYRSTU NOTKUN – Virkið innöndunartækið 4 sinnum fyrir fyrstu notkun

- Virkið innöndunartækið áður en það er notað í fyrsta skipti svo þú fáið réttan skammt af lyfinu þegar þú notar það.

Virkjunarskref 1

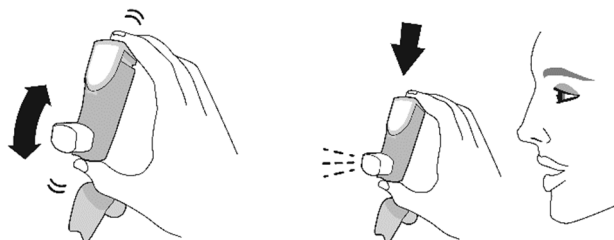
Fjarlægjið hlífðarhettuna af munnstykkinu.



Virkjunarskref 2

Hristið innöndunartækið vel og úðið **1 úðaskammti** út í loftið frá ykkur. Endurtakið alls **4 sinnum**, hristið vel fyrir hvern úðaskammt.

4 sinnum samtals
Hristið og úðið til að virkja



① Umfram úðaskammtar eru í tækinu svo hægt sé að virkja það. **Ekki sleppa því að virkja tækið.**

① Endurvirknið innöndunartækið:

- eftir að hafa skolað skammtaúðarann
- ef tækið hefur dottið
- ef tækið er ekki notað í 7 daga eða lengur

Úðið **2 úðaskömmtum** til að endurvirkja, hristið fyrir hvern úðaskammt.

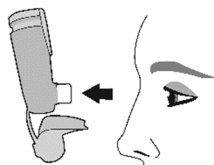
2 sinnum samtals
Hristið og úðið til að virkja

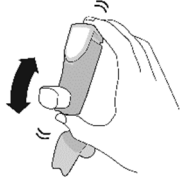

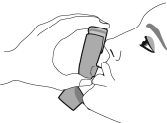
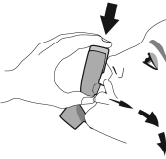

DAGLEG NOTKUN, á morgnana og á kvöldin – Andið að ykkur lyfinu

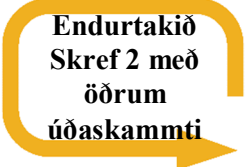
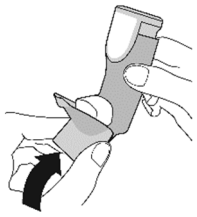
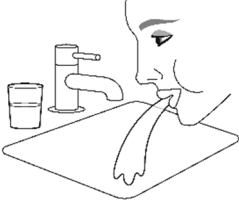
- **Daglegur skammtur: 2 úðaskammtar að morgni og 2 úðaskammtar að kvöldi.**
- Skolið munninn með vatni eftir 2 úðaskammta til að koma í veg fyrir sveppasýkingar.

Skref 1

Fjarlægjið hlífðarhettuna af munnstykkinu. **Athugið hvort einhver fyrirstaða sé í munnstykkinu og fjarlægjið hana fyrir notkun.**

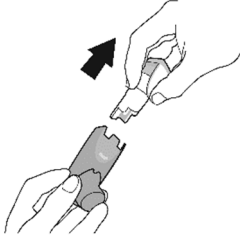
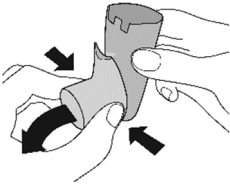


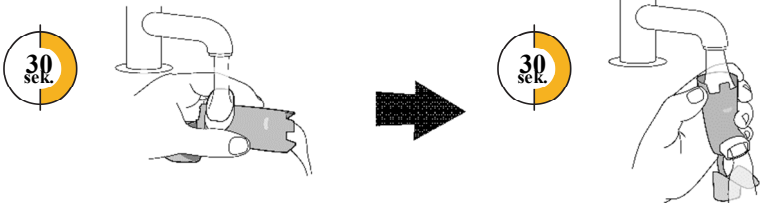

Skref 2				
Hristið innöndunartækið vel fyrir hvern úðaskammt.	Andið vel frá ykkur.	Setjið munnstykkið í munninn og varirnar utan um munnstykkið. Hallið höfðinu aftur, tungan á að vera undir munnstykkinu	Byrjið að anda djúpt og hægt inn meðan 1 úða-skammtur er gefinn. Haldið áfram að anda að ykkur eins lengi og þið getið.	Haldið andanum inni eins lengi og þið getið, í allt að 10 sekúndur .
				


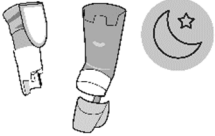
Skref 3	Skref 4	Skref 5
<p>Endurtakið Skref 2 með öðrum úðaskammti</p> 	<p>Setjið hlífðarhettuna aftur á munnstykkið.</p> 	<p>Skolið munninn með vatni. Spýtið vatninu út. Ekki kyngja því.</p> 

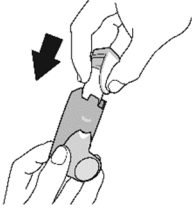
VIKULEG SKOLUN – Skolið skammtaúðarann einu sinni í viku

- Skolið gula skammtaúðarann vikulega svo að lyf safnist ekki upp og og hindri að úðinn komist út um munnstykkið.
- Passið að ílátið blotni ekki.
- Endurvirkið eftir skolun.

Skolun 1	Skolun 2
<p>Fjarlægið ílátið og setjið það til hliðar. Ílátið má ekki blotna.</p> 	<p>Fjarlægið hlífðarhettuna fyrir munnstykkið.</p> 

Skolun 3	Skolun 4
<p>Látið volgt vatn renna í gegnum munnstykkið í 30 sekúndur og síðan í gegnum efsta hluta skammtaúðarans í 30 sekúndur. Skolið samtals í 60 sekúndur.</p> 	<p>Hristið eins mikið vatn af og þið getið.</p>  <p>Þurrkið ekki með handklæði eða pappír.</p>

Skolun 5	Skolun 6
<p>Athugið hvort lyf hefur safnast upp í skammtaúðara eða munnstykki. Ef lyf hefur safnast upp skal endurtaka skrefin Skolun 3 til 5.</p> 	<p>Látið þorna, helst yfir nótt. Ekki setja ílátið aftur í skammtaúðarann ef hann er enn blautur.</p> 

Skolun 7	Skolun 8
<p>Setjið hlífðarhettuna fyrir munnstykkið fyrst á þegar skammtaúðarinn er orðinn þurr og setjið síðan ílátið varlega ofan í skammtaúðarann.</p> 	<p>Endurvirkið innöndunartækið með því að úða 2 úðaskömmtum, hristið fyrir hvern úðaskammt.</p> <div data-bbox="943 1529 1257 1709" style="background-color: #f4a460; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p>2 sinnum samtals Hristið og úðið til að virkja</p> </div>