

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver avgitte dose (dosen som forlater munnstykket) inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*), 9 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) og 160 mikrogram budesonid (*budesonidum*).

Dette tilsvarer en oppmålt dose på 5,3 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9,6 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,7 mikrogram glykopyrronium og 170 mikrogram budesonid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Riltrava Aerosphere er indisert til vedlikeholdsbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som ikke er adekvat behandlet med en kombinasjon av et inhalert kortikosteroid og en langtidsvirkende beta-2-agonist, eller med en kombinasjon av en langtidsvirkende beta-2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist (for effekt på symptomkontroll og forebygging av eksaserbasjoner, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte og maksimale dosen er to inhalasjoner to ganger daglig (to inhalasjoner på morgenen og to inhalasjoner på kvelden).

Dersom en dose glemmes, bør den tas så snart som mulig og neste dose bør tas til vanlig tid. Det skal ikke tas dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dette legemidlet kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det kan også brukes ved anbefalt dose hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt som krever dialyse kun dersom den forventede nytteverdien veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet kan brukes ved anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det kan også brukes ved anbefalt dose hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon kun dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke dette legemidlet hos barn og ungdom (under 18 år) ved indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

Bruksanvisning

For å sikre riktig administrering av legemidlet skal lege eller annet helsepersonell demonstrere for pasienten hvordan man bruker inhalatoren riktig, samt regelmessig sjekke om inhalasjonsteknikken til pasienten er tilfredsstillende. Pasienten skal rådføres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge bruksanvisningen som er gitt i pakningsvedlegget.

Merk: Det er viktig å instruere pasienten til å:

- Ikke bruke inhalatoren dersom tørkemidlet som ligger i folieposen har lekket ut av pakningen. For best resultat bør inhalatoren holde romtemperatur før bruk.
- Klargjøre inhalatoren ved å riste den og frigi fire doser ut i luften før første gangs bruk, eller to doser når inhalatoren ikke har blitt brukt på over syv dager, etter en ukentlig vask eller dersom inhalatoren har blitt mistet i bakken.
- Skylle munnen med vann etter å ha inhalert dosen for å minimere risikoen for oral candidainfeksjon. Skal ikke svelges.

Ved aktivering av Riltrava Aerosphere frigjøres en mengde av suspensjonen fra trykkbeholderen. Når pasienten inhalerer via munnstykket samtidig som en dose frigjøres, følger legemidlet innåndingsluften ned i luftveiene.

Pasienter som har vansker med å koordinere frigjøring av dosen og inhalasjon kan bruke Riltrava Aerosphere med et inhalasjonskammer for å sikre riktig administrering av legemidlet. Riltrava Aerosphere kan brukes sammen med inhalasjonskamre, inkludert Aerochamber Plus Flow-Vu (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke til akutt bruk

Dette legemidlet er ikke indisert til å behandle akutte tilfeller av bronkospasme, dvs. som akuttbehandling.

Paradoksal bronkospasme

Administrering av formoterol/glykopyrronium/budesonid kan forårsake paradoksal bronkospasme med umiddelbar hvesing og kortpustethet etter dosering. Dette kan være livstruende. Hvis paradoksal bronkospasme oppstår skal behandling med dette legemidlet seponeres umiddelbart. Pasienten skal undersøkes og alternativ behandling iverksettes hvis nødvendig.

Forverring av sykdom

Det anbefales ikke å stoppe behandlingen med dette legemidlet brått. Dersom behandlingen ikke har effekt skal pasienten fortsette med behandlingen, men legehjelp må oppsøkes. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatorer antyder at den underliggende tilstanden har blitt forverret og gir grunn for å revurdere behandlingen. Plutselig og progressiv forverring av kols-symptomer er potensielt livstruende, og pasienten skal gjennomgå en medisinsk vurdering umiddelbart.

Kardiovaskulære effekter

Kardiovaskulære effekter som hjertearytmier, f.eks. atrieflimmer og takykardi, kan ses etter bruk av muskarinreseptorantagonister og sympatomimetika, inkludert glykopyrronium og formoterol. Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med klinisk signifikante ukontrollerte og alvorlige kardiovaskulære sykdommer, som ustabil iskemisk hjertesykdom, akutt myokardinfarkt, kardiomyopati, hjertearytmi og alvorlig hjertesvikt.

Forsiktighet skal også utvises ved behandling av pasienter med kjent eller mistenkt forlengelse av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder for menn eller > 470 millisekunder for kvinner) enten medfødt eller induert av legemidler.

Systemiske effekter av kortikosteroider

Systemiske effekter kan forekomme med ethvert inhalert kortikosteroid, særlig ved høye doser forskrevet over lange perioder. Disse effektene har mindre sannsynlighet for å oppstå ved inhalasjonsbehandling enn ved perorale kortikosteroider. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, Cushinglignende trekk, binyresuppresjon, nedsatt bentetthet, katarakt og glaukom. Potensielle effekter på bentetthet bør særlig tas i betraktning hos pasienter på høye doser over lengre perioder som har samtidige risikofaktorer for osteoporose.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved systemisk og topikal bruk av kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal det vurderes å henvise pasienten til øyelege for utredning av mulige årsaker. Dette kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR), som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Bytte fra peroral behandling

Særlig forsiktighet må utvises hos pasienter som går over fra perorale steroider ettersom disse fortsatt kan ha risiko for nedsatt binyrebarkfunksjon en betydelig stund fremover. Pasienter som har hatt behov for behandling med høye doser kortikosteroider, eller behandling over lange perioder med høyeste anbefalte dose av inhalerte kortikosteroider, kan også ha en risiko. Disse pasientene kan vise tegn og symptomer på binyrebarksvikt når de utsettes for alvorlig stress. Tilleggsbehandling med systemiske kortikosteroider skal overveies i perioder med stress eller elektiv kirurgi.

Pneumoni hos pasienter med kols

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krevde sykehusinnleggelse, er sett hos pasienter med kols som får inhalerte kortikosteroider. Det finnes noe data på en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette er ikke vist entydig i alle studiene.

Det er ingen konkluderende kliniske data som viser forskjeller i risiko for pneumoni mellom klassene av kortikosteroider til inhalasjon.

Leger bør vise årvåkenhet for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, ettersom kliniske kjennetegn ved slike infeksjoner kan overlappe med symptomer på kols-eksaserbasjoner.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høyere alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Hypokalemi

Potensielt alvorlig hypokalemi kan være et resultat av behandling med beta-2-agonister. Dette kan potensielt medføre negative kardiovaskulære effekter. Det anbefales å utvise spesielt stor forsiktighet ved alvorlig kols, da denne effekten kan intensiveres av hypoksi. Hypokalemi kan også intensiveres av samtidig behandling med andre legemidler som kan forårsake hypokalemi, for eksempel xantinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5).

Hyperglykemi

Inhalasjon av høye doser beta-2-adrenerge agonister kan forårsake en økning i plasmaglukose. Blodglukose bør derfor monitoreres under behandling i henhold til etablerte retningslinjer hos pasienter med diabetes.

Komorbiditet

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tyreotoksikose.

Antikolinerg aktivitet

På grunn av dets antikolinerge aktivitet, skal dette legemidlet brukes med forsiktighet hos pasienter med symptomatisk prostatahyperplasi, urinretensjon eller trangvinkelglaukom. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på akutt trangvinkelglaukom og skal informeres om å seponere dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart om noen av disse tegnene eller symptomene oppstår.

Samtidig administrering av dette legemidlet med andre antikolinerge legemidler er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom glykopyrronium hovedsakelig skilles ut renalt, bør pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), inkludert de med terminal nyresvikt som krever dialyse, kun behandles med dette legemidlet dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet bør kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen (se pkt. 5.2). Disse pasientene bør overvåkes for potensielle bivirkninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Det har ikke blitt utført kliniske legemiddelinteraksjonsstudier med dette legemidlet. Potensialet for metabolske interaksjoner vurderes imidlertid å være lavt ut ifra *in vitro*-studier (se pkt. 5.2).

Formoterol hemmer ikke CYP450-enzymet ved terapeutiske relevante konsentrasjoner (se pkt. 5.2). Budesonid og glykopyrronium verken hemmer eller induserer CYP450-enzymet ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Metabolismen av budesonid er primært mediert via CYP3A4 (se pkt. 5.2). Samtidig behandling med sterke CYP3A-hemmere, f.eks. itrakonazol, ketokonazol, hiv-proteasehemmere og legemidler som

inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Samtidig bruk bør derfor unngås, med mindre nytten veier opp for den økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Dette har liten klinisk relevans ved kortvarig behandling (1-2 uker).

Begrenset data om denne interaksjonen for høydose inhalert budesonid indikerer at markerte økninger i plasmanivåer (i gjennomsnitt firedoblet) kan oppstå dersom itrakonazol, 200 mg én gang daglig, blir administrert sammen med inhalert budesonid (enkeldose på 1000 mikrogram).

Ettersom glykopyrronium hovedsakelig elimineres via nyrene, kan legemiddelinteraksjoner potensielt forekomme med legemidler som påvirker nyrenes utskillelsesmekanismer. Glykopyrronium er et substrat *in vitro* for de renale transportproteinene OCT2 og MATE1/2K. Effekten av cimetidin, en probe-hemmer av OCT2 og MATE1, på fordelingen av inhalert glykopyrronium viste en begrenset økning av total systemisk eksponering (AUC_{0-t}) på 22 % og en liten nedgang i renal clearance på 23 % på grunn av samtidig administrering av cimetidin.

Farmakodynamiske interaksjoner

Andre muskarinantagonister og sympatomimetika

Samtidig administrering av dette legemidlet og andre legemidler som inneholder antikolinerge og/eller langtidsvirkende beta-2-adrenerge agonister har ikke blitt undersøkt og er ikke anbefalt ettersom de kan potensere kjente bivirkninger forbundet med inhalerte muskarinantagonister eller beta-2-adrenerge agonister (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9).

Samtidig bruk av andre betaadrenerge legemidler kan ha potensielt additive effekter. Forsiktighet er derfor påkrevd når andre betaadrenerge legemidler foreskrives samtidig med formoterol.

Legemiddelindusert hypokalemi

Mulig initial hypokalemi kan potenseres ved samtidig-administrerte legemidler, inkludert xantinderivater, steroider og ikke-kaliumsparende diuretika (se pkt. 4.4). Hypokalemi kan øke tendensen til arytmier hos pasienter som behandles med digitalisglykosider.

Adrenerge betablokkere

Adrenerge betablokkere (inkludert øyedråper) kan svekke eller hemme effekten av formoterol. Samtidig bruk av adrenerge betablokkere bør unngås med mindre den forventede nytteverdien overgår den potensielle risikoen. Dersom adrenerge betablokkere er nødvendig er kardioselektive adrenerge betablokkere å foretrekke.

Andre farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoksidase-hemmere, trisykliske antidepressiva og fenotiaziner kan forlenge QT-intervallet og øke risikoen for ventrikkelarytmier. I tillegg kan levodopa, levotyrosin, oksytocin og alkohol redusere hjertets toleranse overfor beta-2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoksidase-hemmere, inkludert legemidler med lignende egenskaper, f.eks. furazolidon og prokarbazin, kan framskynde hypertensive reaksjoner.

Det er en økt risiko for arytmier hos pasienter som får samtidig behandling med anestetika med halogenerte hydrokarboner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrenset data fra bruk av budesonid, glykopyrronium og formoterol hos gravide kvinner.

Data på bruk av inhalert budesonid hos mer enn 2500 eksponerte gravide kvinner indikerte ingen økt teratogen risiko forbundet med budesonid. Enkeltdosestudier hos mennesker har funnet at svært små mengder glykopyrrolonium passerer placenta.

Det er ingen erfaring med eller bevis på sikkerhetsproblemer ved bruk av drivgassen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amming hos mennesker. Studier på effekten av HFA134a på reproduksjonsfunksjonen og embryoføtal utvikling hos dyr, avdekket imidlertid ingen klinisk relevante bivirkninger.

Ingen reproduksjonstoksikologiske studier med dyr har blitt utført med dette legemidlet. Det er vist at budesonid inducerer embryoføtal toksisitet hos rotter og kaniner, en klasseeffekt for glukokortikoider. Ved svært høye doser/systemiske eksponeringsnivåer, forårsaket formoterol implantasjonstap samt redusert fødselsvekt og overlevelse i tidlig postnatalt stadium. Glykopyrrolonium hadde derimot ingen signifikant effekt på reproduksjon (se pkt. 5.3).

Administrering av dette legemidlet til gravide kvinner skal kun vurderes dersom den forventede nytten for moren veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

En klinisk farmakologisk studie har vist at inhalert budesonid skilles ut i morsmelk hos mennesker. Budesonid ble imidlertid ikke påvist i blodprøver tatt av diende spedbarn. Basert på farmakokinetiske parametere er det estimert at plasmakonsentrasjonen hos barnet er mindre enn 0,17 % av plasmakonsentrasjonen hos moren. Av den grunn er det ikke forventet noen effekt av budesonid hos diende spedbarn der moren får terapeutiske doser av dette legemidlet. Det er ikke kjent om glykopyrrolonium eller formoterol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er rapportert om data som viser at glykopyrrolonium og formoterol skilles ut i melk hos rotter.

Administrering av dette legemidlet til ammende kvinner skal kun overveies dersom den forventede nytten for moren overgår mulig risiko for barnet.

Fertilitet

Studier med rotter har vist bivirkninger på fertilitet kun ved dosenivåer som er høyere enn den maksimale eksponeringen hos mennesker for formoterol (se pkt. 5.3). Budesonid og glykopyrrolonium hver for seg forårsaket ingen bivirkninger på fertilitet hos rotter. Det er lite sannsynlig at dette legemidlet administrert ved anbefalt dose vil påvirke fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Riltrava Aerosphere har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid en mindre vanlig bivirkning som det bør tas hensyn til når man kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen karakteriseres av klasseeffekter av kortikosteroider, antikolinergika og beta-2-adrenergika forbundet med enkeltkomponentene i kombinasjonen. De vanligste rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk dette legemidlet var pneumoni (4,6 %), hodepine (2,7 %) og urinveisinfeksjon (2,7 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningstabellen er basert på erfaring med dette legemidlet i kliniske studier og erfaring med enkeltkomponentene.

Bivirkningsfrekvensen er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger etter frekvens og organklassesystem

Organklassesystem	Foretrukket term	Frekvens
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Oral candidainfeksjon Pneumoni	Vanlige
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Angioødem	Ikke kjent
<i>Endokrine sykdommer</i>	Tegn eller symptomer på systemiske glukokortikoideffekter, f.eks. nedsatt binyrebarkfunksjon	Svært sjeldne
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Hyperglykemi	Vanlige
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Angst Insomni	Vanlige
	Depresjon Agitasjon Rastløshet Nervøsitet	Mindre vanlige
	Unormal atferd	Svært sjeldne
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Vanlige
	Svimmelhet Tremor	Mindre vanlige
<i>Øyesykdommer</i>	Tåkesyn (se pkt. 4.4) Katarakt Glaukom	Ikke kjent
<i>Hjertesykdommer</i>	Palpitasjoner	Vanlige
	Angina pectoris Takykardi Hjertearytmier (atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Dysfoni Hoste	Vanlige
	Irritasjon i svelget Bronkospasme	Mindre vanlige
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme	Vanlige
	Munntørhet	Mindre vanlige
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Blåmerker	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Muskelspasmer	Vanlige
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Urinretensjon	Mindre vanlige
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Brystmerter	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pneumoni

KRONOS var en 24 uker lang studie med totalt 1896 pasienter med moderat til svært alvorlig kols (gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV₁ ved screening var 50 % av forventet, standardavvik [SD] 14 %) der 26 % hadde hatt en kols-eksaserbasjon i året før studiestart. Forekomsten av bekreftede hendelser med pneumoni rapportert i opptil 24 uker var 1,9 % (12 pasienter) for Riltrava Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 pasienter) for formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram (n = 625), 1,9 % (6 pasienter) for formoterolfumaratdihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram (n = 314) og 1,3 % (4 pasienter) for åpen formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogram (n = 318). Det var ingen fatale tilfeller med pneumoni i KRONOS-studien med Riltrava Aerosphere.

ETHOS var en 52 uker lang studie med totalt 8529 pasienter (i sikkerhetspopulasjonen) med moderat til svært alvorlig kols og en historie med moderat eller alvorlig eksaserbasjon i løpet av de 12 tidligere månedene (gjennomsnittlig post-bronkodilator FEV₁ ved screening var 43 % av forventet, SD 10 %). Forekomsten av bekreftede hendelser med pneumoni var 4,2 % (90 pasienter) for Riltrava Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 pasienter) for formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium/budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogram (n = 2124), 2,3 % (48 pasienter) for FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram (n = 2125) og 4,5 % (96 pasienter) for FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram (n = 2136). I ETHOS var det 5 fatale tilfeller av pneumoni i løpet av studiens behandlingsfase (2 med FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, 3 med FOR/GLY MDI og ingen med Riltrava Aerosphere).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

En overdose kan føre til overdrevne antikolinerge og/eller beta-2-adrenerge tegn og symptomer; hvorav de hyppigste inkluderer tåkesyn, munntørrehet, kvalme, muskelspasmer, tremor, hodepine, palpitasjoner og systolisk hypertensjon. Ved kronisk bruk med for høye doser kan det oppstå systemiske glukokortikoideffekter.

Det finnes ingen spesifikk behandling mot en overdosering med dette legemidlet. Dersom overdosering oppstår, bør pasienten få støttende behandling med tilstrekkelig monitorering om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, Adrenergika i kombinasjon med antikolinergika, inkl. trippelkombinasjoner med kortikosteroider, ATC-kode R03A L11

Virkningsmekanisme

Riltrava Aerosphere inneholder budesonid, et glukokortikoid, og to bronkodilatorer: glykopyrronium, en langtidsvirkende muskarinantagonist (antikolinergikum), og formoterol, en langtidsvirkende beta-2-adrenerg agonist.

Budesonid er et glukokortikoid som ved inhalasjon har en raskt innsettende (innen timer) og doseavhengig antiinflammatorisk effekt på luftveiene.

Glykopyrronium er en langtidsvirkende muskarinantagonist, som også kalles et antikolinergikum. Hovedmålene for antikolinergika er muskarinreseptorene som er lokalisert i luftveiene. Den farmakologiske effekten i luftveiene vises gjennom å hemme M3-reseptoren i glatt muskulatur, noe som fører til bronkodilatasjon. Antagonisme er kompetitivt og reversibelt. Forhindring av metylkolin- og acetylkolin-indusert bronkokonstriksjon var doseavhengig og varte over 12 timer.

Formoterol er en selektiv beta-2-adrenerg agonist som ved inhalasjon fører til en raskt innsettende og langvarig relaxerende effekt på glatt muskulatur i bronkiene hos pasienter med reversibel obstruksjon av luftveiene. Den bronkodilaterende effekten er doseavhengig og effekten inntreffer innen 1-3 minutter etter inhalasjon. Varigheten av effekt er minst 12 timer etter en enkelt dose.

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Riltrava Aerosphere ble evaluert hos pasienter med moderat til svært alvorlig kols i to randomiserte parallellgruppestudier, ETHOS og KRONOS. Begge var multisenter dobbel-blindede studier. Pasientene var symptomatiske med en kols evalueringstest score (COPD Assessment Test (CAT)) ≥ 10 mens de fikk to eller flere daglige vedlikeholdsbehandlinger i minst 6 uker før screening.

ETHOS var en 52 uker lang studie (N = 8588, randomisert, 60 % menn, gjennomsnittsalder på 65) som sammenlignet to inhalasjoner to ganger daglig med Riltrava Aerosphere, formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram og formoterolfumaratdihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram. Pasientene hadde moderat til svært alvorlig kols (post-bronkodilator FEV₁ ≥ 25 % til < 65 % av forventet FEV₁) og var påkrevd å ha en historie med én eller flere moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner i året før screening. Andelen pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols var henholdsvis 29 %, 61 % og 11 %. Gjennomsnittlig baseline FEV₁ på tvers av gruppene var 1021-1066 ml og under screening var gjennomsnittlig prosentvis forventet post-bronkodilator FEV₁ på 43 % og gjennomsnittlig CAT-score var 19,6. Det primære endepunktet i ETHOS-studien var forekomsten av moderat eller alvorlig kols-eksaserbasjoner under behandling med Riltrava Aerosphere sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI.

KRONOS var en 24 uker lang studie (N = 1902, randomisert, 71 % menn, gjennomsnittsalder på 65) som sammenlignet to inhalasjoner to ganger daglig av Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram og åpen aktiv komparator formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogram. Pasientene hadde moderat til svært alvorlig kols (post-bronkodilator FEV₁ ≥ 25 % til < 80 % av forventet). Andelen pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols var henholdsvis 49 %, 43 % og 8 %. Gjennomsnittlig baseline FEV₁ på tvers av gruppene var 1050-1193 ml, og under screening var gjennomsnittlig prosentvis forventet post-bronkodilator FEV₁ 50 %. Over 26 % av pasientene hadde en historie med én eller flere moderate eller alvorlige kols-eksaserbasjoner det siste året og gjennomsnittlig CAT-score var 18,3. En undergruppe av pasientene gikk videre til en 28 ukers forlengelsesfase i opptil 52 uker med behandling. Det primære endepunktet i KRONOS-studien var FEV₁ arealet under kurven fra 0-4 timer (FEV₁ AUC₀₋₄) under behandling over 24 uker for Riltrava Aerosphere sammenlignet med FOR/BUD MDI og endringen fra baseline under behandling i morgen pre-dose trough FEV₁ over 24 uker for Riltrava Aerosphere sammenlignet med FOR/GLY MDI.

De vanligste behandlingene for kols som ble rapportert ved studiestart i studiene ETHOS og KRONOS, var ICS+LABA+LAMA (henholdsvis 39 %, 27 %) ICS+LABA (henholdsvis 31 %, 38 %) og LAMA+LABA (henholdsvis 14 %, 20 %).

Effekt på eksaserbasjoner

Moderate eller alvorlige eksaserbasjoner:

I den 52 uker lange ETHOS-studien reduserte Riltrava Aerosphere signifikant den årlige raten av moderate/alvorlige eksaserbasjoner under behandling med 24 % (95 % KI: 17, 31, $p < 0,0001$) sammenlignet med FOR/GLY MDI (rate: 1,08 vs. 1,42 hendelser per pasientår) og med 13 % (95 % KI: 5, 21, $p = 0,0027$) sammenlignet med FOR/BUD MDI (rate: 1,08 vs. 1,24 hendelser per pasientår).

De observerte fordelene på den årlige raten av moderate/alvorlige kols-eksaserbasjoner over 24 uker i KRONOS, samsvarte generelt med de observert i ETHOS. Forbedringer sammenlignet med FOR/GLY MDI var statistisk signifikant, men forbedringer sammenlignet med FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH nådde ikke statistisk signifikans.

Alvorlige eksaserbasjoner (som resulterte i sykehusinnleggelse eller død):

I ETHOS reduserte Riltrava Aerosphere numerisk den årlige raten av alvorlige eksaserbasjoner under behandling med 16 % (95 % KI: -3, 31, $p = 0,0944$) sammenlignet med FOR/GLY MDI (rate: 0,13 vs. 0,15 hendelser per pasientår) og reduserte signifikant den årlige raten av alvorlige eksaserbasjoner under behandling med 20 % (95 % KI: 3, 34, $p = 0,0221$) sammenlignet med FOR/BUD MDI (rate: 0,13 vs. 0,16 hendelser per pasientår).

I begge studiene ble det sett forbedring av eksaserbasjoner hos pasienter med moderat, alvorlig og svært alvorlig kols.

Effekt på lungefunksjon

I ETHOS- og KRONOS forbedret Riltrava Aerosphere lungefunksjonen (FEV_1) under behandling sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI (se tabell 2 for ETHOS og tabell 3 for KRONOS). Det var en vedvarende effekt i løpet av den 24 ukers behandlingsperioden i begge studiene, og over 52 uker i ETHOS.

Tabell 2: Analyse av lungefunksjon – ETHOS (spirometrisk understudie)

	Riltrava Aerosphere (N = 747)	FOR/GLY MDI (N = 779)	FOR/BUD MDI (N = 755)	Behandlingsforskjell 95 % KI	
				Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Trough av FEV_1 (ml) over 24 uker, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (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 over 24 uker, LS gjennomsnittlig endring fra baseline (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-verdi ikke justert for multiplisitet i hierarkisk uttestingsplan.

LS = minste kvadrat, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall i Intent to Treat-populasjonen

Tabell 3: Analyse av lungefunksjon - KRONOS

	Riltrava Aero- sphere (N = 639)	FOR/ GLY MDI (N = 625)	FOR/ BUD MDI (N = 314)	FOR/ BUD TBH (N = 318)	Behandlingsforskjell 95 % KI		
					Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Trough av FEV ₁ (ml) over 24 uker, LS gjennom- snittlig endring fra baseline (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 over 24 uker, LS gjennom- snittlig endring fra baseline (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-verdi ikke justert for multiplisitet i hierarkisk uttestingsplan.

LS = minste kvadrat, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall i Intent to Treat-populasjonen

Symptomlindring

I ETHOS var baseline gjennomsnittlig dyspné score rangert fra 5,8-5,9 over behandlingsgruppene. Riltrava Aerosphere forbedret kortpustethet signifikant (målt etter Transition Dyspnoea Index (TDI) fokalscore over 24 uker) sammenlignet med FOR/GLY MDI (0,40 enheter, 95 % KI: 0,24, 0,55, p < 0,0001) og sammenlignet med FOR/BUD MDI (0,31 enheter, 95 % KI: 0,15, 0,46, p < 0,0001). Forbedringene ble opprettholdt over 52 uker. I KRONOS var baseline gjennomsnittlig dyspné score rangert fra 6,3-6,5 over behandlingsgruppene. Riltrava Aerosphere forbedret kortpustethet signifikant over 24 uker sammenlignet med FOR/BUD TBH (0,46 enheter, 95 % KI: 0,16, 0,77, p = 0,0031). Forbedringene sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI nådde ikke statistisk signifikans.

Helserelatert livskvalitet

I ETHOS forbedret Riltrava Aerosphere sykdomsspesifikk helsestatus signifikant (målt etter St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score) over 24 uker sammenlignet med FOR/GLY MDI (forbedring -1,62, 95 % KI: -2,27, -0,97, p < 0,0001) og sammenlignet med FOR/BUD MDI (forbedring -1,38, 95 % KI: -2,02, -0,73, p < 0,0001). Forbedringene ble opprettholdt over 52 uker. Forbedringene sammenlignet med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH nådde ikke statistisk signifikans i KRONOS.

Bruk av akuttmedisin

I ETHOS reduserte Riltrava Aerosphere bruken av akuttmedisin under behandling signifikant over 24 uker sammenlignet med FOR/GLY MDI (behandlingsforskjell -0,51 inhalasjoner/dag; 95 % KI: -0,68, -0,34, p < 0,0001) og FOR/BUD MDI (behandlingsforskjell -0,37 inhalasjoner/dag; 95 % KI: -0,54, -0,20, p < 0,0001). Reduksjonene ble opprettholdt over 52 uker. Endringene sammenlignet med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH var ikke statistisk signifikante i KRONOS.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Riltrava Aerosphere i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kols (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter inhalering av kombinasjonen formoterol, glykopyrronium og budesonid var farmakokinetikken til hver av komponentene tilsvarende det som ble observert når hvert av virkestoffene ble administrert separat.

Effekt av inhalasjonskammer

Bruk av dette legemidlet med inhalasjonskammeret Aerochamber Plus Flow-Vu hos friske frivillige økte den totale systemiske eksponeringen ((som målt ved AUC_{0-t}) for budesonid og glykopyrronium med henholdsvis 33 % og 55 % mens eksponeringen for formoterol var uforandret. Hos pasienter med god inhalasjonsteknikk økte ikke den systemiske eksponeringen ved bruk av et inhalasjonskammer.

Absorpsjon

Budesonid

Etter inhalert administrering av dette legemidlet hos pasienter med kols oppnås C_{maks} for budesonid innen 20 til 40 minutter. Steady state oppnås etter omtrent 1 dag ved gjentatt dosering av dette legemidlet og graden av eksponering er omtrent 1,3 ganger høyere enn etter første dose.

Glykopyrronium

Etter inhalert administrering av dette legemidlet hos pasienter med kols oppnås C_{maks} for glykopyrronium etter 6 minutter. Steady state oppnås etter omtrent 3 dager med gjentatt dosering av dette legemidlet og graden av eksponering er omtrent 1,8 ganger høyere enn etter første dose

Formoterol

Etter inhalert administrering av dette legemidlet hos pasienter med kols oppnås C_{maks} for formoterol innen 40 til 60 minutter. Steady state oppnås etter omtrent 2 dager med gjentatt dosering av dette legemidlet og graden av eksponering er omtrent 1,4 ganger høyere enn etter første dose

Distribusjon

Budesonid

Det estimerte distribusjonsvolumet for budesonid ved steady state er 1200 l, i henhold til populasjonsfarmakokinetisk analyse. Plasmaproteinbinding er omtrent 90 % for budesonid.

Glykopyrronium

Det estimerte distribusjonsvolumet for glykopyrronium ved steady state er 5500 l, i henhold til populasjonsfarmakokinetisk analyse. I konsentrasjonsområdet 2-500 nmol/l varierte plasmaproteinbindingen til glykopyrronium fra 43 % til 54 %.

Formoterol

Det estimerte distribusjonsvolumet for formoterol ved steady state er 2400 l, i henhold til populasjonsfarmakokinetisk analyse. I konsentrasjonsområdet 10-500 nmol/l varierte plasmaproteinbindingen til formoterol fra 46 % til 58 %.

Biotransformasjon

Budesonid

Budesonid blir metabolisert i høy grad (omtrent 90 %) ved førstepassasjemetabolisme via leveren til metabolitter med lav glukokortikoidaktivitet. Glukokortikoidaktiviteten til hovedmetabolittene 6-betahydroksybudesonid og 16-alfahydroksyprednisolon er under 1 % av aktiviteten til budesonid.

Glykopyrronium

Ut fra litteraturen og en *in vitro* human hepatocytst studie spiller metabolisme en liten rolle i eliminasjonen av glykopyrronium totalt sett. CYP2D6 var enzymet som hovedsakelig var involvert i metabolismen av glykopyrronium.

Formoterol

Metabolismen av formoterol er primært direkte glukuronidering og O-demetylering etterfulgt av konjugering til inaktive metabolitter. Sekundære metabolske veier inkluderer deformylering og sulfatkonjugering. CYP2D6 og CYP2C er identifisert som hovedsakelig ansvarlig for O-demetylering.

Eliminasjon

Budesonid

Budesonid elimineres via metabolisme som hovedsakelig katalyseres av enzymet CYP3A4. Metabolittene til budesonid skilles ut i urinen i uendret eller i konjugert form. Kun neglisjerbare mengder av uforandret budesonid har blitt påvist i urinen. Den effektive terminale eliminasjonshalveringstiden for budesonid, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 5 timer.

Glykopyrtronium

Etter i.v. administrering av en dose på 0,2 mg radiomerket glykopyrtronium ble 85 % av dosen gjenfunnet i urinen 48 timer etter dosering, og noe av radioaktiviteten ble også gjenfunnet i galle. Den effektive terminale eliminasjonshalveringstiden for glykopyrtronium, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 15 timer.

Formoterol

Utskillelse av formoterol ble undersøkt hos seks friske frivillige etter samtidig administrering av radiomerket formoterol peroralt og intravenøst. I denne studien ble 62 % av radiomerket legemiddel utskilt i urinen, mens 24 % ble utskilt i avføring. Den effektive terminale eliminasjonshalveringstiden for formoterol, beregnet via en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var 10 timer.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, etnisitet og vekt

Dosejusteringer er ikke nødvendig ut fra effekten av alder, kjønn eller vekt på de farmakokinetiske parametrene til budesonid, glykopyrtronium og formoterol. Det var ingen store forskjeller i total systemisk eksponering (AUC) for alle virkestoffene mellom friske japanske, kinesiske og vestlige pasienter. Det er ikke tilstrekkelige farmakokinetiske data tilgjengelig for andre etnisiteter.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen farmakokinetiske studier har blitt utført med dette legemidlet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden både budesonid og formoterol hovedsakelig elimineres via metabolisme i leveren, vil imidlertid en økt eksponering forventes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Glykopyrtronium fjernes hovedsakelig fra systemisk sirkulasjon ved renal utskillelse, og nedsatt leverfunksjon vil dermed ikke forventes å påvirke systemisk eksponering.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier som evaluerer effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til budesonid, glykopyrtronium og formoterol.

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringen av budesonid, glykopyrtronium og formoterol i opptil 24 uker ble evaluert i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) varierte fra 31-192 ml/min som representerer et område fra moderat nedsatt til normal nyrefunksjon. Simuleringer av systemisk eksponering (AUC₀₋₁₂) hos pasienter med kols med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR på 45 ml/min) indikerer omtrent 68 % økning for glykopyrtronium sammenlignet med pasienter med kols med normal nyrefunksjon (eGFR på > 90 ml/min). Nyrefunksjon ble ikke funnet å påvirke eksponeringen for budesonid eller formoterol. Pasienter med kols med både lav kroppsvekt og moderat-alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ha en omtrentlig dobling av systemisk eksponering for glykopyrtronium.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Studier med kombinasjonen budesonid, glykopyrronium og formoterol med hensyn til gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet har ikke blitt utført.

Reproduksjonsstudier med dyr har vist at glukokortikoider som budesonid induserer misdannelser (ganespalte, skjelettmisdannelser). Disse eksperimentelle dyrestudiene er imidlertid ikke relevante for mennesker ved anbefalte doser (se pkt. 4.6). Budesonid viste ikke tumorgent potensiale hos mus. Hos rotter ble det observert en økt forekomst av hepatocellulære svulster, noe som anses som en klasseeffekt hos rotter etter langvarig eksponering for kortikosteroider.

Reproduksjonsstudier i dyr med formoterol har vist noe redusert fertilitet hos hannrotter ved høy systemisk eksponering og implantasjonstap, samt redusert tidlig postnatal overlevelse og fødselsvekt ved betydelig høyere systemiske eksponeringer enn de som oppnås under klinisk bruk. En liten økning i forekomsten av leiomyomer i uterus er sett i rotter og mus behandlet med formoterol. Dette anses som en klasseeffekt i gnagere etter langvarig eksponering for høye doser med beta-2-adrenerge reseptoragonister.

Reproduksjonsstudier i dyr med glykopyrronium har vist redusert fødselsvekt hos rotte og kanin og lav økning av kroppsvekt hos avkom av rotter før avvenning ble sett ved atskillig høyere systemiske eksponeringer enn de som ble oppnådd under klinisk bruk. Det ble ikke sett tegn på karsinogenitet hos rotter og mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Norfluran
1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin
Kalsiumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C. Trykkbeholderen skal ikke punkteres. Oppbevares på et tørt sted.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Riltrava Aerosphere er en inhalator med oppmålt dose i en trykkbeholder, som består av en aluminiumsbeholder, en gul plasthylse, et hvitt munnstykke med en tilhørende grå beskyttelseshette,

og en doseindikator. Hver inhalator er individuelt pakket i en foliebelagt pose som inneholder tørkemiddel og er pakket i en eske.

Pakningsstørrelse på 1 beholder med 120 doser.
Multipakning på 360 (3 beholdere med 120) doser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
Trykkbeholderen skal ikke ødelegges, stikkes hull på eller brennes, selv når den tilsynelatende er tom.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1604/001 120 doser
EU/1/21/1604/002 360 doser (3 pakninger med 120)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE – ÉN ENKELT INHALATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.
120 doser (1 inhalator)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk til inhalasjon
Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.
Trykkbeholderen skal ikke punkteres.

Oppbevares på et tørt sted.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1604/001 120 doser

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

riltrava aerosphere

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Multipakning: 360 doser (3 esker med 120 doser)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.

Trykkbeholderen skal ikke punkteres.

Oppbevares på et tørt sted.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1604/002 360 doser (3 esker med 120 doser)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

riltrava aerosphere

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver avgitte dose inneholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon.

120 doser (1 inhalator). Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Ristes godt før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Bruk til inhalasjon

Åpnes her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke utsettes for temperaturer over 50 °C.

Trykkbeholderen skal ikke punkteres.

Oppbevares på et tørt sted.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1604/002 360 doser (3 esker med 120 doser)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

riltrava aerosphere

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
FOLIEPOSE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP
Skal brukes innen 3 måneder etter åpning av posen.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Bruk til inhalasjon
Les pakningsvedlegget før bruk.
Ristes godt før bruk.
Ikke svelg tørkemidlet.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ INHALATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalasjonsaerosol, suspensjon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Bruk til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. PRODUKSJONSNUMMER

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 doser

6. ANNET

AstraZeneca

Åpnet:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ TRYKKBEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalasjonsaerosol, suspensjon
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Bruk til inhalasjon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

120 doser

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Riltrava Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram inhalasjonsaerosol, suspensjon

formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium/budesonid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Riltrava Aerosphere er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Riltrava Aerosphere
3. Hvordan du bruker Riltrava Aerosphere
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Riltrava Aerosphere
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning

1. Hva Riltrava Aerosphere er og hva det brukes mot

Riltrava Aerosphere inneholder tre virkestoffer kalt formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium og budesonid.

- Formoterolfumaratdihydrat og glykopyrronium tilhører en gruppe legemidler som kalles «bronkodilatorer». Disse virker på forskjellig måte for å hindre at musklene rundt luftveiene trekker seg sammen, noe som gjør det lettere for luft å passere inn og ut av lungene.
- Budesonid tilhører en gruppe legemidler som kalles «kortikosteroider». Disse virker ved at de reduserer betennelse i lungene dine.

Riltrava Aerosphere er en inhalator som brukes hos voksne med en lungesykdom som kalles kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), en kronisk sykdom i luftveiene i lungene.

Riltrava Aerosphere brukes for å gjøre det lettere å puste og forbedre symptomer på kols som kortpustethet, hvesing og hoste. Riltrava Aerosphere kan også forebygge forverring (eksaserbasjoner) av kols.

Riltrava Aerosphere tilfører virkestoffene inn i lungene dine når du puster inn. Dersom du bruker dette legemidlet jevnlig to ganger daglig, vil det hjelpe med å redusere effekten kols har på hverdagen din.

2. Hva du må vite før du bruker Riltrava Aerosphere

Bruk ikke Riltrava Aerosphere

- dersom du er allergisk overfor formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium, budesonid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Riltrava Aerosphere brukes som langvarig vedlikeholdsbehandling ved kols. **Ikke bruk det til å behandle plutselige anfall med kortpustethet eller hvesende pust.**

Umiddelbare pustevansker

Dersom du får tetthet i brystet, hoste, hvesing eller kortpustethet umiddelbart etter å ha brukt Riltrava Aerosphere skal du **slutte å bruke det og kontakte lege umiddelbart** (se "Alvorlige bivirkninger" øverst i avsnitt 4 for mer informasjon).

Dersom kortpustetheten, tettheten i brystet, hvesingen eller hosten forverres når du bruker Riltrava Aerosphere, skal du likevel fortsette å bruke Riltrava Aerosphere, men kontakt lege så snart som mulig, siden du kan ha behov for tilleggsbehandling.

Snakk med lege før du bruker Riltrava Aerosphere dersom:

- du har høyt blodtrykk eller hjerteproblemer
- du har diabetes
- du har en lungeinfeksjon
- du har problemer med skjoldbruskkjertelen
- du har lavt kaliumnivå i blodet ditt
- du har prostataproblemer eller problemer med å urinere
- du har et spesielt øyeproblem som kalles trangvinkelglaukom (grønn stær)
- du har nyre- eller leverproblemer.

Snakk med lege dersom du tror at noen av disse gjelder deg.

Barn og ungdom

Riltrava Aerosphere har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Riltrava Aerosphere

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og naturligemidler. Det skyldes at Riltrava Aerosphere kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker. Enkelte legemidler kan også påvirke hvordan Riltrava Aerosphere virker, eller øke sannsynligheten for at du får bivirkninger.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker noe av følgende:

- legemidler kalt betablokkere (som atenolol eller propranolol) som brukes mot høyt blodtrykk eller hjerteproblemer eller til behandling av glaukom (som timolol)
- legemidler som brukes mot soppinfeksjoner – som ketokonazol eller itrakonazol
- legemidler som brukes mot hiv-infeksjon – som ritonavir eller kobicistat
- legemidler som reduserer mengden kalium i blodet ditt, som:
 - kortikosteroider som du tar via munnen (slik som prednisolon),
 - diuretika – legemidler som øker urinproduksjonen (som furosemid eller hydroklortiazid) som kan brukes for behandling mot høyt blodtrykk.
 - enkelte legemidler som brukes til behandling av pustevansker (som teofyllin) kalt metylxantiner.
- ethvert legemiddel som virker på samme måte som Riltrava Aerosphere, som tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium eller salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol eller indakaterol. Bruk ikke Riltrava Aerosphere dersom du allerede bruker disse legemidlene.
- legemidler som brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser, som amiodaron.
- legemidler som kan forårsake en type endring i elektrisk aktivitet i hjertet (kalt QT-intervall), slik som legemidler mot:
 - depresjon (som monoaminoksidasehemmere eller trisykliske antidepressiva),
 - bakteriell infeksjon (som erytromycin, klaritromycin eller telitromycin),
 - allergiske reaksjoner (antihistaminer).

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, eller du er usikker, snakk med legen din eller apoteket før du bruker Riltrava Aerosphere.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Riltrava Aerosphere dersom du er gravid, med mindre legen har sagt at du kan gjøre det.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ammer, med mindre legen har sagt at du kan gjøre det.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke din evne eller å kjøre eller bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid en mindre vanlig bivirkning som bør tas med i betraktning ved kjøring eller bruk av maskiner.

3. Hvordan du bruker Riltrava Aerosphere

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal bruke

Den anbefalte dosen er to inhalasjoner to ganger daglig - to inhalasjoner på morgenen og to inhalasjoner på kvelden.

Det er viktig å bruke Riltrava Aerosphere hver dag, selv om du ikke har symptomer på kols på det tidspunktet.

Husk: Skyll alltid munnen din med vann etter bruk av Riltrava Aerosphere. Dette er for å fjerne rester av legemiddel som er igjen i munnen. Spytt ut vannet - ikke svelg det.

Hvordan det brukes

Riltrava Aerosphere brukes til inhalasjon.

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget. Hvis du er usikker på hvordan du bruker Riltrava Aerosphere, snakk med lege eller apotek.

Bruk av Riltrava Aerosphere med et inhalasjonskammer

Det kan hende du synes det er vanskelig å puste inn og trykke på inhalatoren samtidig. Hvis dette er tilfelle, snakk med lege eller apotek. Det kan hjelpe å bruke et inhalasjonskammer sammen med inhalatoren.

Dersom du tar for mye av Riltrava Aerosphere

Dersom du har brukt mer Riltrava Aerosphere enn du burde, snakk med lege eller apotek umiddelbart. Du kan få behov for medisinsk hjelp. Du kan merke at hjertet ditt slår raskere enn vanlig, du føler deg skjelven, du har synsforstyrrelser, tørr munn, hodepine eller føler deg syk (kvalm).

Dersom du har glemt å ta Riltrava Aerosphere

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Ta den så snart du kommer på det.

Hvis det imidlertid nesten er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen. Ta ikke mer enn to inhalasjoner to ganger daglig på samme dag.

Dersom du avbryter behandling med Riltrava Aerosphere

Dette legemidlet er ment for langvarig bruk. Bruk dette legemidlet så lenge legen ber deg om det. Det vil kun ha effekt så lenge du bruker det.

Du skal ikke stoppe med mindre lege råder deg til det – selv om du føler deg bedre – ettersom symptomene dine kan bli forverret. Hvis du vil stoppe behandlingen må du snakke med lege først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

Umiddelbare pustevansker:

- Dersom du får pustevansker, slik som tetthet i brystet, hosting, hvesing eller kortpustethet umiddelbart etter at du har brukt Riltrava Aerosphere, **slutt å bruke dette legemidlet og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart.**

Allergiske reaksjoner:

- hevelser i ansiktet, særlig rundt munnen (hevelser i tungen eller halsen kan gjøre det vanskelig å svelge)
- utslett eller elveblest sammen med pustevansker
- plutselig ørhet

Disse symptomene kan være tegn på en allergisk reaksjon som kan bli alvorlig. Du må stoppe å bruke dette legemidlet og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av de alvorlige bivirkningene ovenfor.

Andre bivirkninger

Fortell lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- trøske i munnen (en soppinfeksjon). Skylling av munnen med vann umiddelbart etter bruk av Riltrava Aerosphere kan hjelpe til med å forhindre dette.
- angstfølelse
- søvnvansker
- kvalme
- hodepine
- hoste eller hes stemme
- muskelkramper
- hjertebank (palpitasjoner)
- høyt blodsukker (vises ved testing av blodsukkeret)
- smertefull og hyppigere urinering (kan være et tegn på urinveisinfeksjon)
- lungebetennelse (pneumoni)

Fortell legen hvis du har hatt noe av følgende mens du bruker Riltrava Aerosphere, da de kan være symptomer på en lungebetennelse:

- feber eller frysninger
- økt slimproduksjon, endret farge på slimet
- økt hoste eller økte pustevansker

Mindre vanlige: (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- risting, skjelving eller svimmelhet
- tørr munn eller lett irritert hals
- blåmerker i huden
- rastløshet, nervøsitet eller anspenthet
- depresjon
- rask hjerterytme eller uregelmessig hjerterytme
- brystmerter eller tetthet i brystet (angina pectoris)

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- endret atferd
- påvirkning av binyrene

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- tåkesyn
- sløring av linsen på øyet (tegn på stær)
- økt trykk i øyet (glaukom)
- hevelser i ansiktet, særlig rundt munnen (hevelser i tungen eller halsen kan gjøre det vanskelig å svelge)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Riltrava Aerosphere

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Riltrava Aerosphere etter utløpsdatoen som er angitt på esken, posen og trykkbeholderen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Etter åpning av posen må inhalatoren brukes innen 3 måneder.

Oppbevar inhalatoren i den forseglede posen – fjern inhalatoren fra den forseglede posen kun umiddelbart før første gangs bruk. Skriv datoen når posen blir åpnet på det angitte feltet på inhalatoretiketten.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares på et tørt sted.

For best resultat bør inhalatoren holde romtemperatur før bruk.

Beholderen skal ikke skades, punkteres eller brennes, selv når den virker tom. Skal ikke brukes eller oppbevares nær varmekilder eller åpne flammer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Riltrava Aerosphere

Virkestoffer er formoterolfumaratdihydrat, glykopyrronium og budesonid.

Hver enkelt inhalasjon gir en avgitt dose (dosen som forlater munnstykket) på 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glykopyrroniumbromid tilsvarende 7,2 mikrogram glykopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

Andre innholdsstoffer er norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin og kalsiumklorid.

Hvordan Riltrava Aerosphere ser ut og innholdet i pakningen

Riltrava Aerosphere er en inhalasjonsaerosol, suspensjon.

Riltrava Aerosphere kommer i en beholder med en doseindikator som er utstyrt med en gul plasthylse og hvitt munnstykke. Munnstykket er dekket av en grå beskyttelseshette som kan fjernes.

Riltrava Aerosphere kommer i en foliepose som inneholder tørkemiddel og er pakket i en eske.

Hver inhalator inneholder 120 doser. Det finnes også multipakninger som inneholder 3 trykkbeholdere med 120 doser i hver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Portugal

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

<----->

Les dette før du begynner å bruke inhalatoren

BRUKSANVISNING

RILTRAVA AEROSPHERE

(formoterolfumaratdihydrat, glykopyrtronium og budesonid)

Inhalasjonsaerosol, suspensjon

Til inhalasjon

Les disse instruksene nøye

Din Riltrava Aerosphere (kalt «inhalator» i dette pakningsvedlegget) kan være forskjellig fra andre inhalatorer du har brukt tidligere.

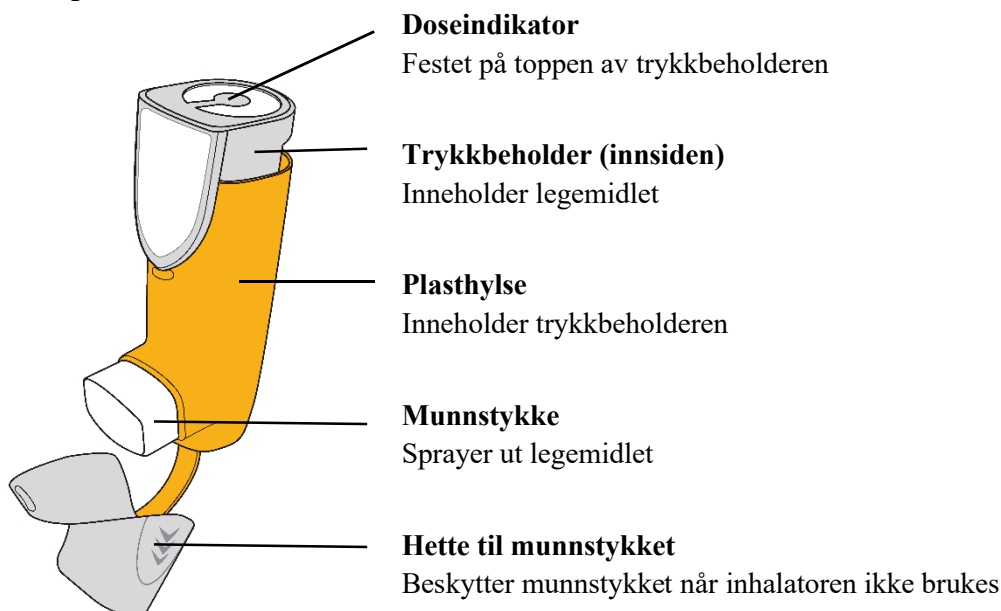
Viktig informasjon

- **Kun til inhalasjon**
- **Klargjør inhalatoren din til førstegangsbruk**
- **Rengjør den gule plathylsen ukentlig**
- **Ta 2 doser av legemidlet om morgenen og 2 doser av legemidlet om kvelden**

Oppbevaring av inhalatoren din

- Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares på et tørt sted
- **Ikke oppbevar inhalatoren der det er fuktig, som på badet**
- Oppbevar inhalatoren og alle andre legemidler utilgjengelig for barn

Delene på inhalatoren din



Lese doseindikatoren

① Doseindikatoren vil telle ned med 1 dose hver gang du sprayer en dose med legemiddel.

Pilen

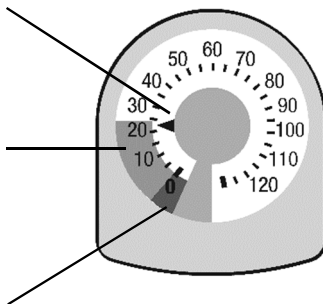
Peker på antall doser som er igjen

Gul sone

Hent ut en ny inhalator når pilen er i den gule sonen

Rød sone

Kast inhalatoren din når pilen peker mot 0 i den røde sonen



① Ikke prøv å ta en dose når pilen på doseindikatoren peker mot 0. Da vil du ikke få en full dose.

Hente ut en ny inhalator

- Hent ut en ny inhalator når pilen på doseindikatoren er i den gule sonen.

Kast av inhalatoren din

Kast inhalatoren din i henhold til lokale retningslinjer når:

- Doseindikatoren viser 0 eller
- Det er **3 måneder** siden inhalatoren din ble tatt ut av folieposen.

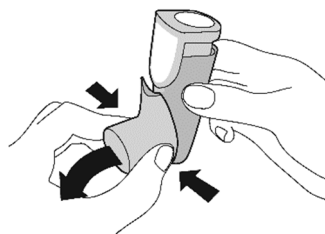
Plasthylsen skal ikke gjenbrukes eller brukes med legemiddelbeholdere fra andre inhalatorer. Ikke stikk hull på eller kast beholderen i en åpen flamme eller en forbrenningsovn.

FØR FØRSTEGANGSBRUK – Klargjør inhalatoren din 4 ganger før førstegangsbruk

- Før du bruker inhalatoren din for første gang må du klargjøre den slik at du får riktig mengde legemiddel når du bruker den.

Klargjøring 1

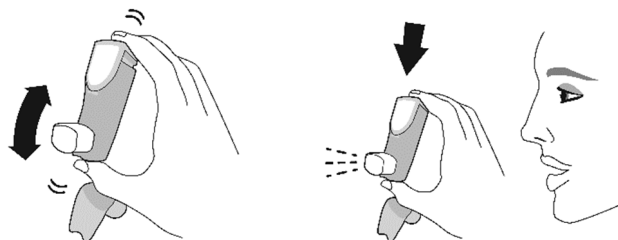
Fjern hetten fra munnstykket.



Klargjøring 2

Rist inhalatoren godt og spray **1 testdose** i luften bort fra deg selv. Gjenta dette med totalt **4 testdoser**, og rist inhalatoren før hver testdose.

Totalt 4 testdoser
Rist og test



① Inhalatoren inneholder ekstra doser til klargjøring. **Ikke hopp over klargjøringen.**

① Gjenta klargjøring av inhalatoren:

- etter rengjøring av plashylsen
- dersom du mister den i bakken
- dersom den ikke er brukt på mer enn 7 dager

For å gjenta klargjøringen, spray **2 testdoser**, og rist før hver testdose.

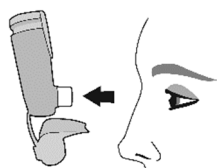
Totalt 2 testdoser
Rist og test

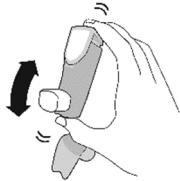

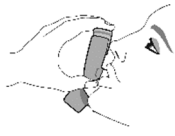
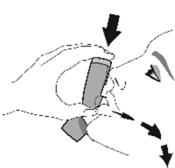

DAGLIG BRUK, morgen og kveld – inhaler legemidlet ditt



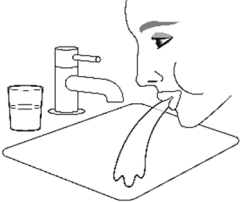
- **Daglig dose: 2 doser om morgenen og 2 doser om kvelden**
- Skyll munnen med vann etter de 2 dosene for å forhindre soppinfeksjon.

Steg 1

Fjern hetten fra munnstykket. **Undersøk munnstykket for å se etter fremmedlegemer og fjern disse før bruk.**

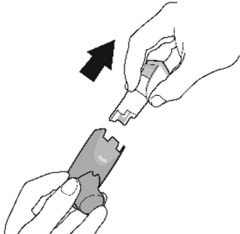
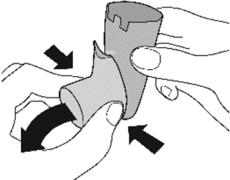


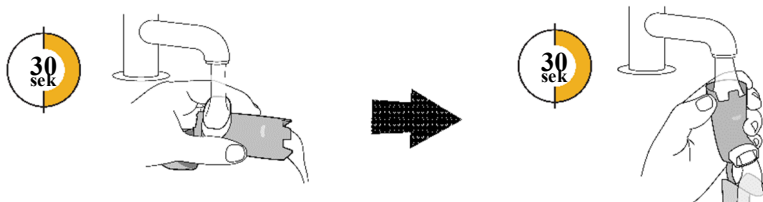

Steg 2				
Rist inhalatoren godt før hver dose	Pust dypt ut	Plasser munnstykket i munnen og lukk leppene rundt munnstykket. Bøy hodet bakover mens du holder tungen under munnstykket.	Begynn å puste inn dypt og sakte mens du sprayer 1 dose . Fortsett å puste inn så dypt du klarer.	Hold pusten så lenge du klarer, opptil 10 sekunder .
				


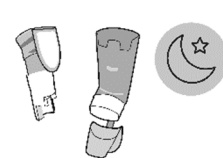
Steg 3	Steg 4	Steg 5
Gjenta Steg 2 for andre dose	Sett beskyttelseshetten på igjen.	Skyll munnen med vann. Spytt vannet ut. Skal ikke svelges.
		

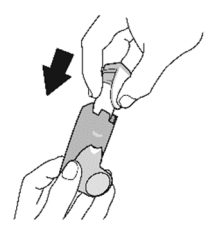
UKENTLIG RENGJØRING – Skyll plasthylsen én gang i uken

- Skyll den gule plasthylsen hver uke slik at det ikke samler seg opp legemiddel som blokkerer sprayen gjennom munnstykket.
- Beholderen skal ikke bli våt.
- Klargjør på nytt etter rengjøring.

Rengjøring 1	Rengjøring 2
Fjern beholderen og legg den til side. Beholderen skal ikke bli våt.	Fjern hetten fra munnstykket.
	

Rengjøring 3	Rengjøring 4
<p>Skyll med varmt vann gjennom munnstykket i 30 sekunder og deretter gjennom toppen av plasthylsen i 30 sekunder. Skyll i til sammen 60 sekunder.</p> 	<p>Rist av så mye vann som du klarer.</p>  <p>Ikke tørk plasthylsen med et håndkle eller papir.</p>

Rengjøring 5	Rengjøring 6
<p>Se inn i plasthylsen og munnstykket etter legemiddel som kan ha samlet seg opp. Hvis det er noe som sitter igjen, gjenta steg Rengjøring 3 til 5.</p> 	<p>Lufttørkes, gjerne over natten. Ikke sett beholderen tilbake i plasthylsen dersom den fortsatt er våt.</p> 

Rengjøring 7	Rengjøring 8
<p>Når plasthylsen er tørr, sett først hetten tilbake på munnstykket, og deretter trykk beholderen forsiktig ned i plasthylsen.</p> 	<p>Klargjør inhalatoren på nytt ved å spraye 2 testdoser. Rist godt før hver testdose.</p> <div data-bbox="981 1523 1228 1657" style="background-color: #FFC000; border-radius: 10px; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Totalt 2 testdoser Rist og test</p> </div>