

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramov/7,2 mikrograma/160 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena sprožitev (dostavljeni odmerek, tj. oddan iz sprožilnika) vsebuje 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata (formoteroli fumaras dihydricus), 7,2 mikrograma glikopironija (glycopyrronium) v obliki 9 mikrogramov glikopironijevega bromida (glycopyrronii bromidum) in 160 mikrogramov budezonida (budesonidum).

To ustreza odmerjenemu odmerku 5,3 mikrograma formoterolijevega fumarata dihidrata, 7,7 mikrograma glikopironija v obliki 9,6 mikrograma glikopironijevega bromida in 170 mikrogramov budezonida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska suspenzija pod tlakom

bela suspenzija

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Riltrava Aerosphere je indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), ki niso ustrezno urejeni s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta2 ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta2 in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev (za vpliv na obvladanje simptomov in preprečevanje poslabšanj glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni in največji odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan (dve inhalaciji zjutraj in dve inhalaciji zvečer).

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti čim prej, naslednji odmerek pa mora vzeti ob običajnem času. V primeru pozabljenega odmerka ne sme uporabiti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljenega.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic je mogoče to zdravilo uporabiti v priporočenem odmerku. V priporočenem odmerku se lahko uporablja tudi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali

končno odpovedjo ledvic, ki zahteva dializno zdravljenje, če pričakovana korist odtehta možno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je mogoče to zdravilo uporabiti v priporočenem odmerku. V priporočenem odmerku se lahko uporablja tudi pri bolnikih s hudo okvaro jeter, če pričakovana korist odtehta možno tveganje (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) za indikacijo KOPB.

#### Način uporabe

za inhaliranje

#### *Navodila za uporabo*

Da bi zagotovili pravilno uporabo tega zdravila, mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati pravilno uporabo inhalatorja ter mora tudi redno preverjati ustreznost bolnikove tehnike inhaliranja. Bolniku je treba naročiti, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva vse smernice za uporabo, ki so v njem navedene.

**Opomba:** Bolniku morate naročiti:

- Naj inhalatorja ne uporabi, če je sušilno sredstvo, ki je v vrečici iz folije, izteklo iz nje. Da mora biti za čim boljši uspeh zdravljenja inhalator pred uporabo na sobni temperaturi.
- Da mora inhalator pred prvo uporabo pripraviti tako, da ga pretrese in ga štirikrat sproži v zrak, preden ga zares uporabi; enak postopek, toda le z dvema sprožitvama v zrak, mora uporabiti, če inhalatorja ni uporabljal več kot sedem dni, pa tudi po vsakotredenskem umivanju, ali če mu inhalator kam pade.
- Da si mora po inhalaciji odmerka usta splakniti z vodo, da bo čim bolj zmanjšal tveganje za orofaringealno kandidozo. Zdravila ne sme zaužiti.

Po sprožitvi inhalatorja Riltrava Aerosphere se iz vsebnika pod tlakom sprosti določena količina suspenzije. Če bolnik hkrati s sprožitvijo inhalatorja inhalira skozi ustnik, sproščena suspenzija sledi vdihanemu zraku v dihala.

Bolniki, ki težko uskladijo sprožitev z vdihom, lahko uporabijo zdravilo Riltrava Aerosphere z nastavkom za zagotovitev ustreznega dajanja zdravila. Zdravilo Riltrava Aerosphere se lahko uporablja z napravami z nastavkom vključno z nastavkom Aerochamber Plus Flow-Vu (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Ni za akutno uporabo

Zdravilo Riltrava Aerosphere ni indicirano za zdravljenje akutnih napadov bronhospazma, tj. ni indicirano kot rešilno zdravilo.

#### Paradokсни bronhospazem

Uporaba formoterola/glikopironija/budezonida lahko povzroči paradokсни bronhospazem: piskajoče dihanje in zasoplost takoj po uporabi zdravila; to je lahko življenjsko nevarno. Če se pojavi paradokсни

bronhospazem, je treba zdravljenje s tem zdravilom nemudoma prenehati. Bolnika je treba oceniti in uvesti drugo zdravljenje, če je treba.

### Poslabšanje bolezni

Priporočljivo je, da se zdravljenja z zdravilom Riltrava Aerosphere ne konča nenadoma. Če se bolniku zdi, da zdravljenje ni učinkovito, mora zdravljenje nadaljevati, a se mora posvetovati z zdravnikom. Povečevanje uporabe olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni in zahteva ponovno oceno zdravljenja. Nenadno in napredujoče slabšanje simptomov KOPB je lahko smrtno nevarno in bolnik mora poiskati nujno zdravniško pomoč.

### Učinki na srce in ožilje

Po uporabi antagonistov muskarinskih receptorjev in simpatikomimetikov, tudi glikopironija in formoterola, se lahko pojavijo učinki na srce in ožilje, npr. motnje srčnega ritma, kakršni sta atrijska fibrilacija in tahikardija. To zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih s klinično pomembno, neurejeno in hudo srčno-žilno boleznijo, na primer z nestabilno ishemično boleznijo srca, akutnim miokardnim infarkt, kardiomiopatijo, motnjami srčnega ritma ali hudim srčnim popuščanjem.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z znanim ali domnevnim podaljšanjem intervala QTc (QTc > 450 milisekund pri moških ali > 470 milisekund pri ženskah), bodisi prirojenim bodisi povzročenim z zdravili.

### Sistemske učinki kortikosteroidov

Med uporabo vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemske učinki, še zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov, toda med inhalacijskim zdravljenjem so takšni učinki veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, zavrtje delovanja nadledvičnih žlez, zmanjšanje mineralne gostote kosti, katarakta in glavkom. Možnost učinkov na gostoto kosti je treba upoštevati zlasti pri bolnikih, ki dolgo časa prejemajo velike odmerke in imajo sočasno še druge dejavnike tveganja za osteoporozo.

### Motnje vida

Med sistemsko in lokalno uporabo kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če se bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba bolnika napotiti k oftalmologu za oceno možnih vzrokov; med njimi so lahko katarakta, glavkom ali redke bolezni, na primer centralna serozna horioretinopatija (CSCR - central serous chorioretinopathy), o katerih so poročali med uporabo sistemskih in lokalnih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.8).

### Prehod s peroralnega zdravljenja

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki preidejo s peroralnih steroidov, kajti takšne bolnike lahko še dolgo ogroža prizadeto delovanje nadledvičnih žlez. Ogroženi so lahko tudi bolniki, ki so v preteklosti potrebovali velike odmerke kortikosteroidnih zdravil ali dolgotrajno zdravljenje z največjimi priporočenimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov. Takšnim bolnikom se lahko pojavijo znaki in simptomi nadledvične insuficience, če so izpostavljeni hudemu stresu. Med obdobji stresa ali ob elektivni operaciji je treba razmisliti o dodatni zaščiti s sistemskimi kortikosteroidi.

### Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za razvoj pljučnice znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebitno pljučnico, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kadilstvo, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda KOPB.

#### Hipokaliemija

Zdravljenje z agonistom  $\beta_2$  lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo in s tem neželene srčno-žilne učinke. Posebna previdnost je potrebna pri hudi KOPB, ker lahko hipoksija stopnjuje takšen učinek. Hipokaliemijo lahko stopnjuje tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hipokaliemijo, npr. s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5).

#### Hiperglikemija

Inhaliranje velikih odmerkov agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  lahko zveča koncentracijo glukoze v plazmi. Zato je treba bolnikom s sladkorno boleznijo med zdravljenjem spremljati glukozo v krvi upoštevaje veljavne smernice.

#### Sočasne bolezni

Pri bolnikih s tirotoksikozo je treba to zdravilo uporabljati previdno.

#### Antiholinergično delovanje

Zaradi antiholinergičnega delovanja zdravila je treba to zdravilo previdno uporabljati pri bolnikih s simptomatsko hiperplazijo prostate, retenco urina ali glavkomom ozkega zakotja. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi akutnega glavkoma ozkega zakotja; naročiti jim je treba, naj v primeru pojava teh znakov ali simptomov nemudoma prenehajo uporabljati to zdravilo in se posvetujejo z zdravnikom.

Sočasna uporaba tega zdravila z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Okvara ledvic

Glikopironij se pretežno izloča skozi ledvice. Zato se sme bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min), vključno z bolniki s končno odpovedjo ledvic, ki zahteva dializo, zdraviti s tem zdravilom le, če pričakovana korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2).

#### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter naj se to zdravilo uporablja le, če pričakovana korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati glede možnih neželenih učinkov.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Farmakokinetična medsebojna delovanja

Kliničnih študij medsebojnega delovanja s tem zdravilom niso izvedli, toda glede na študije *in vitro* je možnost presnovnih medsebojnih delovanj majhna (glejte poglavje 5.2).

Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450 (glejte poglavje 5.2). Budezonid in glikopironij v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavirata in ne inducirata encimov CYP450.

Budezonid se presnovi predvsem s CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Pričakovati je mogoče da sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A, npr. z itrakonazolom, ketokonazolom, zaviralci proteaz HIV in zdravili, ki vsebujejo kobicistat, poveča tveganje za sistemske neželene učinke in se mu je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo povečano tveganje za neželene učinke sistemskih glukokortikoidov; v tem primeru je treba bolnike spremljati glede neželenih učinkov sistemskih kortikosteroidov. Med kratkotrajnim (1- do 2-tedenskim) zdravljenjem je to klinično malo pomembno.

Maloštevilni podatki o tem medsebojnem delovanju za visokoodmerni inhalacijski budezonid kažejo, da se lahko koncentracija v plazmi izrazito (v povprečju štirikrat) poveča, če je itrakonazol v odmerku 200 mg enkrat na dan uporabljen sočasno z inhaliranim budezonidom (enkratni odmerek 1000 mikrogramov).

Ker se glikopironij izloča predvsem skozi ledvice, bi se morda lahko pojavila medsebojna delovanja z zdravili, ki vplivajo na mehanizem izločanja skozi ledvice. *In vitro* je glikopironij substrat ledvičnih prenašalcev OCT2 in MATE1/2K. Vpliv cimetidina, testnega zaviralca OCT2 in MATE1, na izpostavljenost inhaliranemu glikopironiju je pokazal majhno povečanje njegove celotne sistemske izpostavljenosti ( $AUC_{0-t}$ ) za 22 % in rahlo zmanjšanje ledvičnega očistka za 23 % zaradi sočasne uporabe cimetidina.

#### Farmakodinamična medsebojna delovanja

##### *Drugi antimuskariniki in simpatikomimetiki*

Sočasne uporabe tega zdravila z drugimi antiholinergičnimi in/ali dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  niso raziskali in ni priporočljiva, saj lahko okrepi znane neželene učinke inhalacijskih muskarinskih antagonistov oziroma agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$  (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.9).

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih zdravil ima lahko aditivne učinke, zato je v primeru, da so sočasno s formoterolom predpisana še druga beta-adrenergična zdravila, potrebna previdnost.

##### *Z zdravilom povzročena hipokaliemija*

Možno uvodoma prisotno hipokaliemijo lahko poveča sočasna uporaba zdravil, vključno s ksantinskimi derivati, steroidi in diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem (glejte poglavje 4.4). Hipokaliemija lahko poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi.

##### *Antagonisti adrenergičnih receptorjev $\beta$*

Antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$  (vključno s kapljicami za oko) lahko oslabijo ali zavrejo učinek formoterola. Sočasni uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta$  se je treba izogibati, razen če pričakovana korist odtehta možno tveganje. Če so potrebni antagonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$ , imajo prednost kardioselektivni antagonisti.

##### *Druga farmakodinamična medsebojna delovanja*

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminiki, zaviralci monoaminoooksidaze in tricikličnimi antidepresivi in fenotiazini lahko podaljša interval QT in poveča tveganje za ventrikularne motnje srčnega ritma. Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike  $\beta_2$ .

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminoooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije.

Bolniki, ki sočasno dobijo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodiki, imajo večje tveganje za motnje srčnega ritma.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

O uporabi budezonida, glikopironija in formoterola pri nosečnicah je podatkov malo ali jih ni.

Podatki o uporabi inhalacijskega budezonida pri več kot 2500 izpostavljenih nosečnostih ne kažejo, da bi budezonid povečeval tveganje za teratogenost. Študije enkratnih odmerkov pri človeku so pokazale zelo majhno prehajanje glikopironija skozi placentno pregrado.

Pri človeku ni izkušenj ali dokazov o varnosti uporabe potisnega plina norflurana (HFA134a) med nosečnostjo in dojenjem. Toda študije o učinku HFA134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka in ploda pri živalih niso odkrile klinično pomembnih neželenih učinkov.

S tem zdravilom niso izvedli študij reproduktivne toksikologije na živalih. Budezonid pri podganah in kuncih povzroča embriofetotoksične učinke; to je učinek skupine glukokortikoidov. V zelo velikih odmerkih/veliki sistemski izpostavljenosti je formoterol povzročil izgubo implantacij, zmanjšanje porodne mase in poslabšanje zmanjšanje postnatalnega preživetja, glikopironij pa ni pomembno vplival na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Uporaba tega zdravila pri nosečnicah pride v poštev le, če pričakovana korist za mater upravičuje morebitno tveganje za plod.

### Dojenje

Klinična farmakološka študija je pokazala, da se inhalacijski budezonid izloča v materino mleko, toda v vzorcih krvi dojenih dojenčkov budezonida niso našli. Koncentracija v otrokovi plazmi, ocenjena na osnovi farmakokinetičnih parametrov, je manj kot 0,17 % koncentracije v materini plazmi. Zato pri dojenih otrocih, katerih matere prejemajo terapevtske odmerke tega zdravila, zaradi budezonida ni pričakovati nobenih učinkov. Ni znano, ali se glikopironij ali formoterol pri človeku izločata v materino mleko. Pri podganah so poročali o dokazih prehajanja glikopironija in formoterola v mleko.

Uporaba tega zdravila pride pri doječih ženskah v poštev le v primeru, da je pričakovana korist za mater večja od vsakega možnega tveganja za otroka.

### Plodnost

Študije na podganah so pokazale neželene učinke na plodnost le pri odmerkih, ki so bili večji od največje izpostavljenosti formoterolu pri človeku (glejte poglavje 5.3). Budezonid in glikopironij vsak zase nista povzročila neželenih učinkov na plodnost podgan. Ni verjetno, da bi to zdravilo, uporabljeno v priporočenem odmerku, vplivalo na plodnost pri človeku.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Riltrava Aerosphere nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar je omotica občasni neželeni učinek, kar je treba upoštevati pri vožnji ali upravljanju strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil določajo kortikosteroidni, antiholinergični in  $\beta_2$ -adrenergični učinki skupine zdravil, povezani s posameznimi učinkovinami v tej kombinaciji. Najpogostejši zabeleženi neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli to zdravilo, so bili pljučnica (4,6 %), glavobol (2,7 %) in okužba sečil (2,7 %).

## Seznam neželenih učinkov

Seznam neželenih učinkov temelji na izkušnjah z zdravilom Riltrava Aerosphere v kliničnih preskušanjih in izkušnjah z njegovimi posameznimi učinkovinami.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena upošteva se naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ter neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

**Preglednica 1. Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih**

<b>Organski sistem</b>	<b>Prednostni izraz</b>	<b>Pogostnost</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	oralna kandidoza pljučnica	pogosti
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost	občasni
	angioedem	neznana pogostnost
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	znaki ali simptomi sistemskih učinkov glukokortikosteroidov, npr. zmanjšano delovanje nadledvičnih žlez	zelo redki
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperglikemija	pogosti
<i>Psihiatrične motnje</i>	anksioznost	pogosti
	nespečnost	
	depresija agitiranost nemir živčnost	občasni
	nenormalno vedenje	zelo redki
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	pogosti
	omotica	občasni
	tremor	
<i>Očesne bolezni</i>	zamegljen vid (glejte poglavje 4.4) katarakta glavkom	neznana pogostnost
<i>Srčne bolezni</i>	palpitacije	pogosti
	angina pectoris tahikardija srčne aritmije (atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija in ekstrasistole)	občasni
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	disfonija kašelj	pogosti
	draženje žrela bronhospazem	občasni
<i>Bolezni prebavil</i>	navzea	pogosti
	suha usta	občasni
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	podplutbe	občasni
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mišični spazmi	pogosti
<i>Bolezni sečil</i>	okužba sečil	pogosti
	zastoj urina	občasni
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	bolečina v prsnem košu	občasni



## Opis izbranih neželenih učinkov

### Pljučnica

KRONOS je bila 24-tedenska študija, ki je skupno zajela 1896 bolnikov z zmerno do zelo hudo KOPB (ob presejanju povprečni FEV<sub>1</sub> po bronhodilatatorju 50 % predvidenega, standardni odklon [SD - standard deviation] 14 %); 26 % bolnikov je imelo v letu pred vstopom v študijo poslabšanje KOPB. Pojavnost potrjenih primerov pljučnice, o katerih so poročali v obdobju do 24 tednov, je bila 1,9 % (12 bolnikov) z zdravilom Riltrava Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 bolnikov) s formoterolijevim fumaratom dihidratom/glikopironijem (FOR/GLI) v MDI 5/7,2 mikrogramov (n = 625), 1,9 % (6 bolnikov) s formoterolijevim fumaratom dihidratom/budezonidom (FOR/BUD) v MDI 5/160 mikrogramov (n = 314) in 1,3 % (4 bolniki) z nezaslepljenim formoterolijevim fumaratom dihidratom/budezonidom v pripomočku Turbuhaler (FOR/BUD) v TBH 6/200 mikrogramov (n = 318). V študiji KRONOS ni bilo smrtnih primerov pljučnice z zdravilom Riltrava Aerosphere.

ETHOS je bila 52-tedenska študija, ki je skupno zajela 8529 bolnikov (v varnostni populaciji) z zmerno do zelo hudo KOPB in anamnezo zmernih ali hudih poslabšanj v preteklih 12 mesecih (ob presejanju povprečni FEV<sub>1</sub> po bronhodilatatorju 43 % predvidenega, SD 10 %). Pojavnost potrjene pljučnice je bila 4,2 % (90 bolnikov) z zdravilom Riltrava Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 bolnikov) s formoterolijevim fumaratom dihidratom/glikopironijem/budezonidom (FOR/GLI/BUD) v MDI 5/7,2/80 mikrogramov (n = 2124), 2,3 % (48 bolnikov) s FOR/GLI v MDI 5/7,2 mikrogramov (n = 2125) in 4,5 % (96 bolnikov) s FOR/BUD v MDI 5/160 mikrogramov (n = 2136). V študiji ETHOS je bilo med terapevtskim obdobjem študije pet smrtnih primerov pljučnice (dva s FOR/GLI/BUD v MDI 5/7,2/80, trije s FOR/GLI v MDI in nobenega z zdravilom Riltrava Aerosphere).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje lahko povzroči pretirane antiholinergične in/ali  $\beta_2$ -adrenergične znake in simptome, najpogostejši so zamegljen vid, suhost ust, navzea, mišični spazmi, tremor, glavobol, palpitacije in sistolična hipertenzija. Med kronično uporabo prekomernih odmerkov se lahko pojavijo sistemski učinki glukokortikosteroidov.

Za preveliko odmerjanje zdravila Riltrava Aerosphere ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika podporno zdraviti in mu zagotoviti ustrezno spremljanje, kot je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah. Oznaka ATC: R03AL11

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Riltrava Aerosphere vsebuje glukokortikosteroid budezonid in dva bronhodilatatorja: glikopironij, dolgodelujoč muskarinski antagonist (antiholinergik), in formoterol, dolgodelujoč agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

Budezonid je glukokortikosteroid, ki v dihalih po inhaliranju hitro (v nekaj urah) in od odmerka odvisno deluje proti vnetju.

Glikopironij je dolgodelujoč antagonist muskarinskih receptorjev, pogosto poimenovan antiholinergik. Glavni cilj antiholinergičnih zdravil so muskarinski receptorji v dihalih. V dihalih doseže farmakološke učinke z zavrtjem receptorja M3 na gladkih mišicah in tako povzroči bronhodilatacijo. Antagonizem je kompetitiven in reverzibilen. Preprečitev z metilholinom in acetilholinom izzvanega bronhokonstriktorskega učinka je bila odvisna od odmerka in je trajala več kot 12 ur.

Formoterol je selektiven agonist adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ , ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal po inhalaciji doseže hitro in dolgotrajno sprostitev bronhialnih gladkih mišic. Bronhodilacijski učinek je odvisen od odmerka in se pojavi v 1 do 3 minutah po inhalaciji, traja pa vsaj 12 ur po vdihu enkratnega odmerka.

### Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost zdravila Riltrava Aerosphere so ocenili pri bolnikih z zmerno do zelo hudo KOPB v dveh randomiziranih preskušanih vzporednih skupin, ETHOS in KRONOS. Obe študiji sta bili multicentrični in dvojno slepi. Bolniki so bili simptomatski z oceno CAT (COPD Assessment Test)  $\geq 10$  med prejemanjem dveh ali več vzdrževalnih zdravil na dan vsaj 6 tednov pred presejanjem.

ETHOS je bilo 52-tedensko preskušanje (N = 8588 randomiziranih, 60 % moških, povprečna starost 65 let), v katerem so preskušali dve inhalaciji dvakrat na dan zdravila Riltrava Aerosphere, formoterolijevega fumarata dihidrata/glikopironija (FOR/GLI) v MDI 5/7,2 mikrogramov in formoterolijevega fumarata dihidrata/budezonida (FOR/BUD) v MDI 5/160 mikrogramov. Bolniki so imeli zmerno do zelo hudo KOPB ( $FEV_1$  po bronhodilatatorju  $\geq 25$  % do  $< 65$  % predvidenega) in so morali imeti v anamnezi eno ali več zmernih do hudih poslabšanj KOPB v letu pred presejanjem. Delež bolnikov z zmerno KOPB je bil 29 %, s hudo 61 % in z zelo hudo 11 %. Povprečni izhodiščni  $FEV_1$  v vseh skupinah skupaj je bil od 1021 do 1066 ml; med presejanjem je bil povprečni odstotek predvidenega  $FEV_1$  po bronhodilatatorju 43 % in povprečna ocena CAT je bila 19,6. Primarni opazovani dogodek preskušanja ETHOS je bil delež zmernih ali hudih poslabšanj KOPB med zdravljenjem z zdravilom Riltrava Aerosphere v primerjavi z zdravljenjem s FOR/GLI v MDI in FOR/BUD v MDI.

KRONOS je bilo 24-tedensko preskušanje (N = 1902 randomizirana, 71 % moških, povprečna starost 65 let), v katerem so preskušali dve inhalaciji dvakrat na dan zdravila Riltrava Aerosphere, FOR/GLI v MDI 5/7,2 mikrogramov, FOR/BUD v MDI 5/160 mikrogramov in nezaslepljeno primerjalno kombinacijo formoterolijevega fumarata dihidrata/budezonida v pripomočku Turbuhaler (FOR/BUD v TBH) 6/200 mikrogramov. Bolniki so imeli zmerno do zelo hudo KOPB ( $FEV_1$  po bronhodilatatorju  $\geq 25$  % do  $< 80$  % predvidenega). Delež bolnikov z zmerno KOPB je bil 49 %, s hudo 43 % in z zelo hudo 8 %. Povprečni izhodiščni  $FEV_1$  v vseh skupinah skupaj je bil od 1050 do 1193 ml; med presejanjem je bil povprečni odstotek predvidenega  $FEV_1$  po bronhodilatatorju 50 %, več kot 26 % bolnikov je imelo v anamnezi eno ali več zmernih do hudih poslabšanj KOPB v zadnjem letu in povprečna ocena CAT je bila 18,3. Pri podskupini preiskovancev so izvedli 28-tedensko podaljšanje do 52 tednov zdravljenja. Primarna opazovana dogodka v preskušanju KRONOS sta bila površina pod krivuljo  $FEV_1$  od 0-4 ure med zdravljenjem ( $FEV_1 AUC_{0-4}$ ) v obdobju 24 tednov z zdravilom Riltrava Aerosphere v primerjavi s FOR/BUD v MDI ter sprememba jutranjega najnižjega  $FEV_1$  pred odmerkom med zdravljenjem, glede na izhodišče, v obdobju 24 tednov z zdravilom Riltrava Aerosphere v primerjavi s FOR/GLI v MDI.

Ob vstopu v študijo ETHOS in KRONOS so bila najpogostejša zdravila za KOPB, o katerih so poročali, IKS + LABA + LAMA (39 % v ETHOS in 27 % v KRONOS), IKS + LABA (31 % v ETHOS in 38 % v KRONOS) in LAMA + LABA (14 % v ETHOS in 20 % v KRONOS).

### Vpliv na poslabšanja

#### *Zmerna ali huda poslabšanja:*

V 52-tedenski študiji ETHOS je zdravilo Riltrava Aerosphere značilno zmanjšalo letni delež zmernih/hudih poslabšanj med zdravljenjem za 24 % (95 % IZ: 17; 31,  $p < 0,0001$ ) v primerjavi s FOR/GLI v MDI (delež: 1,08 v primerjavi z 1,42 dogodka na bolnik-letno) in za 13 % (95 % IZ: 5; 21,  $p = 0,0027$ ) v primerjavi s FOR/BUD v MDI (delež: 1,08 v primerjavi z 1,24 dogodka na bolnik-letno).

Koristi, opažene pri letnem deležu zmernih/hudih poslabšanj KOPB v obdobju 24 tednov v preskušanju KRONOS, so se na splošno skladale s koristmi, opaženimi v preskušanju ETHOS. Izboljšanje v primerjavi s FOR/GLI v MDI je bilo statistično značilno, izboljšanje v primerjavi s FOR/BUD v MDI in FOR/BUD v TBH pa ni doseglo statistične značilnosti.

#### *Huda poslabšanja (ki so privedla do sprejema v bolnišnico ali smrti):*

V študiji ETHOS je zdravilo Riltrava Aerosphere številsko zmanjšalo letni delež hudih poslabšanj med zdravljenjem za 16 % (95 % IZ: -3; 31,  $p = 0,0944$ ) v primerjavi s FOR/GLI v MDI (delež: 0,13 v primerjavi z 0,15 dogodka na bolnik-letno) in je značilno zmanjšalo letni delež hudih poslabšanj med zdravljenjem za 20 % (95 % IZ: 3; 34,  $p = 0,0221$ ) v primerjavi s FOR/BUD v MDI (delež: 0,13 v primerjavi z 0,16 dogodka na bolnik-letno).

V obeh študijah so opazili ugoden vpliv na poslabšanja pri bolnikih z zmerno, hudo in zelo hudo KOPB.

### Vpliv na pljučno funkcijo

V študijah ETHOS in KRONOS je zdravilo Riltrava Aerosphere med zdravljenjem izboljšalo pljučno funkcijo ( $FEV_1$ ) v primerjavi s FOR/GLI v MDI in FOR/BUD v MDI (glejte preglednico 2 za študijo ETHOS in preglednico 3 za študijo KRONOS). V obeh študijah so opazili trajen učinek med 24-tedenskim obdobjem zdravljenja in v študiji ETHOS v obdobju 52 tednov.

**Preglednica 2: Analize pljučne funkcije – študija ETHOS (spirometrična podštudija)**

	Zdravilo Riltrava Aerosphere (N = 747)	FOR/GLI v MDI (N = 779)	FOR/BUD v MDI (N = 755)	Razlika med zdravljenji 95 % IZ	
				Zdravilo Riltrava Aerosphere v prim. s FOR/GLI v MDI	Zdravilo Riltrava Aerosphere v prim. s FOR/BUD v MDI
Najnižji $FEV_1$ (ml) v obdobju 24 tednov, povprečna sprememba (po LS) od izhodišča (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25; 60) $p < 0,0001$	76 ml (58; 94) $p < 0,0001^{\#}$
$AUC_{0-4} FEV_1$ v obdobju 24 tednov, povprečna sprememba (po LS) od izhodišča (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31; 66) $p < 0,0001^{\#}$	99 ml (82; 117) $p < 0,0001$

# Vrednost  $p$  v načrtu hierarhičnega testiranja ni prilagojena za večkratno testiranje.

LS = metoda najmanjših kvadratov (least squares), SE = standardna napaka (standard error),

IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov v populaciji z namenom zdravljenja.

**Preglednica 3: Analize pljučne funkcije – študija KRONOS**

	Zdravilo Riltrava Aerosphere (N = 639)	FOR/GLI v MDI (N = 625)	FOR/BUD v MDI (N = 314)	FOR/BUD v TBH (N = 318)	Razlika med zdravljenji 95 % IZ		
					Zdravilo Riltrava Aerosphere v prim. s FOR/GLI v MDI	Zdravilo Riltrava Aerosphere v prim. s FOR/BUD v MDI	Zdravilo Riltrava Aerosphere v prim. s FOR/BUD v TBH
Najnižji FEV <sub>1</sub> (ml) v obdobju 24 tednov, povprečna sprememba (po LS) od izhodišča (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 <sup>#</sup>
AUC <sub>0-4</sub> FEV <sub>1</sub> v obdobju 24 tednov, povprečna sprememba (po LS) od izhodišča (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6; 38) p = 0,1448 <sup>#</sup>	104 ml (77; 131) p < 0,0001	91 ml (64; 117) p < 0,0001

# Vrednost p v načrtu hierarhičnega testiranja ni prilagojena za večkratno testiranje.

LS = metoda najmanjših kvadratov, SE = standardna napaka, IZ = interval zaupanja, N = število bolnikov v populaciji z namenom zdravljenja

#### Ublažitev simptomov

V študiji ETHOS so povprečne izhodiščne ocene dispneje v terapevtskih skupinah segale od 5,8 do 5,9. Zdravilo Riltrava Aerosphere je izboljšalo zasoplost (merjeno s fokalno oceno TDI (Transition Dyspnoea Index) v obdobju 24 tednov) značilno bolj kot FOR/GLI v MDI (0,40 enote, 95 % IZ: 0,24; 0,55, p < 0,0001) in kot FOR/BUD v MDI (0,31 enote, 95 % IZ: 0,15; 0,46, p < 0,0001). Izboljšanje se je ohranilo v obdobju 52 tednov. V preskušanju KRONOS so povprečne izhodiščne ocene dispneje v terapevtskih skupinah segale od 6,3 do 6,5. Zdravilo Riltrava Aerosphere je v obdobju 24 tednov v primerjavi s FOR/BUD v TBH značilno izboljšalo težko dihanje (0,46 enote, 95 % IZ: 0,16; 0,77, p = 0,0031). Izboljšanje v primerjavi s FOR/GLI v MDI in s FOR/BUD v MDI ni doseglo statistične značilnosti.

#### Z zdravjem povezana kakovost življenja

V študiji ETHOS je zdravilo Riltrava Aerosphere v obdobju 24 tednov izboljšalo za bolezen specifično zdravstveno stanje (ocenjeno s celokupnim rezultatom vprašalnika SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire]) značilno bolj kot FOR/GLI v MDI (izboljšanje -1,62, 95 % IZ: -2,27; -0,97, p < 0,0001) in kot FOR/BUD v MDI (izboljšanje -1,38, 95 % IZ: -2,02; -0,73, p < 0,0001). Izboljšanje se je ohranilo v obdobju 52 tednov. V študiji KRONOS izboljšanje v primerjavi s FOR/GLI v MDI, FOR/BUD v MDI in FOR/BUD v TBH ni doseglo statistične značilnosti.

#### Uporaba rešilnega zdravila

V študiji ETHOS je zdravilo Riltrava Aerosphere v obdobju 24 tednov zmanjšalo uporabo rešilnega zdravila med zdravljenjem značilno bolj kot FOR/GLI v MDI (razlika med zdravljenjema -0,51 vpiha na dan, 95 % IZ: -0,68; -0,34, p < 0,0001) in FOR/BUD v MDI (razlika med zdravljenjema -0,37 vpiha na dan, 95 % IZ: -0,54; -0,20, p < 0,0001). Zmanjšanje se je ohranilo v obdobju 52 tednov. V študiji KRONOS razlike v primerjavi s FOR/GLI v MDI, FOR/BUD v MDI in FOR/BUD v TBH niso bile statistično značilne.

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Riltrava Aerosphere za vse podskupine pediatrične populacije pri KOPB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po inhaliranju kombinacije formoterola, glikopironija in budezonida je bila farmakokinetika vsake posamezne učinkovine podobna kot med uporabo vsake učinkovine posamezno.

#### *Vpliv nastavka*

Uporaba tega zdravila z nastavkom Aerochamber Plus Flow-Vu je pri zdravih prostovoljcih povečala celotno sistemsko izpostavljenost (merjeno z  $AUC_{0-t}$ ) budezonidu za 33 % in glikopironiju za 55 %, izpostavljenost formoterolu pa se ni spremenila. Pri bolnikih z dobro tehniko inhaliranja uporaba nastavka ni povečala sistemske izpostavljenosti.

#### Absorpcija

##### *Budezonid*

Po inhalacijski uporabi zdravila pri preiskovancih s KOPB je bila  $C_{max}$  budezonida dosežena po 20 do 40 minutah. Stanje dinamičnega ravnovesja je med uporabo ponavljajočih se odmerkov tega zdravila doseženo v 1 dnevu in obseg izpostavljenosti je približno 1,3-krat večji kot po prvem odmerku.

##### *Glikopironij*

Po inhalacijski uporabi zdravila pri preiskovancih s KOPB je bila  $C_{max}$  glikopironija dosežena po 6 minutah. Stanje dinamičnega ravnovesja je med uporabo ponavljajočih se odmerkov tega zdravila doseženo v 3 dneh in obseg izpostavljenosti je približno 1,8-krat večji kot po prvem odmerku.

##### *Formoterol*

Po inhalacijski uporabi zdravila pri preiskovancih s KOPB je bila  $C_{max}$  formoterola dosežena po 40 do 60 minutah. Stanje dinamičnega ravnovesja je med uporabo ponavljajočih se odmerkov tega zdravila doseženo v 2 dneh in obseg izpostavljenosti je približno 1,4-krat večji kot po prvem odmerku.

#### Porazdelitev

##### *Budezonid*

Navidezni volumen porazdelitve budezonida v stanju dinamičnega ravnovesja ocenjen v populacijski farmakokinetični analizi, je 1200 l. Vezava budezonida na beljakovine v plazmi je približno 90 %.

##### *Glikopironij*

Navidezni volumen porazdelitve glikopironija v stanju dinamičnega ravnovesja ocenjen v populacijski farmakokinetični analizi, je 5500 l. V razponu koncentracij od 2 do 500 nmol/l je vezava glikopironija na beljakovine v plazmi segala od 43 do 54 %.

##### *Formoterol*

Navidezni volumen porazdelitve formoterola v stanju dinamičnega ravnovesja, ocenjen v populacijski farmakokinetični analizi, je 2400 l. V razponu koncentracij od 10 do 500 nmol/l je vezava formoterola na beljakovine v plazmi segala od 46 do 58 %.

#### Biotransformacija

##### *Budezonid*

Budezonid se v veliki meri (približno 90 %) biotransformira že pri prvem prehodu skozi jetra; pri tem nastanejo presnovki z majhno glukokortikosteroidno aktivnostjo. Glukokortikosteroidna aktivnost

glavnih presnovkov, 6 $\beta$ -hidroksibudezonida in 16 $\alpha$ -hidroksiprednizolona je manj kot 1 % tiste, ki jo ima budezonid.

#### *Glikopironij*

Na podlagi literature in študij na humanih hepatocitih *in vitro* ima presnova majhno vlogo v celotnem odstranjevanju glikopironija. CYP2D6 je glavni encim, ki sodeluje v presnovi glikopironija.

#### *Formoterol*

Primarna presnova formoterola poteka z neposredno glukuronidacijo in O-demetilacijo, čemur sledi konjugacija do neaktivnih presnovkov. Sekundarni poti presnove obsegata deformilacijo in sulfatno konjugacijo. Za O-demetilacijo sta v prvi vrsti odgovorna CYP2D6 in CYP2C.

#### Izločanje

##### *Budezonid*

Budezonid se odstrani s presnovo, ki jo v glavnem katalizira encim CYP3A4. Presnovki budezonida se izločijo v urinu nespremenjeni ali v konjugirani obliki. V urinu so odkrili le zanemarljivo količino nespremenjenega budezonida. V populacijski farmakokinetični analizi ugotovljeni učinkovni terminalni eliminacijski končni razpolovni čas budezonida je bil 5 ur.

##### *Glikopironij*

Po intravenski uporabi 0,2-mg odmerka radioaktivno označenega glikopironija se je 85 % odmerka pojavilo v urinu v 48 urah po odmerku, nekaj radioaktivnosti pa se je pojavilo tudi v žolču. V populacijski farmakokinetični analizi ugotovljeni učinkovni terminalni eliminacijski razpolovni čas glikopironija je bil 15 ur.

##### *Formoterol*

Izločanje formoterola so raziskali pri šestih zdravih preiskovancih po sočasni peroralni in intravenski uporabi radioaktivno označenega formoterola. V tej študiji se je 62 % z zdravilom povezane radioaktivnosti izločilo v urinu, 24 % pa v blatu. S populacijsko farmakokinetično analizo ugotovljeni učinkovni terminalni eliminacijski razpolovni čas formoterola je bil 10 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starost, spol, rasa/etnična pripadnost in telesna masa

Na podlagi vpliva starosti, spola ali telesne mase na farmakokinetične parametre budezonida, glikopironija in formoterola odmerka ni treba prilagoditi. Med zdravimi japonskimi, kitajskimi in zahodnimi preiskovanci ni bilo za nobeno od učinkovin večjih razlik v celotni sistemski izpostavljenosti (AUC). Za druge etnične skupine ali rase farmakokinetičnih podatkov ni dovolj.

##### Okvara jeter

Farmakokinetičnih študij s tem zdravilom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. A ker se budezonid in formoterol odstranjujeta predvsem s presnovo v jetrih, je pri bolnikih s hudo okvaro jeter mogoče pričakovati večjo izpostavljenost. Glikopironij se iz sistema obtoka odstrani predvsem z izločanjem skozi ledvice, zato ni pričakovati, da okvara jeter vpliva na sistemsko izpostavljenost.

##### Okvara ledvic

Študij za ovrednotenje učinka okvare ledvic na farmakokinetiko budezonida, glikopironija in formoterola niso izvedli.

Vpliv okvare ledvic na izpostavljenost budezonidu, glikopironiju in formoterolu do 24 tednov so ovrednotili v populacijski farmakokinetični analizi. Ocenjena hitrost glomerularne filtracije (eGFR) je segala od 31 do 192 ml/min; to ustreza stanju od zmerne okvare ledvic do brez okvare ledvic. Simulacija sistemske izpostavljenosti (AUC<sub>0-12</sub>) glikopironiju pri preiskovancih s KOPB in zmerno okvaro ledvic (eGFR 45 ml/min) je pokazala približno 68 % večjo izpostavljenost glikopironiju kot pri preiskovancih s KOPB in normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 90 ml/min). Ugotovljeno je, da

delovanje ledvic ne vpliva na izpostavljenost budezonidu ali formoterolu. Pri preiskovancih s KOPB in majhno telesno maso obenem z zmerno do hudo okvaro ledvic je sistemska izpostavljenost glikopironiju lahko približno dvakratna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij genotoksičnosti, kancerogenosti in toksičnosti za reprodukcijo in razvoj s kombinacijo budezonida, glikopironija in formoterola niso izvedli.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so pokazale, da glukokortikosteroidi, kot je budezonid, povzročajo malformacije (palatoshizo, malformacije okostja). Vendar ti eksperimentalni izsledki na živalih za človeka med uporabo priporočenih odmerkov niso pomembni (glejte poglavje 4.6). Budezonid pri miših ni bil tumorigen. Pri podganah so opazili večjo pojavnost tumorjev jetrnih celic; to pri podganah velja za učinek skupine zdravil zaradi dolgotrajne izpostavljenosti kortikosteroidom.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih so s formoterolom pokazale rahlo zmanjšano plodnost samcev ob veliki sistemski izpostavljenosti ter implantacijske izgube, pa tudi manjše zgodnje postnatalno preživetje in porodno telesno maso ob bistveno večjih sistemskih izpostavljenostih, kakor so dosežene med klinično uporabo. Pri podganah in miših, ki so prejemale formoterol, so opazili rahlo povečanje pojavnosti materničnih leiomiomov; ta učinek je domnevno učinek skupine zdravil pri glodalcih po dolgotrajni izpostavljenosti velikim odmerkom agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta_2$ .

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih z glikopironijem so pokazale manjšo maso plodov pri podganah in kuncih ter slabo pridobivanje telesne mase podganjih mladičev pred odstavitvijo pri precej večji sistemski izpostavljenosti od dosežene pri klinični uporabi. Na podganah in miših niso ugotovili znakov kancerogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

norfluran  
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin  
kalcijev klorid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Porabite v 3 mesecih po odprtju vrečke.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C. Vsebnika pod tlakom ne prebadajte. Shranjujte na suhem mestu.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Riltrava Aerosphere je inhalator z odmerjenim odmerkom pod tlakom, ki vključuje z aluminijem obložen vsebnik, rumen plastični sprožilnik in bel ustnik s sivim plastičnim zaščitnim pokrovčkom in kazalnik odmerka. Vsak inhalator je posamezno pakiran v vrečko iz laminatne folije, ki vsebuje vrečico s sušilnim sredstvom, in je pakiran v škatli.

Pakiranje z 1 vsebnikom s 120 sprožitvami.  
Skupno pakiranje s 360 (3 vsebniki po 120) sprožitvami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Vsebnika pod tlakom ne lomite, ne prebadajte in ne sežigajte, tudi če se zdi prazen.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/21/1604/001 120 sprožitev  
EU/1/21/1604/002 360 sprožitev (3 vsebniki po 120)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. januar 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION  
224 avenue de la Dordogne  
59640 DUNKERQUE  
Francija

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA – EN INHALATOR**

**1. IME ZDRAVILA**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena sprožitev vsebuje 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata, 7,2 mikrograma glikopironija v obliki 9 mikrogramov glikopironijevega bromida in 160 mikrogramov budezonida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin in kalcijev klorid

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

inhalacijska suspenzija pod tlakom  
120 sprožitev (1 inhalator)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo dobro pretresite.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje  
odprite tukaj

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP  
Porabite v 3 mesecih po odprtju vrečke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.  
Vsebnika pod tlakom ne prebadajte.

Shranjujte na suhem mestu.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1604/001 120 sprožitev

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

riltrava aerosphere

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena sprožitev vsebuje 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata, 7,2 mikrograma glikopironija v obliki 9 mikrogramov glikopironijevega bromida in 160 mikrogramov budesonida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin in kalcijev klorid

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

inhalacijska suspenzija pod tlakom

Skupno pakiranje: 360 sprožitvev (3 vsebniki po 120)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za inhaliranje

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabite v 3 mesecih po odprtju vrečke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne prebadajte.

Shranjujte na suhem mestu.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1604/002 360 sprožitev (3 vsebniki po 120)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

riltrava aerosphere

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena sprožitev vsebuje 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata, 7,2 mikrograma glikopironija v obliki 9 mikrogramov glikopironijevega bromida in 160 mikrogramov budezonida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin in kalcijev klorid

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

inhalacijska suspenzija pod tlakom

120 sprožitev (1 inhalator). Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

Odprite tukaj

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabite v 3 mesecih po odprtju vrečke.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne prebadajte.

Shranjujte na suhem mestu.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1604/002 360 sprožitev (3 vsebniki po 120)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

riltrava aerosphere

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**VREČKA IZ FOLIJE**

**1. IME ZDRAVILA**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Porabite v 3 mesecih po odprtju vrečke.

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

za inhaliranje

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pred uporabo dobro pretresite.

Sušilnega sredstva se ne sme zaužiti.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA INHALATORJA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalacijska suspenzija pod tlakom formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum za inhaliranje

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

120 sprožitev

**6. DRUGI PODATKI**

AstraZeneca

Odprto od:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA VSEBNIKA POD TLAKOM**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalacijska suspenzija pod tlakom  
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum  
za inhaliranje

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

120 sprožitev

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **Riltrava Aerosphere 5 mikrogramov/7,2 mikrograma/160 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom**

formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij/budezonid  
(formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum)

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Riltrava Aerosphere in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Riltrava Aerosphere
3. Kako jemati zdravilo Riltrava Aerosphere
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Riltrava Aerosphere
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije  
Navodila za uporabo zdravila

#### **1. Kaj je zdravilo Riltrava Aerosphere in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Riltrava Aerosphere vsebuje tri učinkovine: formoterolijev fumarat dihidrat, glikopironij in budezonid.

- Formoterolijev fumarat dihidrat in glikopironij spadata v skupino zdravil, imenovanih "bronhodilatatorji". Ta zdravila delujejo na različne načine, da preprečijo skrčenje mišic, ki obdajajo dihalne poti, in tako olajšajo prehajanje zraka v pljuča in iz njih.
- Budezonid spada v skupino zdravil, imenovanih "kortikosteroidi". Ta zdravila delujejo tako, da zmanjšajo vnetje v pljučih.

Zdravilo Riltrava Aerosphere je inhalator, ki se uporablja pri odraslih s pljučno boleznijo, imenovano "kronična obstruktivna pljučna bolezen" (na kratko "KOPB"), ki je dolgotrajna (kronična) bolezen dihalnih poti v pljučih.

Zdravilo Riltrava Aerosphere se uporablja za olajšanje dihanja in izboljšanje simptomov KOPB, kot so zasoplost, piskajoče dihanje in kašelj. Zdravilo Riltrava Aerosphere lahko tudi prepreči poslabšanja KOPB.

Z vdihom pridejo učinkovine zdravila Riltrava Aerosphere v pljuča. Če to zdravilo uporabljate redno dvakrat na dan, bo pomagalo zmanjšati vpliv KOPB na vaše vsakdanje življenje.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Riltrava Aerosphere**

##### **Ne uporabljajte zdravila Riltrava Aerosphere:**

- če ste alergični na formoterolijev fumarat dihidrat, glikopironij, budezonid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Riltrava Aerosphere se uporablja za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje KOPB. **Ne uporabljajte ga za zdravljenje nenadnih napadov zasoplosti ali piskajočega dihanja.**

### **Takojšnje težave z dihanjem**

Če se vam takoj po uporabi zdravila Riltrava Aerosphere pojavi tiščanje v prsnem košu, kašelj, piskajoče dihanje ali zasoplost, **ga prenehajte uporabljati in takoj obvestite zdravnika** (za več informacij glejte "Resni neželeni učinki" na začetku 4. poglavja).

Če ste med obdobjem uporabe zdravila Riltrava Aerosphere zasopli, vas tišči v prsnem košu, piskajoče dihate ali kašljate, zdravilo Riltrava Aerosphere uporabljajte še naprej, a se čim prej posvetujte z zdravnikom, kajti morda boste potrebovali dodatno zdravljenje.

### **Pred uporabo zdravila Riltrava Aerosphere se posvetujte z zdravnikom:**

- če imate visok krvni tlak ali težave s srcem
- če imate sladkorno bolezen
- če imate okužbo pljuč
- če imate težave z žlezo ščitnico
- če imate nizko koncentracijo kalija v krvi
- če imate težave s prostato ali kakršne koli težave pri odvajanju urina
- če imate očesno bolezen, imenovano "glavkom ozkega zakotja"
- če imate težave z ledvicami ali jetri.

Posvetujte se z zdravnikom, če menite, da kaj od tega velja za vas.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Riltrava Aerosphere ni raziskano pri otrocih in mladostnikih. Tega zdravila ne smete dajati otrokom ali mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Riltrava Aerosphere**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih kupili brez recepta, in za zeliščne pripravke. Zdravilo Riltrava Aerosphere namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Riltrava Aerosphere ali povečajo verjetnost, da se vam pojavijo neželeni učinki.

Zdravnika ali farmacevta morate obvestiti, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, imenovana antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki se lahko uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s srcem (npr. atenolol ali propranolol), ali za zdravljenje glavkoma (npr. timolol)
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb – na primer ketokonazol ali itrakonazol
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV – na primer ritonavir ali kobicistat
- zdravila, ki znižujejo koncentracijo kalija v krvi, na primer:
  - kortikosteroidi, ki jih zaužijete (na primer prednizolon),
  - diuretiki – zdravila, ki povečajo nastajanje urina (na primer furosemid ali hidroklorotiazid) in se lahko uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka,
  - nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje težav z dihanjem (na primer teofilin) – zdravila, ki jih imenujemo "metilksantini"
- kakršna koli zdravila, ki delujejo enako kot zdravilo Riltrava Aerosphere – na primer tiotropij, ipratropij, akolidinij, umeklidinij ali salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol ali indakaterol. Ne uporabljajte zdravila Riltrava Aerosphere, če že uporabljate ta zdravila.
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj srčnega ritma – na primer amjodaron
- zdravila, ki lahko spremenijo določeno električno dejavnost srca (t.i. "interval QT"), npr. zdravila za zdravljenje:
  - depresije (kot so zaviralci monoaminooksidaze ali triciklični antidepresivi),
  - bakterijskih okužb (kot so eritromicin, klaritromicin ali telitromicin),
  - alergijskih reakcij (antihistaminiki).



Če kaj od naštetega velja za vas, ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Riltrava Aerosphere.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Riltrava Aerosphere, razen če vam zdravnik svetuje, da ga lahko.

Če dojite, ne uporabljajte tega zdravila, razen če vam zdravnik svetuje, da ga lahko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali strojev. Toda občasen neželen učinek je omotica in to je treba upoštevati pri upravljanju vozil in strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Riltrava Aerosphere**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Koliko zdravila uporabiti**

Priporočeni odmerek je dva razprška dvakrat na dan – dva razprška zjutraj in dva razprška zvečer.

Pomembno je, da zdravilo Riltrava Aerosphere uporabljate vsak dan, tudi če trenutno nimate simptomov KOPB.

**Ne pozabite:** Po uporabi zdravila Riltrava Aerosphere si usta vedno splaknite z vodo. S tem boste odstranili zdravilo, ki je morda ostalo v ustih. Vodo, s katero si splaknete usta, morate izpljuniti – ne pogoltnite je.

### **Kako uporabljati zdravilo**

Zdravilo Riltrava Aerosphere je namenjeno za inhaliranje.

Preberite "Navodila za uporabo zdravila" na koncu tega navodila. Če ste negotovi, kako uporabljati zdravilo Riltrava Aerosphere, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Uporaba zdravila Riltrava Aerosphere z nastavkom**

Morda težko hkrati vdihnete in pritisnete inhalator. Če je tako, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pomaga lahko, če skupaj z inhalatorjem uporabite poseben nastavek.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Riltrava Aerosphere, kot bi smeli**

Če ste uporabili več zdravila Riltrava Aerosphere, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč. Opazite lahko hitrejše bitje srca kot po navadi, občutek drhtenja, težave z vidom, suha usta, glavobol ali slabost v želodcu (siljenje na bruhanje).

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Riltrava Aerosphere**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Uporabite ga, čim se spomnite.

Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite odmerek, ki ste ga pozabili uporabiti. Na isti dan ne uporabite več kot dveh razprškov dvakrat na dan.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Riltrava Aerosphere**

To zdravilo je namenjeno za dolgotrajno uporabo. To zdravilo uporabljajte toliko časa, kot vam naroči zdravnik. Zdravilo bo učinkovito le, dokler ga uporabljate.

Ne nehajte ga uporabljati, če vam tega ne naroči zdravnik, tudi če se počutite bolje, kajti simptomi se vam lahko poslabšajo. Če želite zdravljenje prenehati, se najprej posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

##### Resni neželeni učinki

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

##### Takojšnje težave z dihanjem:

- če se vam takoj po uporabi zdravila Riltrava Aerosphere pojavijo težave z dihanjem, na primer tiščanje v prsnem košu, kašelj, piskajoče dihanje ali zasoplost, **prenehajte uporabljati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika.**

##### Alergijske reakcije:

- otekanje obraza, zlasti okrog ust (otekanje jezika ali žrela lahko oteži požiranje)
- izpuščaj ali koprivnica skupaj s težkim dihanjem
- nenaden občutek, da boste omedleli

Navedeni simptomi so lahko znaki alergijske reakcije, ki lahko postane resna. Če opazite zgoraj navedene resne neželene učinke, prenehajte uporabljati zdravilo in takoj poiščite zdravniško pomoč.

##### Drugi neželeni učinki

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- kandidoza v ustih (glivična okužba). Če si takoj po uporabi zdravila Riltrava Aerosphere usta izperete z vodo, vam to lahko pomaga preprečiti kandidozo.
- občutek tesnobe
- težave s spanjem
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- glavobol
- kašelj ali hripavost
- mišični krči
- zavedanje bitja srca (palpitacije)
- visoka koncentracija sladkorja v krvi (pokaže se na preiskavah)
- boleče in pogosto odvajanje vode (to je lahko znak okužbe sečil)
- pljučnica (okužba pljuč).

Zdravniku morate povedati, če imate med uporabo zdravila Riltrava Aerosphere kaj od naštetega, kajti to so lahko simptomi okužbe pljuč:

- vročino ali mrzlico
- večje nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi
- močnejši kašelj ali več težav z dihanjem.

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- drgetanje, tresenje ali omotica
- suha usta ali blago draženje žrela
- podplutbe na koži
- občutek nemira, živčnosti ali vznemirjenosti
- potrtost

- hitro ali neenakomerno bitje srca
- bolečine ali tiščanje v prsnem košu (angina pectoris)

**Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- spremembe vedenja
- vpliv na nadledvične žleze

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo):

- zamegljen vid
- zamotnitev očesne leče (znaki katarakte)
- zvišan očesni tlak (glavkom)
- oteklost obraza, zlasti okoli ust (oteklost jezika ali žrela lahko oteži požiranje)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Riltrava Aerosphere**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Riltrava Aerosphere ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, vrečki in vsebniku pod tlakom poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po odprtju vrečke morate inhalator porabiti v 3 mesecih.

Inhalator naj bo v zapečateni vrečki – iz nje ga vzemite šele tik pred prvo uporabo. Na dan, ko vrečko odprete, vpišite datum v predvideni prostor na nalepki inhalatorja.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte na suhem mestu.

Za doseganje najboljšega uspeha mora biti inhalator pred uporabo na sobni temperaturi.

Vsebnika pod tlakom ne lomite, ne prebadajte in ne sežigajte, tudi če se zdi prazen. Ne uporabljajte in ne shranjujte blizu virov vročine ali odprtega ognja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Riltrava Aerosphere**

Učinkovine so formoterolijev fumarat dihidrat, glikopironij in budezonid.

Ena inhalacija zagotavlja dostavljeni odmerek (odmerek, ki zapusti ustnik) 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata, 7,2 mikrograma glikopironija v obliki 9 mikrogramov glikopironijevega bromida in 160 mikrogramov budezonida.

Druge sestavine zdravila so norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin in kalcijev klorid.

### **Izgled zdravila Riltrava Aerosphere in vsebina pakiranja**

Zdravilo Riltrava Aerosphere je inhalacijska suspenzija pod tlakom.

Zdravilo Riltrava Aerosphere je na voljo v vsebniku s kazalnikom odmerka, opremljenim z rumenim plastičnim telesom sprožilnika in belim ustnikom. Ustnik je pokrit z odstranljivim sivim zaščitnim pokrovčkom.

Zdravilo Riltrava Aerosphere je na voljo v vrečki iz folije, ki vsebuje pakiranje s sušilnim sredstvom in je pakirana v škatli.

En inhalator vsebuje 120 razprškov. Poleg tega so na voljo skupna pakiranja, ki vsebujejo 3 vsebnike pod tlakom, vsakega s po 120 razprški.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

#### **Proizvajalec**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
Dunkerque  
59640  
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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**

#### **Polska**

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

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

**Portugal**

Tecnimed - 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## Pred uporabo inhalatorja preberite

### NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA

#### RILTRAVA AEROSPHERE

(formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij in budezonid)  
inhalacijska suspenzija pod tlakom  
za peroralno inhalacijo

#### Prosimo, da pazljivo preberete ta navodila.

Vaše zdravilo Riltrava Aerosphere (v tem navodilu imenovan "inhalator") se lahko razlikuje od inhalatorjev, ki ste jih uporabljali do sedaj.

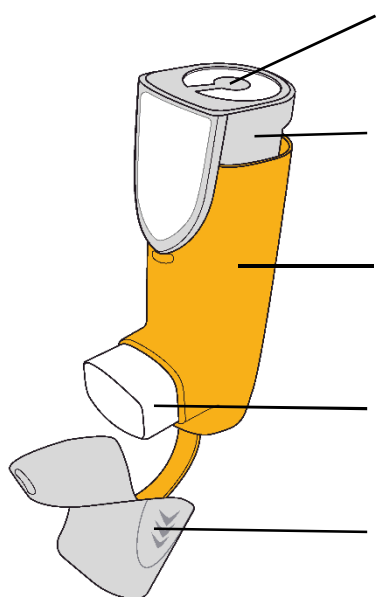
#### Pomembne informacije

- samo za peroralno inhalacijo
- Pripravite inhalator za prvo uporabo tako, da ga napolnite.
- Tedensko sperite rumen plastičen sprožilnik.
- Uporabite 2 razprška zdravila zjutraj in 2 razprška zdravila zvečer.

#### Shranjevanje inhalatorja

- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte na suhem mestu.
- Ne shranjujte v vlažnem okolju, na primer v kopalnici.
- Inhalator in ostala zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.

#### Deli inhalatorja



#### Kazalnik razprškov

Pritrjen je na vrhu vsebnika pod tlakom.

#### Vsebnik pod tlakom (znotraj)

Shranjuje zdravilo.

#### Sprožilnik

Vsebuje vsebnik pod tlakom.

#### Ustnik

Razprši zdravilo.

#### Pokrovček ustnika

Ščiti ustnik, ko inhalator ni v uporabi.

## Odčitajte kazalnik razprškov

① Kazalnik razprškov bo odštel za 1 vsakič, ko boste uporabili razpršek zdravila.

### Kazalec

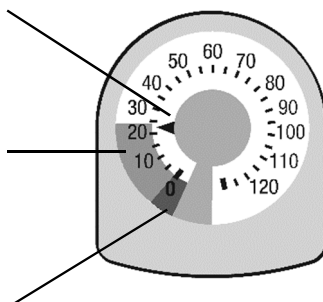
Kaže na število preostalih razprškov.

### Rumeno območje

Naročite nov inhalator, ko je kazalec v rumenem območju.

### Rdeče območje

Zavržite inhalator, ko je kazalec na 0 v rdečem območju.



① Ne poskušajte uporabiti razprška, ko je kazalec na 0, ker mogoče ne boste prejeli celotnega odmerka.

## Naročanje novega inhalatorja

Naročite nov inhalator, ko je kazalec kazalnika razprškov v rumenem območju.

## Zavržite inhalator

Zavržite inhalator v skladu z nacionalnimi smernicami, ko:

- kazalnik razprškov kaže 0 ali
- 3 mesece po tem, ko je bil inhalator vzet iz vrečice iz folije

Sprožilnika ne uporabite ponovno z vsebniki zdravil drugih inhalatorjev.

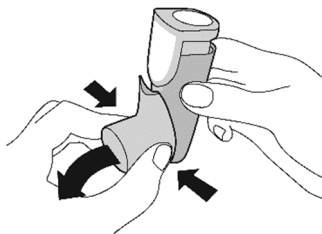
Vsebnika ne preluknjajte in ne mečite v ogenj ali sežigalnico.

## **PRED PRVO UPORABO – Pred prvo uporabo inhalator 4 krat pritisnite**

- Preden prvič uporabite inhalator, ga pripravite, tako boste ob njegovi uporabi dobili pravo količino zdravila.

### Priprava 1

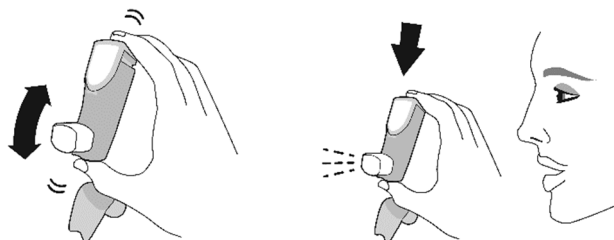
Odstranite pokrovček ustnika.



## Prilava 2

Inhalator dobro pretresite in razpršite proč od obraza **1 testni razpršek** v zrak. Ponovite s skupno **4 testnimi razprški**, pretresite pred vsakim testnim razprškom.

**Skupno 4x**  
pretresite in testno razpršite



ⓘ Za prilavo so predvideni dodatni odmerki. **Ne preskočite prilave.**

### ⓘ **Ponovno pripravite inhalator:**

- po izpiranju sprožilnika
- če pade
- če se ne uporablja več kot 7 dni

Za ponovno prilavo sprožite **2 testna razprška**, pretresite pred vsakim testnim razprškom.

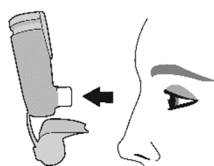
**Skupno 2x**  
pretresite in testno razpršite

## **VSAKODNENA UPORABA, zjutraj in zvečer – inhalirajte zdravilo**

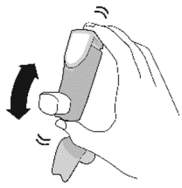


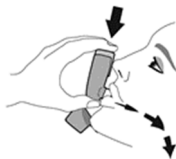
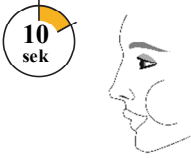
- **Dnevni odmerek: 2 razprška zjutraj in 2 razprška zvečer.**
- Po 2 razprških sperite usta z vodo, da preprečite glivično okužbo.

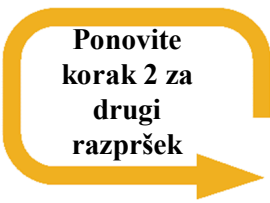
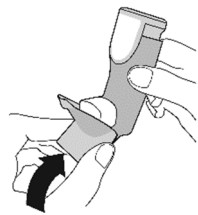
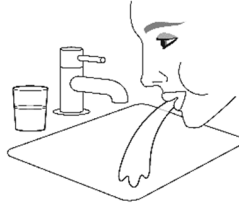
## Korak 1

Odstranite pokrovček ustnika. **Preverite ustnik, če je v njem tujek in tujek pred uporabo odstranite.**



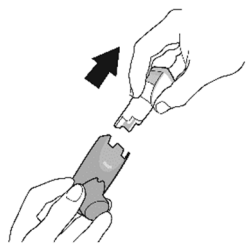
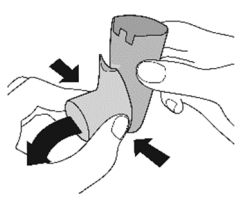


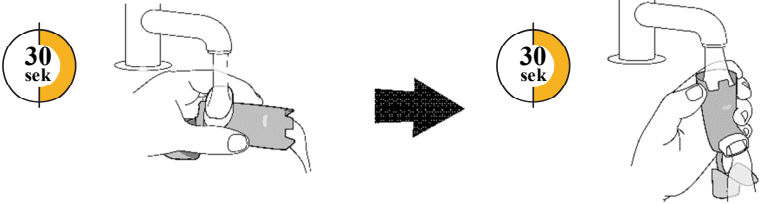

Korak 2				
<p>Pred vsakim razprškom dobro pretresite inhalator.</p> 	<p>V celoti izdihnite.</p> 	<p>Ustnik položite v usta in zaprite ustnice okoli ustnika. Nagnite glavo nazaj, jezik pa držite pod ustnikom.</p> 	<p>Med sprožitvijo <b>1 razprška</b> začnite globoko in počasi vdihovati. Nadaljujte z vdihovanjem, dokler ne morete več.</p> 	<p>Zadržite dih tako dolgo, kot lahko, do <b>10 sekund.</b></p> 

Korak 3	Korak 4	Korak 5
<p>Ponovite korak 2 za drugi razpršek</p> 	<p>Ponovno namestite pokrovček ustnika.</p> 	<p>Usta sperite z vodo. Vodo izpljunite. <b>Ne pogoltnite je.</b></p> 

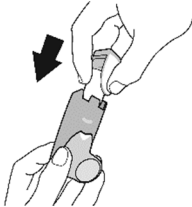
### **TEDENSKO SPIRANJE – Sprožilnik sperite enkrat na teden**

- Vsak teden sperite rumeni sprožilnik, da se zdravilo ne kopiči in prepreči razprševanje skozi ustnik.
- Ne dovolite, da se vsebnik zmoči.
- Po spiranju inhalator ponovno pripravite.

Spiranje 1	Spiranje 2
<p>Odstranite vsebnik in ga odložite. Ne dovolite da se vsebnik zmoči.</p> 	<p>Odstranite pokrovček ustnika.</p> 

Spiranje 3	Spiranje 4
<p>Toplo vodo pustite teči skozi ustnik 30 sekund, nato pa še skozi vrh sprožilnika 30 sekund. <b>Skupaj spirajte 60 sekund.</b></p> 	<p><b>Stresite ven čim več vode, kot jo lahko.</b></p>  <p><b>Ne sušite z brisačo ali robčkom.</b></p>

Spiranje 5	Spiranje 6
<p>Poglejte v sprožilnik in ustnik, če se je zdravilo nakopičilo. Če je prišlo do kopičenja, ponovite korake spiranja 3 do 5.</p> 	<p>Sušite na zraku, najbolje čez noč. Vsebnika <b>ne</b> vstavljajte nazaj v sprožilnik, če je še vedno moker.</p> 

Spiranje 7	Spiranje 8
<p>Ko se posuši, <b>najprej namestite pokrovček ustnika</b> in nato nežno potisnite vsebnik navzdol v sprožilnik.</p> 	<p>Ponovno pripravite inhalator s sprostitvijo <b>2 testnih razprškov</b>, pretresite pred vsakim testnim razprškom.</p> <div data-bbox="991 1429 1214 1592" style="background-color: #f9a825; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p><b>Skupno 2x pretresite in testno razpršite</b></p> </div>