

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riltrava Aerosphere 5 микрограма/7,2 микрограма/160 микрограма, суспензия под налягане за инхалация

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко отделно впръскване (доставена доза, от пулверизатора) съдържа 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат (formoterol fumarate dihydrate), 9 микрограма гликопирониев бромид (glycopyrronium bromide) еквивалентни на 7,2 микрограма гликопирониум и 160 микрограма будезонид (budesonide).

Това съответства на отмерена доза 5,3 микрограма формотеролов фумарат дихидрат, гликопирониев бромид 9,6 микрограма, еквивалентни на 7,7 микрограма гликопирониум и будезонид 170 микрограма.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Суспензия под налягане за инхалация

Бяла суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Riltrava Aerosphere е показан като поддържащо лечение при възрастни пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), които не са адекватно лекувани с комбинация на инхалаторен кортикостероид и дългодействащ бета2-агонист или комбинация на дългодействащ бета2-агонист и дългодействащ антагонист на мускариновите рецептори (за ефектите върху контрола на симптомите и предотвратяването на екзацербации вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната и максималната доза е две инхалации два пъти дневно (две инхалации сутрин и две инхалации вечер).

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да се приеме колкото е възможно по-скоро и следващата доза трябва да се приеме по обичайното време. Не трябва да се приема двойна доза, за компенсиране на забравена доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Този лекарствен продукт може да се използва в препоръчителната доза при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Може също да се използва в препоръчителната доза при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест, налагащ диализа, само ако очакваната полза превишава потенциалния риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт може да се използва с препоръчителната доза при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Може също да се използва с препоръчителната доза при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, само ако очакваната полза превишава потенциалния риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на този лекарствен продукт при деца и юноши (на възраст под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

За инхалаторно приложение.

Указания за употреба

За да се осигури правилно приложение на лекарствения продукт, лекар или друг медицински специалист трябва да покаже на пациента как да използва инхалатора правилно, като трябва също редовно да проверява адекватността на техниката на инхалиране на пациента. Пациентът трябва да бъде посъветван да чете листовката внимателно и да следва указанията за употреба, дадени в листовката.

Забележка: Важно е пациентът да бъде инструктиран:

- Да не употребява инхалатора, ако сушителят, който е вътре в торбичката от фолио, е изтекъл извън пакетчето си. За най-добри резултати инхалаторът трябва да бъде на стайна температура преди употреба.
- Да зареди инхалатора, като го разклати и изпръска във въздуха четири пъти преди първата употреба или два пъти, когато инхалаторът не е бил ползван повече от седем дни, след ежеседмичното измиване или ако е бил изпуснат.
- Да изплаква устата си с вода след инхалиране на дозата, за да се сведе до минимум риска от орофарингеална кандидоза. Да не гълта.

При впръскване на Riltrava Aerosphere определен обем от суспензията излиза от инхалатора под налягане. Когато пациентът вдишва през мундщука по същото време, когато впръсквава с инхалатора, веществото ще последва вдишания въздух в дихателните пътища.

Пациенти, които се затрудняват да координират впръскването с инхалирането, може да използват Riltrava Aerosphere с обемна камера, за да се осигури правилното приложение на лекарствения продукт. Riltrava Aerosphere може да се използва с обемни камери, включително Aerochamber Plus Flow-Vu.(вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е предназначен за употреба при остри състояния

Този лекарствен продукт не е показан за лечение на остри епизоди на бронхоспазм, т.е. като спасителна терапия.

Парадоксален бронхоспазм

Приложението на формотерол/гликопирониум/будезонид може да предизвика парадоксален бронхоспазм с поява на незабавни свиркащи хрипове и недостиг на въздух непосредствено след приложение, който може да бъде животозастрашаващ. Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови незабавно, ако настъпи парадоксален бронхоспазм. Състоянието на пациента трябва да бъде оценено и да се започне алтернативна терапия, ако е необходимо.

Влошаване на заболяване

Препоръчва се лечението с този лекарствен продукт да не се спира рязко. Ако пациентите считат, че лечението е неефективно, трябва да продължат с лечението, но трябва да се потърси медицинска помощ. Увеличаване на употребата на облекчаващи бронходилататори показва влошаване на основното заболяване и налага преоценка на терапията. Внезапно и прогресивно влошаване на симптомите на ХОББ е потенциално животозастрашаващо и пациентът трябва да да се подложи на спешна медицинска оценка.

Сърдечносъдови ефекти

Сърдечносъдови ефекти като като сърдечни аритмии, например предсърдно мъждене и тахикардия може да се наблюдават след приложение на антагонисти на мускариновите рецептори и симпатикомиметици, включително гликопирониум и формотерол. Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с клинично значимо неконтролирано и тежко сърдечносъдово заболяване, като например нестабилна исхемична болест на сърцето, остър миокарден инфаркт, кардиомиопатия, сърдечни аритмии и тежка сърдечна недостатъчност.

Трябва също да се внимава, когато се лекуват пациенти с известно или със съмнение за удължаване на QTc интервала. QTc > 450 милисекунди за мъже, или > 470 милисекунди за жени), както вродено, така и индуцирано от лекарствени продукти.

Системни кортикостероидни ефекти

Системни ефекти може да възникнат при всеки инхалаторен кортикостероид, особено при високи дози, предписвани за дълги периоди. Много по-малко вероятно е тези ефекти да възникнат при инхалаторно лечение отколкото при пероралните кортикостероиди. Възможните системни ефекти включват синдром на Cushing, къшингоиден хабитус, адренална супресия, намаляване на костната минерална плътност, катаракта и глаукома. Потенциалните ефекти върху костната плътност трябва да се имат предвид особено при пациенти на високи дози за продължителни периоди със съпътстващи рискови фактори за остеопороза.

Зрителни нарушения

При употреба на кортикостероиди за системно и локално приложение може да има съобщения за зрителни нарушения. Ако даден пациент получи симптоми, като напр. замъглено зрение или други зрителни нарушения, трябва да се обмисли насочването на пациента към офталмолог за оценка на възможните причини, които може да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като напр. централна серозна хориоретинопатия (central serous chorioretinopathy,

CSCR), които се съобщават след употреба на кортикостероиди за системно и локално приложение (вж. точка 4.8).

Преминаване от перорална терапия

Особено внимание е необходимо при пациенти, преминаващи от перорални стероиди, тъй като те може да останат в риск от нарушена надбъбречна функция за значително време. Пациентите, които са имали нужда от високодозова кортикостероидна терапия или продължително лечение с най-високата препоръчителна доза инхалаторни кортикостероиди, може също да бъдат в риск. Тези пациенти може да показват признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност, когато са изложени на тежък стрес. Трябва да се има предвид допълнително покритие със системни кортикостероиди по време на периоди на стрес или при планова операция.

Пневмония при пациенти с ХОББ

Повишение на честотата на пневмония, включително пневмония, налагаща хоспитализация, е наблюдавано при пациенти с ХОББ, получаващи инхалаторни кортикостероиди. Съществуват известни данни за повишен риск от пневмония при повишаване на дозата на стероидите, но това не се доказва убедително във всички проучвания.

Няма убедителни клинични данни за разлики в рамките на класа между инхалаторните кортикостероидни продукти на величината на риска от пневмония.

Лекарите трябва да останат бдителни за възможно развитие на пневмония при пациенти с ХОББ, тъй като клиничната картина на такива инфекции се припокрива със симптомите на екзацербации на ХОББ.

Рисковите фактори за пневмония при пациенти с ХОББ включват настоящо тютюнопушене, старческа възраст, нисък индекс на телесна маса (ИТМ) и тежка ХОББ.

Хипокалиемия

Потенциално сериозна хипокалиемия може да е резултат от терапия с β_2 -агонист. Това има потенциал да доведе до нежелани сърдечносъдови ефекти. Препоръчва се повишено внимание при тежка ХОББ, тъй като този ефект може да бъде потенциран от хипоксия. Хипокалиемията може също да бъде потенцирана чрез едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипокалиемия, като ксантинови производни, стероиди и диуретици (вж. точка 4.5).

Хипергликемия

Инхалация на високи дози β_2 -адренергични агонисти може да доведе до повишения на плазмената глюкоза. За това кръвната захар трябва да се проследява по време на лечението съгласно установени насоки при пациенти с диабет.

Съпътстващи заболявания

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тиреотоксикоза.

Антихолинергично действие

Поради неговото антихолинергично действие този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със симптоматична хиперплазия на простатата, ретенция на урина или с теснобъгълна глаукома. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на остра теснобъгълна глаукома и трябва да бъдат информирани да спрат употребата на този лекарствен продукт и незабавно да се свържат със своя лекар, ако развият някои от тези признаци и симптоми.

Едновременното приложение на този лекарствен продукт с други лекарствени продукти, съдържащи вещества с антихолинергична активност, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Тъй като гликопирониум се екскретира предимно през бъбреците, пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), включително тези с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа, трябва да се лекуват с този лекарствен продукт само ако очакваната полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, този лекарствен продукт трябва да се използва само ако очакваната полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2). Тези пациенти трябва да се наблюдават за потенциални нежелани реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Клинични проучвания за взаимодействия от типа лекарство-лекарство не са провеждани с този лекарствен продукт, обаче въз основа на *in vitro* проучвания се счита, че потенциалът за метаболитни взаимодействия е нисък (вж. точка 5.2).

Формотерол не инхибира CYP450 ензими в терапевтично приложими концентрации (вж. точка 5.2). Будезонид и гликопирониум не инхибират или индуцират CYP450 ензими в терапевтично приложими концентрации.

Метаболизмът на будезонид се медира предимно от CYP3A4 (вж. точка 5.2). Очаква се едновременното лечение с мощни инхибитори на CYP3A, напр. итраконазол, кетоконазол, HIV протеазни инхибитори и кобицистат-съдържащи продукти, да повиши риска от системни нежелани реакции, и трябва да се избягват, освен ако ползата превишава повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, като в този случай пациентите трябва да бъдат наблюдавани за системни кортикостероидни нежелани реакции. Това е от ограничено клинично значение при краткотрайно (1-2 седмици) лечение.

Ограничените данни за това взаимодействие при високи дози инхалиран будезонид показват, че може да възникне значително повишение на плазмените нива (средно четири пъти), ако итраконазол, 200 mg веднъж дневно, се прилага едновременно с инхалационен будезонид (единична доза от 1 000 микрограма).

Тъй като гликопирониум се елиминира главно по бъбречен път, потенциално биха могли да възникнат лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, повлияващи механизмите на бъбречна екскреция. *In vitro*, гликопирониум е субстрат на бъбречните транспортери OAT2 и MATE1/2K. Ефектът на циметидин, модел на инхибитор на OAT2 и MATE1, върху разпределението на инхалирания гликопирониум показва ограничено повишение на общата му системна експозиция (AUC_{0-1}) с 22% и леко понижение на бъбречния клирънс с 23% поради едновременното приложение на циметидин.

Фармакодинамични взаимодействия

Други антиму斯卡ринови лекарства и симпатикомиметици

Едновременното приложение на този лекарствен продукт с други антихолинергични лекарствени продукти и/или продукти, съдържащи дългодействащ β_2 -адренергични агонисти, не е проучвано и не се препоръчва, тъй като може да потенцира известните нежелани реакции

на инхалаторните мускаринови антагонисти или на β_2 -адренергичните агонисти (вж. точка 4.4 и точка 4.9).

Съпътстващо приложение на други бета- адренергични лекарствени продукти може да има потенциално адитивни ефекти; поради това е необходимо повишено внимание, когато други бета- адренергични лекарствени продукти се предписват едновременно с формотерол.

Лекарство-индуцирана хипокалиемия

Възможната първоначална хипокалиемия може да се потенцира от едновременно прилагани лекарствени продукти, включително ксантинови производни, стероиди и калий-несъхраняващи диуретици (вж. точка 4.4). Хипокалиемията може да повиши предразположението към аритмии при пациенти, които са лекувани с дигиталисови гликозиди.

β -адренергични блокери

β -адренергичните блокери (включително капки за очи) може да отслабят или инхибират ефекта на формотерол. Едновременната употреба на β -адренергични блокери трябва да се избягва, освен ако очакваната полза не превишава потенциалния риск. Ако са необходими β -адренергични блокери, предпочитат се кардиоселективни β -адренергични блокери.

Други фармакодинамични взаимодействия

Съпътстващо лечение с хинидин, дизопирамид, прокаинамид, антихистамини, инхибитори на моноаминооксидазата, трициклични антидепресанти и фенотиазини могат да удължат QT интервала и да увеличат риска от камерни аритмии. В допълнение, L-допа, L-тироксин, окситоцин и алкохол могат да нарушат сърдечната толерантност към бета2-симпатикомиметици.

Съпътстващо лечение с инхибитори на моноаминооксидазата, включително лекарствени продукти с подобни свойства като фуразолидон и прокарбазин, може да ускорят хипертоничните реакции.

Съществува повишен риск от аритмии при пациенти, получаващи съпътстваща анестезия с халогенирани въглеводороди.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничено количество данни от употребата на будезонид, гликопирониум и формотерол при бременни жени.

Данни от употребата на инхалаторен будезонид при над 2 500 експонирани бременности не показват повишен тератогенен риск, свързан с будезонид. Проучвания с единична доза при хора установяват, че много малки количества гликопирониум преминава плацентарната бариера.

Няма опит с или доказателства за проблеми с безопасността при употребата на пропелант норфлуран (HFa134a) по време на бременност или кърмене при хора. Проучванията обаче за ефекта на HFa134a върху репродуктивната функция и ембриофеталното развитие при животни не показват клинично значими нежелани ефекти.

Не са провеждани репродуктивни токсикологични проучвания при животни с този лекарствен продукт. Доказано е, че будезонид индуцира ембриофетална токсичност в плъхове и зайци, ефект на класа глюкокортикоиди. В много високи дози/нива на системна експозиция формотерол предизвиква имплантационни загуби, както и намаление на теглото при раждане и на ранната постнатална преживяемост, докато гликопирониум няма значими ефекти върху репродукцията (вж. точка 5.3).

Приложението на този лекарствен продукт при бременни жени трябва да се обмисли само ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Едно клинично фармакологично проучване показва, че инхалираният будезонид се екскретира в кърмата. Будезонид обаче не се открива в кръвни проби от естествено хранени кърмачета. Въз основа на фармакокинетичните параметри е изчислено, че плазмената концентрация в детето е под 0,17% от плазмената концентрация на майката. Следователно, не се очакват ефекти, дължащи се на будезонид, при кърмачета, чиито майки са получавали терапевтични дози за този лекарствен продукт. Не е известно дали гликопирониум или формотерол се екскретират в кърмата. Съобщават се данни за преминаване на гликопирониум и формотерол в майчиното мляко при плъхове.

Приложение на този лекарствен продукт при жени, които кърмят, трябва да се има предвид само ако очакваната полза за майката е по-голяма от възможния риск за детето.

Фертилитет

Проучвания при плъхове са показали нежелани ефекти върху фертилитета само при дозови нива по-високи от максималната експозиция на формотерол при хора (вж. точка 5.3). Будезонид и гликопирониум поотделно не предизвикват никакви нежелани ефекти върху фертилитета при плъхове. Няма вероятност този лекарствен продукт, приложен в препоръчителната доза, да повлияе фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Riltrava Aerosphere не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Замайване, обаче е нечеста нежелана реакция, която следва да се вземе предвид при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност се характеризира с ефектите на класа кортикостероиди, антихолинергици и β_2 -адренергични ефекти на класа, свързани с отделните компоненти на комбинацията. Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, получаващи този лекарствен продукт са пневмония (4,6%), главоболие (2,7%) и инфекция на пикочните пътища (2,7%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Списъкът на нежеланите реакции се основава на опита с този лекарствен продукт от клиничните изпитвания и опита с отделните компоненти.

Честотата на нежеланите реакции е определена, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции по честота и системо-органен клас (СОК)

Системо-органен клас	Предпочитан термин	Честота
<i>Инфекции и инфестации</i>	Орална кандидоза Пневмония	Чести
<i>Нарушения на имунната система</i>	Свръхчувствителност	Нечести
	Ангиноедем	Неизвестна
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	Признаци или симптоми на системни глюкокортикостероидни ефекти, напр. хипофункция на надбъбречната жлеза	Много редки
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Хипергликемия	Чести
<i>Психични нарушения</i>	Тревожност Безсъние	Чести
	Депресия Възбуда Безпокойство Нервност	Нечести
	Поведенчески отклонения	Много редки
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие	Чести
	Замаяност Тремор	Нечести
<i>Нарушения на очите</i>	Замъглено зрение (вж. точка 4.4) Катаракта Глаукома	Неизвестна
<i>Сърдечни нарушения</i>	Сърцебиене	Чести
	Стенокардия Тахикардия Сърдечни аритмии (предсърдно мъждене, надкамерна тахикардия и екстрасистоли)	Нечести
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Дисфония Кашлица	Чести
	Дразнене в гърлото Бронхоспазъм	Нечести
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Гадене	Чести
	Сухота в устата	Нечести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Образуване на синини	Нечести
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Мускулни спазми	Чести
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Задържане на урина	Нечести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Болка в гърдите	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Пневмония

KRONOS е 24-седмично проучване при общо 1 896 пациенти с умерена до много тежка степен на ХОББ (среден ФЕО₁ след бронходилататор при скринирането 50% от очаквания, стандартно отклонение [SD] 14%), 26% от които са получили екзацербация на ХОББ в годината преди включване в проучването. Честотата на потвърдени събития на пневмония, съобщени до 24 седмици, е 1,9% (12 пациенти) за Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 пациенти) за формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум (FOR/GLY) MDI 5/7,2 микрограма (n=625), 1,9% (6 пациенти) за формотеролов фумарат дихидрат/будезонид (FOR/BUD) MDI 5/160 микрограма (n=314) и 1,3% (4 пациенти) за откритото лечение с формотеролов фумарат дихидрат/будезонид Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 микрограма (n=318). В KRONOS няма случаи с летален изход на пневмония с Riltrava Aerosphere.

ETHOS е 52-седмично проучване при общо 8 529 пациенти (в популацията за проучване на безопасността) с умерена до много тежка степен на ХОББ и анамнеза за умерени или тежки екзацербации в рамките на предходните 12 месеца (среден ФЕО₁ след бронходилататор при скринирането 43% от очаквания, SD 10%). Честотата на потвърдена пневмония е 4,2% (90 пациенти) за Riltrava Aerosphere (n=2 144), 3,5% (75 пациенти) за формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум/будезонид (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 микрограма (n=2 124), 2,3% (48 участници) за FOR/GLY MDI 5/7,2 микрограма (n=2 125) и 4,5% (96 участници) FOR/BUD MDI 5/160/ микрограма (n=2 136). В ETHOS има пет случая с летален изход на пневмония по време на фазата на лечение в проучването (два с FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, три с FOR/GLY MDI и нито един с Riltrava Aerosphere).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до засилени антихолинергични и/или β_2 -адренергични признаци и симптоми, най-честите от които включват замъглено зрение, сухота в устата, гадене, мускулен спазъм, тремор, главоболие, сърцебиене и систолна хипертония. Когато се използва хронично в прекомерни дози, може да се появят системни глюкокортикостероидни ефекти.

Няма точно определено лечение при предозиране с този лекарствен продукт. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван поддържащо с подходящо проследяване при нужда.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, адренергични средства в комбинация с антихолинергични средства включително тройни комбинации с кортикостероиди, АТС код: R03AL11.

Механизъм на действие

Riltrava Aerosphere съдържа будезонид, глюкокортикостероид и два бронходилататора: гликопирониум, дългодействащ мускаринов антагонист (антихолинергик) и формотерол, дългодействащ β_2 -адренергичен агонист.

Будезонид е глюкокортикостероид, който при инхалиране има бързо (в рамките на часове) и дозозависимо противовъзпалително действие в дихателните пътища.

Гликопирониум е дългодействащ мускаринов антагонист, който често се отнася към антихолинергичните средства. Основните мишени на антихолинергичните лекарства са мускариновите рецептори, локализирани в респираторния тракт. В дихателните пътища той проявява фармакологични ефекти чрез инхибиране на М3 рецепторите в гладката мускулатура, което води до бронходилатация. Антагонизмът е конкурентен и обратим. Предотвратяването на бронхоконстриктивните ефекти, индуцирани от метилхолин и ацетилхолин, е дозозависимо и продължава повече от 12 часа.

Формотерол е селективен β_2 -адренергичен агонист, който при инхалиране води до бързо и продължително отпускане на бронхиалната гладка мускулатура при пациенти с обратима обструкция на дихателните пътища. Бронходилатиращият ефект е дозозависим, с начало на ефекта в рамките на 1-3 минути след инхалацията. Продължителността на ефекта е най-малко 12 часа след еднократна доза.

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на Riltrava Aerosphere са оценени при пациенти с умерена до много тежка ХОББ в две рандомизирани клинични изпитвания с успоредни групи, ETHOS и KRONOS. Двете проучвания са многоцентрови, двойнослепи. Пациентите са симптоматични със скор от Теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test, CAT) ≥ 10 , които получават две или повече дневни поддържащи терапии в продължение на най-малко 6 седмици преди скрининга.

ETHOS е 52-седмично изпитване (N=8 588 рандомизирани; 60% мъже, средна възраст 65 години), в което се сравняват две инхалации на Riltrava Aerosphere формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум (FOR/GLY) MDI 5/7,2 микрограма, и формотеролов фумарат дихидрат/будезонид (FOR/BUD) MDI 5/160 микрограма. Пациентите имат умерена до много тежка ХОББ (ФЕО₁ след бронходилататор $\geq 25\%$ до $<65\%$ от очаквания) и трябва да имат анамнеза за една или повече умерени или тежки екзацербации на ХОББ в годината преди скрининга. Съотношението на пациенти с умерена, тежка и много тежка степен на ХОББ е съответно 29%, 61% и 11%. Средният изходен ФЕО₁ във всички групи е 1 021-1 066 ml и по време на скрининга средният процент прогнозиран ФЕО₁ след бронходилататор е 43%, а средният САТ скор е 19,6. Средната изходна стойност ФЕО₁ във всички групи е 1 021-1 066 ml, а по време на скрининга средният процент след бронходилататор прогнозира ФЕО₁ е 43%, а средният САТ резултат е 19, 6. Първичната крайна точка на изпитването ETHOS е честотата на умерени или тежки екзацербации на ХОББ по време на лечение с Riltrava Aerosphere в сравнение с FOR/GLY MDI и FOR/BUD MDI.

KRONOS е 24-седмично изпитване (N=1 902 рандомизирани; 71% мъже, средна възраст 65 години), в което се сравняват две инхалации два пъти дневно на Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 микрограма, FOR/BUD MDI 5/160 микрограма и открито лечение с активно лекарство за сравнение формотеролов фумарат дихидрат/будезонид Turbuhaler (FOR/BUD ТВН) 6/200 микрограма. Пациентите имат умерена до много тежка ХОББ (ФЕО₁ след бронходилататор $\geq 25\%$ до $<80\%$ от очаквания). Съотношението на пациентите с умерена, тежка и много тежка ХОББ е съответно 49%, 43% и 8%. Средният изходен ФЕО₁ във всички групи е 1 050-1 193 ml, а по време на скрининга средният процент от очаквания ФЕО₁ след бронходилататор е 50%, над 26% от пациентите съобщават анамнеза за една или повече умерена или тежка екзацербация на ХОББ през изминалата година и средният САТ скор е 18,3. Проведено е 28-седмично удължаване до 52 седмици на лечение в една подгрупа от участниците. Първичните крайни точки на проучването KRONOS са ФЕО₁ по време на лечение площ под кривата от 0-4 часа (ФЕО₁ AUC₀₋₄) за 24 седмици при Riltrava Aerosphere в сравнение с FOR/BUD MDI и промяната по време на лечение, спрямо изходното ниво на сутрешния преддозов ФЕО₁ за 24 седмици при Riltrava Aerosphere в сравнение със FOR/GLY MDI.

При включване в проучването най-честите лекарства за ХОББ, съобщени в проучванията ETHOS и KRONOS са ICS+LABA+LAMA (съответно 39%, 27%), и ICS+LABA (съответно 31%, 38%), LAMA+LABA (съответно 14%, 20%).

Ефект върху екзацербациите

Умерени или тежки екзацербации:

В 52-седмичното проучване ETHOS Riltrava Aerosphere значимо намалява средногодишната честота на умерени/тежки екзацербации по време на лечението с 24% (95% CI: 17, 31; $p < 0,0001$) в сравнение с FOR/GLY MDI (честота; 1,08 спр. 1,42 събития на пациентогодина) и с 13% (95% CI: 5, 21; $p = 0,0027$) в сравнение с FOR/BUD MDI (честота; 1,08 спр. 1,24 събития на пациентогодина).

Ползите, наблюдавани по отношение на честотата на годишна база на умерени/тежки ХОББ екзацербации над 24 седмици в KRONOS като цяло съответстват на тези, наблюдавани в ETHOS. Подобренията в сравнение с FOR/GLY MDI са статистически значими, обаче подобрения в сравнение с FOR/BUD MDI и FOR/BUD TBH не достигат статистическа значимост.

Тежки екзацербации (водещи до хоспитализация или смърт):

В ETHOS Riltrava Aerosphere числено намалява годишната честота на тежки екзацербации по време на лечение с 16% (95% CI: -3, 31; $p = 0,0944$) в сравнение с FOR/GLY MDI (честота; 0,13 спр. 0,15 събития на пациентогодина) и значимо намалява годишната честота на тежки екзацербации с 20% (95% CI: 3, 34; $p = 0,0221$) в сравнение с FOR/BUD MDI (честота; 0,13 спр. 0,16 събития на пациентогодина).

В двете проучвания ползи по отношение на екзацербациите са наблюдавани при пациентите с умерена, тежка и много тежка ХОББ.

Ефекти върху белодробната функция

В ETHOS и KRONOS Riltrava Aerosphere подобрява белодробната функция по време на лечение ($FEV_{0.1}$) в сравнение с FOR/GLY MDI и FOR/BUD MDI (вж. Таблица 2 за ETHOS и Таблица 3 за KRONOS). Наблюдава се продължителен ефект за 24-седмичния период на лечение в двете проучвания и в продължение на 52 седмици в ETHOS.

Таблица 2: Анализи на белодробната функция – ETHOS (спирометрично подпроучване)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Разлика между лечението 95% CI	
				Riltrava Aerosphere спр. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere спр. FOR/BUD MDI
Най-ниска стойност на $FEV_{0.1}$ (ml) за 24 седмици, LS на средната промяна от изходното ниво (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p < 0,0001$	76 ml (58, 94) $p < 0,0001$ #
$FEV_{0.1}$ AUC ₀₋₄ за 24 седмици; LS на средната промяна от изходното ниво (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 -стойност не е коригирана за множественост в йерархичния план за изследване

LS = най-малките квадрати, SE = стандартна грешка, CI = доверителен интервал, N = брой в популация с намерение за лечение (Intent-to-Treat)

Таблица 3: Анализи на белодробната функция – KRONOS

	Riltrava Aerosphere (N=639)	FOR/GLY MDI (N=625)	FOR/BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Разлика между лечението 95% CI		
					Riltrava Aerosphere спр. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere спр. FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere спр. FOR/BUD TBH
Най-ниска стойност на ФЕО ₁ (ml) за 24 седмици, LS на средната промяна от изходното ниво (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 [#]
ФЕО ₁ AUC ₀₋₄ за 24 седмици; LS на средната промяна от изходното ниво (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-стойност не е коригирана за множественост в йерархичния план за изследване

LS = най-малките квадрати, SE = стандартна грешка, CI = интервална доверителност, N = брой в популация с намерение за лечение

Облекчаване на симптомите

В ETHOS, изходните средни скорове за диспнея варират от 5,8 - 5,9 в групите на лечение. Riltrava Aerosphere значимо подобрява недостига на въздух (измерен с използване на фокален скор на Индекса за преходна диспнея (Transition Dyspnoea Index, TDI) за 24 седмици) в сравнение с FOR/GLY MDI (0,40 единици; 95% CI: 0,24; 0,55; p<0,0001) и в сравнение с FOR/BUD MDI (0,31 единици; 95% CI: 0,15; 0,46; p<0,0001). Подобренията се поддържат за 52 седмици. В KRONOS изходните средни резултати за диспнея варират от 6,3 – 6,5 в групите на лечение. Riltrava Aerosphere значително подобрява недостига на въздух за 24 седмици в сравнение с FOR/BUD TBH (0,46 единици; 95% CI: 0,16, 0,77; p=0,0031). Подобренията в сравнение с FOR/GLY MDI и FOR/BUD MDI не достигат статистическа значимост.

Качество на живот, свързано със здравето

В ETHOS Riltrava Aerosphere значимо подобрява здравния статус, специфичен за заболяването (оценен чрез Респираторния въпросник на St. George [St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ] общ скор), за 24 седмици в сравнение с FOR/GLY MDI (подобрене -1,62; 95% CI: -2,27, -0,97; p<0,0001) и в сравнение с FOR/BUD MDI (подобрене -1,38, 95% CI: -2,02, -0,73; p<0,0001). Подобренията се поддържат за 52 седмици. В KRONOS, подобренията сравнени с FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI и FOR/BUD TBH не достигат статистическа значимост.

Употреба на спасително лекарство

В ETHOS Riltrava Aerosphere значимо намалява употребата на спасително лекарство по време на лечение за 24 седмици в сравнение с FOR/GLY MDI (разлика между лечението -0,51 впръсквания/ден; 95% CI: -0,68, -0,34; p<0,0001) и FOR/BUD MDI (разлика между лечението -0,37 впръсквания/ден; 95% CI: -0,54, -0,20; p<0,0001). Намалението се поддържа за

52 седмици. В KRONOS, разликите сравнени с FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI и FOR/BUD TBH не са статистически значими.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Riltrava Aerosphere във всички подгрупи на педиатричната популация при ХОББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След инхалация на комбинацията формотерол, гликопирониум и будезонид, фармакокинетиката на всеки компонент е подобна на наблюдаваната при отделно приложение на всяко активно вещество.

Ефект на обемната камера

Употребата на този лекарствен продукт с обемна камера Aerochamber Plus Flow-Vu при здрави доброволци повишава общата системна експозиция (измерена чрез AUC_{0-t}) на будезонид и гликопирониум съответно с 33% и 55%, докато експозицията на формотерол е непроменена. При пациенти с добра техника на инхалиране системната експозиция не се повишава с употребата на обемна камера.

Абсорбция

Будезонид

След инхалаторно приложение на този лекарствен продукт при пациенти с ХОББ $C_{\max}$ на будезонид настъпва в рамките на 20 до 40 минути. Стационарно състояние се достига след приблизително 1 ден на многократно прилагане на този лекарствен продукт и степента на експозиция е приблизително 1,3 пъти по-висока отколкото след първата доза.

Гликопирониум

След инхалаторно приложение на този лекарствен продукт при пациенти с ХОББ, $C_{\max}$ на гликопирониум настъпва след 6 минути. Стационарно състояние се достига след приблизително 3 дни на многократно прилагане на този лекарствен продукт и степента на експозиция е приблизително 1,8 пъти по-висока отколкото след първата доза.

Формотерол

След инхалаторно приложение на този лекарствен продукт при пациенти с ХОББ, $C_{\max}$ на формотерол настъпва в рамките на 40 до 60 минути. Стационарно състояние се достига след приблизително 2 дни на многократно прилагане на този лекарствен продукт и степента на експозиция е приблизително 1,4 пъти по-висока отколкото след първата доза.

Разпределение

Будезонид

Изчисленият привиден обем на разпределение на будезонид в стационарно състояние е 1 200 l, получен чрез популационен фармакокинетичен анализ. Свързването с плазмените протеини за будезонид е приблизително 90%.

Гликопирониум

Изчисленият видим обем на разпределение на гликопирониум в стационарно състояние е 5 500 l, получен чрез популационен фармакокинетичен анализ. В диапазона на концентрациите от 2-500 pmol/l свързването с плазмените протеини на гликопирониум варира от 43% до 54%.

Формотерол

Изчисленият видим обем на разпределение на формотерол в стационарно състояние е 2 400 l, получен чрез популационен фармакокинетичен анализ. В диапазона на концентрациите от 10-500 nmol/l свързването с плазмените протеини на формотерол варира от 46% до 58%.

Биотрансформация

Будезонид

Будезонид се подлага на екстензивна (приблизително 90%) биотрансформация на първо преминаване през черния дроб до метаболити с ниска глюкокортикостероидна активност. Глюкокортикостероидната активност на главните метаболити, 6 β -хидрокси-будезонид и 16 α -хидрокси-преднизолон, е под 1% от активността на будезонид.

Гликопирониум

Въз основа на литературни данни и на проучване *in vitro* на човешки хепатоцити метаболизмът играе незначителна роля за общото елиминиране на гликопирониум. Установено е, че CYP2D6 е преобладаващият ензим, участващ в метаболизма на гликопирониум.

Формотерол

Основният метаболизъм на формотерол е чрез пряко глюкуронидиране и О-деметиране, последвано от конюгиране до неактивни метаболити. Вторичните метаболитни пътища включват деформиране и сулфатно конюгиране. Установено е, че CYP2D6 и CYP2C са предимно отговорни за О-деметирането.

Елиминиране

Будезонид

Будезонид се елиминира посредством метаболизъм, катализиран главно от ензима CYP3A4. Метаболитите на будезонид се екскретират в урината в непроменен вид или в конюгирана форма. Само незначителни количества непроменен будезонид се откриват в урината. Ефективният терминален елиминационен полуживот на будезонид, получен чрез популационен фармакокинетичен анализ, е 5 часа.

Гликопирониум

След i.v. приложение на доза 0,2 mg изотопно маркиран гликопирониум 85% от дозата се открива в урината 48 часа след приложението, като известна радиоактивност се открива също и в жлъчката. Ефективният терминален елиминационен полуживот на гликопирониум, получен чрез популационен фармакокинетичен анализ, е 15 часа.

Формотерол

Екскрецията на формотерол е проучена при шест здрави доброволци след едновременно приложение на изотопно маркиран формотерол чрез перорален и i.v. път. В това проучване 62% от радиоактивността, свързана с лекарството, се открива в урината, докато 24% се елиминират във фекалиите. Ефективният терминален елиминационен полуживот на формотерол, получен чрез популационен фармакокинетичен анализ, е 10 часа.

Специални популации

Възраст, пол, раса/етнос и тегло

Не е необходима корекция на дозата въз основа на ефекта на възрастта, пола или теглото върху фармакокинетичните показатели на будезонид, гликопирониум и формотерол. Няма съществени разлики в общата системна експозиция (AUC) на всички съединения между здрави доброволци от Япония, Китай и от западните държави. Липсват достатъчно фармакокинетични данни за другите етнически принадлежности или раси.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с този лекарствен продукт при пациенти с чернодробно увреждане. Тъй като обаче и будезонид, и формотерол се елиминират предимно чрез чернодробен метаболизъм, може да се очаква повишена експозиция при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Гликопирониум се изчиства от системното кръвообращение предимно чрез бъбречна екскреция и поради това не се очаква чернодробното увреждане да повлияе системната експозиция.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания за оценка на ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на будезонид, гликопирониум и формотерол.

Ефектът на бъбречно увреждане върху експозицията на будезонид, гликопирониум и формотерол в продължение на до 24 седмици е оценен чрез популационен фармакокинетичен анализ. Изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) варира от 31-192 ml/min, което представлява диапазон от умерено бъбречно увреждане до липса на бъбречно увреждане. Симулирането на системна експозиция (AUC_{0-12}) при участници с ХОББ с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 45 ml/min) показва приблизително 68% повишение на гликопирониум в сравнение с пациенти с ХОББ с нормална бъбречна функция (eGFR >90 ml/min). Установено е, че бъбречната функция не повлиява експозицията на будезонид или формотерол. При пациентите с ХОББ едновременно с ниско телесно тегло и умерено-тежко нарушена бъбречна функция може да се наблюдава приблизително удвояване на системната експозиция на гликопирониум.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Не са провеждани проучвания с комбинацията на будезонид, гликопирониум и формотерол по отношение на генотоксичност, канцерогенен потенциал и токсичност за репродукцията и развитието.

В проучвания на репродукцията при животни се доказва, че глюкокортикостероидите, като напр. будезонид, индуцират малформации (разцепено небце, скелетни малформации). Тези експериментални резултати при животни обаче не са от значение при хора в препоръчителните дози (вж. точка 4.6). Будезонид не показва туморогенен потенциал при мишки. При плъхове е наблюдавана повишена честота на хепатоцелуларни тумори, които се считат за ефект на класа при плъхове след продължителна експозиция на кортикостероиди.

Проучванията на репродукцията при животни с формотерол показват леко намален фертилитет при мъжките плъхове при висока системна експозиция и имплантационни загуби, както и намалена ранна постнатална преживяемост и намалено тегло при раждането при значително по-висока системна експозиция от експозицията, достигана по време на клиничното приложение. Леко повишение на честотата на маточни лейомиоми е наблюдавано при плъхове и мишки, третирани с формотерол, – ефект, който се счита за ефект на класа при гризачи след продължителна експозиция на високи дози β_2 -адренорецепторни агонисти.

Проучванията на репродукцията при животни с гликопирониум показват намалено фетално тегло при плъхове и зайци и слабо наддаване на тегло на потомството на плъхове преди отбиването при значително по-висока системна експозиция от достигнатата по време на клиничното приложение. Не са наблюдавани данни за канцерогенност при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Норфлуран
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин
Калциев хлорид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Да се използва в рамките на 3 месеца след отваряне на торбичката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
Да не се излага на температури по-високи от 50°C. Да не се пробива опаковката под налягане.
Да се съхранява на сухо място.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Riltrava Aerosphere е инхалатор с отмерени дози под налягане, състоящ се от контейнер с алуминиево покритие, жълт пластмасов пулверизатор и бял мундшук с прикрепена сива пластмасова капачка и индикатор за дозите. Всеки инхалатор е опакован индивидуално в торбичка от ламинирано фолио, съдържаща саше със сушител, и опакована в картонена опаковка.

Опаковка от 1 контейнер със 120 впръсквания.
Групови опаковки с 360 (3 контейнера със 120) впръсквания.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Опаковката под налягане не трябва да чупи, пробива или изгаря, дори когато е видимо празна.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1604/001 120 впръсквания
EU/1/21/1604/002 360 впръсквания (3 опаковки със 120)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 6 януари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните действия и дейности, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ЕДИН ИНХАЛАТОР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 микрограма суспензия под налягане за инхалация
формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум/будезонид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко единично впръскване съдържа 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат,
9 микрограма гликопирониев бромид, еквивалентни на 7,2 микрограма гликопирониум и
160 микрограма будезонид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Норфлуран, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и калциев хлорид.
Съдържа флуорсъдържащи парникови газове.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия под налягане за инхалация.
120 впръсквания (1 инхалатор)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение
Отворете тук

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва в рамките на 3 месеца от отваряне на торбичката

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да не се излага на температури по-високи от 50°C.
Да не се пробива опаковката под налягане.
Да се съхранява на сухо място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1604/001 120 впръсквания

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

riltrava aerosphere

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, ГРУПОВА ОПАКОВКА – C BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 микрограма суспензия под налягане за инхалация
формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум/будезонид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко единично впръскване съдържа 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат,
9 микрограма гликопирониев бромид, еквивалентни на 7,2 микрограма гликопирониум и
160 микрограма будезонид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Норфлуран, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и калциев хлорид.
Съдържа флуорсъдържащи парникови газове.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия под налягане за инхалация.

Групова опаковка: 360 впръсквания (3 опаковки от 120 впръсквания)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва в рамките на 3 месеца от отваряне на торбичката

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да не се излага на температури по-високи от 50°C.
Да не се пробива инхалатора под налягане.
Да се съхранява на сухо място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1604/002 360 впръсквания (3 опаковки със 120)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

riltrava aerosphere

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 микрограма суспензия под налягане за инхалация
формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум/будезонид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко единично впръскване съдържа 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат,
9 микрограма гликопирониев бромид, еквивалентни на 7,2 микрограма гликопирониум и
160 микрограма будезонид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Норфлуран, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и калциев хлорид.
Съдържа флуорсъдържащи парникови газове.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Суспензия под налягане за инхалация.
120 впръсквания (1 инхалатор). Компонент от груповата опаковка, да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Инхалаторно приложение
Отворете тук

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва в рамките на 3 месеца от отваряне на торбичката

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.
Да не се излага на температури по-високи от 50°C.
Да не се пробива опаковката под налягане.
Да се съхранява на сухо място.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1604/002 360 впръсквания (3 опаковки със 120)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

riltrava aerosphere

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ТОРБИЧКА ОТ ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 микрограма суспензия под налягане за инхалация
формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум/будезонид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва в рамките на 3 месеца от отваряне на торбичката

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Инхалаторно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Разклатете добре преди употреба.
Не гълтайте сушителя.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ИНХАЛАТОРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg под налягане за инхалация
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide
Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 впръсквания

6. ДРУГО

AstraZeneca

Отворен на:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ОПАКОВКАТА ПОД НАЛЯГАНЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg под налягане за инхалация
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide
Инхалаторно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 впръсквания

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Riltrava Aerosphere 5 микрограма/7,2 микрограма/160 микрограма, суспензия под налягане за инхалация

формотеролов фумарат дихидрат/гликопирониум/будезонид
(formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Riltrava Aerosphere и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Riltrava Aerosphere
3. Как да използвате Riltrava Aerosphere
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Riltrava Aerosphere
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Указания за употреба

1. Какво представлява Riltrava Aerosphere и за какво се използва

Riltrava Aerosphere съдържа три активни вещества: формотеролов фумарат дихидрат, гликопирониум и будезонид.

- Формотеролов фумарат дихидрат и гликопирониум принадлежат към група лекарства наречени “бронходилататори”. Те действат по различни начини, за да предотвратят стягането на мускулите около дихателните пътища, като улесняват навлизането и излизането на въздух в белите дробове.
- Будезонид принадлежи към група лекарства, наречени “кортикостероиди”. Те действат като намаляват възпалението в белите Ви дробове.

Riltrava Aerosphere е инхалатор, който се използва при възрастни с белодробно заболяване наречено „хронична обструктивна белодробна болест“ (или „ХОББ“), продължително заболяване на дихателните пътища в белите дробове.

Riltrava Aerosphere се използва за облекчаване на дишането и подобряване на симптомите на ХОББ, като например недостиг на въздух, свиркащи хрипове и кашлица. Riltrava Aerosphere може също да предотврати активизирането (екзацербации) на ХОББ.

Riltrava Aerosphere доставя активните вещества в белите дробове при вдишване. Ако използвате това лекарство редовно два пъти на ден, то ще помогне за намаляване на ефектите на ХОББ върху ежедневния Ви живот.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Riltrava Aerosphere

Не използвайте Riltrava Aerosphere, ако

- сте алергични към формотеролов фумарат дихидрат, гликопирониум, будезонид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Riltrava Aerosphere се използва като продължително поддържащо лечение на ХОББ. **Не го използвайте за лечение на внезапен пристъп на недостиг на въздух или свиркащи хрипове.**

Проблеми с дишането непосредствено след приложение

Ако получите стягане в гърдите, кашлица, свиркащи хрипове или недостиг на въздух непосредствено след като използвате Riltrava Aerosphere, **спрете употребата му и кажете веднага на Вашия лекар** (вижте „Сериозни нежелани реакции“ в началото на точка 4 за повече информация).

Ако недостигът Ви на въздух, стягането в гърдите, свиркащите хрипове или кашлицата се влошават, докато използвате Riltrava Aerosphere, трябва да продължите да използвате Riltrava Aerosphere, но да се свържете с Вашия лекар възможно най-скоро, тъй като може да се нуждаете от допълнително лечение.

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Riltrava Aerosphere, ако:

- имате високо кръвно налягане или проблеми със сърцето;
- имате диабет;
- имате белодробна инфекция;
- имате проблеми с щитовидната жлеза;
- имате ниски нива на калий в кръвта;
- имате проблеми с простатата или проблеми с уринирането;
- имате очен проблем, наречен „глаукома със затворен ъгъл“;
- имате проблеми с бъбреците или с черния дроб.

Говорете с Вашия лекар, ако мислите, че някои от горните може да се отнасят до Вас.

Деца и юноши

Riltrava Aerosphere не е проучван при деца и юноши. Не давайте това лекарство на деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Riltrava Aerosphere

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, получени без рецепта и билкови лекарства. Това се налага, защото Riltrava Aerosphere може да повлияе действието на някои лекарства. Също така някои лекарства могат да повлияят действието на Riltrava Aerosphere или да повишат вероятността от получаване на нежелани реакции.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- лекарства, наречени бета-блокери (като напр. атенолол или пропранолол), които може да се използват за високо кръвно налягане или проблеми със сърцето или за лечение на глаукома (като напр. тимолол);
- лекарства, които се използват за лечение на гъбични инфекции, като напр. кетоконазол или итраконазол;
- лекарства, които се използват за лечение на ХИВ инфекция, като напр. ритонавир или кобицистат;
- лекарства, които понижават количеството на калий в кръвта, като напр.:
 - кортикостероиди, приемани през устата (като напр. преднизолон);
 - диуретици- лекарства, които увеличават отделянето на урина (като напр. фуросемид или хидрохлоротиазид), които могат да се използват за лечение на високо кръвно налягане;
 - някои лекарства, използвани за лечение на проблеми с дишането (като напр. теофилин), наречени „метилксантини“;
- всички лекарства, които действат по същия начин като Riltrava Aerosphere, като напр. тиотропиум, ипратропиум, аклидиниум, умеклидиниум или салметерол, арформотерол,

вилантерол, олодатерол или индакатерол. Не използвайте Riltrava Aerosphere, ако вече използвате тези лекарства.

- лекарства, които се използват за лечение на проблеми със сърдечния ритъм, като напр. амиодарон;
- лекарства, които могат да променят електрическата активност на сърцето (наречена „QT интервал“), като напр. лекарства за:
 - депресия (като напр. инхибитори на моноаминооксидазата или трициклически антидепресанти);
 - бактериални инфекции (като напр. еритромицин, кларитромицин или телитромицин);
 - алергични реакции (антихистамини).

Ако нещо от горните се отнася до Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Riltrava Aerosphere.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не използвайте Riltrava Aerosphere, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви каже, че може.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви каже, че може.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Замаяност, обаче, е нечеста нежелана реакция, която трябва да се вземе под внимание при шофиране и работа с машини.

3. Как да използвате Riltrava Aerosphere

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да използвате

Препоръчителната доза е две впръсквания два пъти на ден – две впръсквания сутрин и две впръсквания вечер.

Важно е да използвате Riltrava Aerosphere всеки ден- дори и да нямате симптоми на ХОББ по това време.

Помнете: Винаги изплаквайте устата си с вода след като използвате Riltrava Aerosphere. Това е необходимо, за да се премахне всяко лекарство, което е останало в устата. Изплюйте тази вода, не я гълтайте.

Как да го използвате

Riltrava Aerosphere е за инхалаторно приложение.

Моля, прочетете „Указания за употреба“ в края на тази листовка. Ако не сте сигурни как да използвате Riltrava Aerosphere, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Използване на Riltrava Aerosphere с обемна камера

Може да Ви се стори трудно да вдишвате и в същото време да натискате инхалатора. Ако това се случи, говорете с Вашия лекар или фармацевт. Може да помогне, ако използвате „обемна камера“ с инхалатора си.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Riltrava Aerosphere

Ако сте използвали повече от необходимата доза Riltrava Aerosphere, говорете веднага с лекар или фармацевт. Може да се нуждаете от медицинска помощ. Може да забележите, че сърцето Ви бие по-бързо от обикновено, чувствате се нестабилни, имате проблеми със зрението, имате сухота в устата или главоболие или имате позиви за повръщане (гадене).

Ако сте пропуснали да използвате Riltrava Aerosphere

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вземете я веднага след като се сетите.

Ако обаче вече е почти време за следващата Ви доза, пропуснете забравената доза. Не правете повече от две впръсквания два пъти на ден в един и същи ден.

Ако сте спрели употребата на Riltrava Aerosphere

Това лекарство е за продължителна употреба. Използвайте това лекарство толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви каже. То ще бъде ефективно, само докато го вземате.

Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви каже, дори ако се чувствате по-добре, тъй като симптомите Ви може да се влошат. Ако искате да спрете лечението, говорете първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. С това лекарство може да възникнат следните нежелани реакции:

Сериозни нежелани реакции

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Затруднено дишане непосредствено след приложението:

- ако получите затруднено дишане веднага след използване на Riltrava Aerosphere, като например стягане в гърдите, кашлица, свиркащи хрипове или недостиг на въздух, **спрете употребата на това лекарство и кажете веднага на Вашия лекар.**

Алергични реакции:

- подуване на лицето, особено около устата (подуването на езика или гърлото може да затрудни преглъщането);
- обрив или уртикария заедно със затруднено дишане;
- внезапно прималвяване.

Тези симптоми може да бъдат признаци на алергична реакция, която може да стане сериозна. Спрете употребата на това лекарство и повикайте медицинска помощ веднага, ако забележите горните сериозни нежелани реакции.

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- кандидоза в устата (гъбична инфекция). Изплакване на устата Ви с вода незабавно след използване на Riltrava Aerosphere може да помогне да предотврати това.
- чувство за тревожност;
- трудно заспиване;

- позиви за повръщане (гадене);
- главоболие;
- кашлица или прегракналост;
- мускулни крампи;
- усещане на биенето на сърцето (сърцебиене);
- високи нива на кръвна захар (доказвани чрез изследвания);
- болезнено и често уриниране (може да бъде признак на инфекция на пикочните пътища);
- пневмония (инфекция на белите дробове).

Кажете на Вашия лекар, ако имате някоя от следните реакции, докато използвате Riltrava Aerosphere, те може да бъдат симптоми на инфекция на белите дробове:

- повишена температура или студени тръпки,
- повишена продукция на слюз, промяна на цвета на слюзта,
- засилена кашлица или засилване на затруднението на дишането.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- треперене, тремор или усещане за замайване;
- сухота в устата или леко дразнене в гърлото;
- насиняване на кожата;
- усещане за безпокойство, нервност или възбуда;
- депресия;
- ускорена или неравномерна сърдечна дейност;
- болка или стягане в гърдите (стенокардия).

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- промени в поведението;
- ефект върху надбъбречната жлеза.

Неизвестна (честотата не може да се определи от наличните данни):

- замъглено зрение;
- замъгляване на лещата на очите (признак на катаракта);
- повишено налягане в окото (глаукома)
- подуване на лицето, особено около устата (подуването на езика или гърлото може да затрудни преглъщането).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Riltrava Aerosphere

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Riltrava Aerosphere след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, торбичката и инхалатора под налягане след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След отваряне на торбичката инхалаторът трябва да се използва в рамките на 3 месеца.

Съхранявайте инхалатора в запечатаната торбичка, извадете инхалатора от запечатаната торбичка незабавно преди първата употреба. В деня на отваряне на торбичката запишете датата на етикета на инхалатора в предоставеното място.

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява на сухо място.

За най-добри резултати инхалаторът трябва да бъде на стайна температура, преди да го използвате.

Не чупете, не пробивайте и не изгаряйте опаковката под налягане, дори когато е видимо празна. Не използвайте и не съхранявайте близо до източник на топлина или открит огън.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Riltrava Aerosphere

Активни вещества: формотеролов фумарат дихидрат, гликопирониум и будезонид.

Всяка единична инхалация осигурява доставена доза (дозата, която излиза от мундшука) от 5 микрограма формотеролов фумарат дихидрат, 9 микрограма гликопирониев бромид, еквивалентен на 7,2 микрограма гликопирониум и 160 микрограма будезонид.

Други съставки: норфлуран, 1,2- дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и калциев хлорид.

Това лекарство съдържа флуорсъдържащи парникови газове. Всеки инхалатор съдържа 10,6 g норфлуран (HFC-134a), съответстващи на 0,015 тона еквивалент на CO₂ (потенциал за глобално затопляне (global warming potential, GWP = 1,430)).

Как изглежда Riltrava Aerosphere и какво съдържа опаковката

Riltrava Aerosphere е суспензия под налягане за инхалация.

Riltrava Aerosphere представлява контейнер с индикатор за дозите, доставен с жълт пластмасов пулверизатор и бял мундшук. Мундшукът е покрит с отстраняваща се сива защитна капачка.

Riltrava Aerosphere се доставя в торбичка от фолио, която съдържа опаковка със сушител, и е опакован в картонена опаковка.

Всеки инхалатор съдържа 120 впръсквания. Освен това има групови опаковки, съдържащи 3 опаковки под налягане със 120 впръсквания всяка.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Свързан Лекарство Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Прочетете преди да използвате инхалатора

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

RILTRAVA AEROSPHERE

(формотеролов фумарат дихидрат, гликопирониум и будезонид)

Суспензия под налягане за инхалация

За инхалаторно приложение през устата

Моля, прочетете внимателно тези указания.

Вашият Riltrava Aerosphere (наречен „инхалатор“ в тази листовка) може да се различава от инхалаторите, които сте използвали преди.

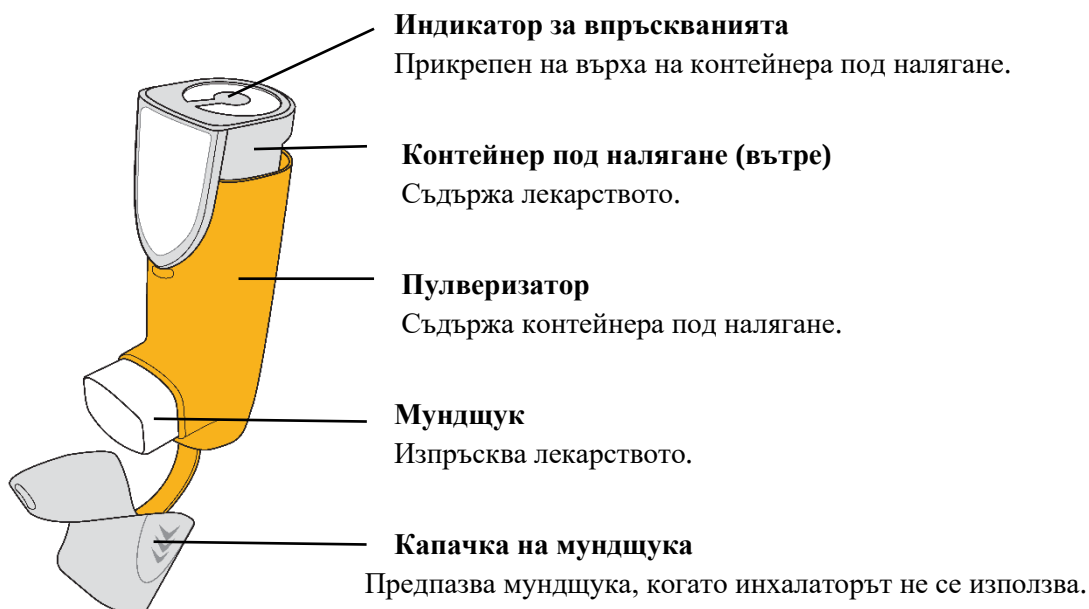
Важна информация

- Само за инхалаторно приложение през устата
- Подгответе Вашия инхалатор за първата му употреба, като го заредите
- Изплаквайте жълтия пулверизатор всяка седмица
- Правете 2 впръсквания от лекарството сутрин и 2 впръсквания вечер

Съхраняване на инхалатора

- Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява на сухо място.
- Не съхранявайте във влажна среда, например в банята
- Съхранявайте Вашия инхалатор и всички лекарства на място, недостъпно за деца

Части на инхалатора



Отчитане на индикатора за впръскванията

① Индикаторът за впръскванията ще брои обратно по 1 всеки път, когато впръскате лекарството.

Стрелка

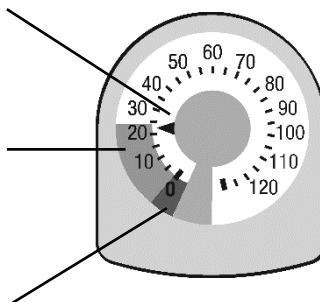
Посочва оставащия брой впръсквания

Жълта зона

Поръчайте нов инхалатор, когато стрелката е в жълтата зона

Червена зона

Изхвърлете инхалатора, когато стрелката сочи 0 в червената зона



① Не се опитвайте да направите впръскване, когато стрелката сочи 0, защото няма да получите пълна доза.

Поръчка на нов инхалатор

- Поръчайте нов инхалатор, когато стрелката на индикатора за впръскванията е в жълтата зона.

Изхвърляне на инхалатора

Изхвърлете инхалатора съгласно местните указания, когато:

- индикаторът за впръскванията показва 0
- или
- 3 месеца след изваждането на инхалатора от торбичката от фолио

Не използвайте повторно и не използвайте пулверизатора с контейнери с лекарство от други инхалатори.

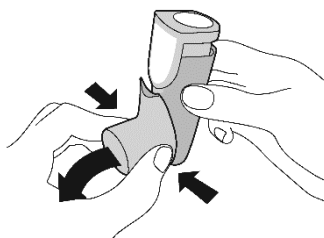
Не пробивайте и не хвърляйте контейнера в огън или инсинератор.

ПРЕДИ ПЪРВАТА УПОТРЕБА – заредете инхалатора 4 пъти преди първата употреба

- Преди да използвате Вашия инхалатор за пръв път, заредете го така, че да получите точното количество лекарство, когато го използвате.

Зареждане 1

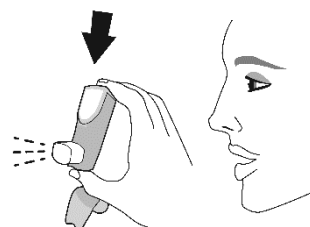
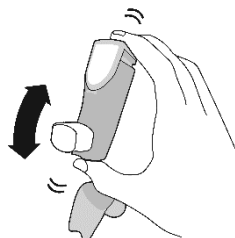
Махнете капачката на мундшука.



Зареждане 2

Разклатете добре инхалатора и направете **1 пробно изпръскване** във въздуха, като го насочвате настрани от Вас. Повторете за общо **4 пробни изпръсквания**, разклащайки преди всяко пробно изпръскване.

x4 общо
Разклатете и изпръскайте
пробно



① За зареждане са предвидени допълнителни изпръсквания. **Не пропускайте зареждането.**

① Презареждане на инхалатора:

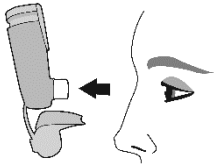
- след изплакване на пулверизатора
- ако се изпусне
- ако не се използва повече от 7 дни

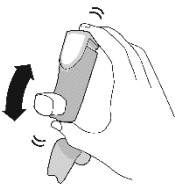
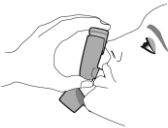
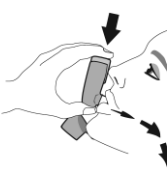
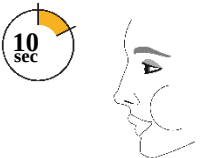
За да презаредите, направете **2 пробни изпръсквания**, разклащайки преди всяко пробно изпръскване.

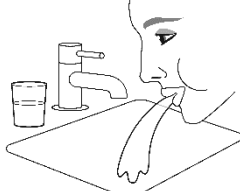
x2 общо
Разклатете и
изпръскайте пробно

ЕЖЕДНЕВНА УПОТРЕБА, сутрин и вечер – Вдишайте Вашето лекарство

- Дневна доза: **2** впръсквания сутрин и **2** впръсквания вечер.
- Изплакнете устата с вода след 2-те впръсквания, за да предотвратите гъбична инфекция.

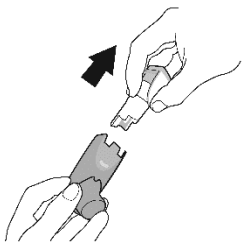
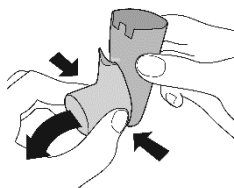
Стъпка 1
Махнете капачката на мундшука. Проверете дали има нещо в мундшука и го премахнете преди употреба.


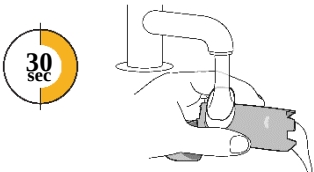
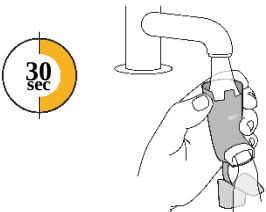
Стъпка 2				
Разклащайте добре инхалатора преди всяко впръскване.	Издишайте напълно.	Поставете мундшука в устата си и го обхванете с устни. Наклонете главата си назад, като държите езика си под мундшука.	Започнете да вдишвате дълбоко и бавно, докато правите 1 впръскване. Продължете да вдишвате, докато повече не можете.	Задръжете дъха си колкото можете, до 10 секунди.
				

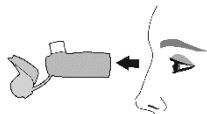
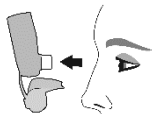
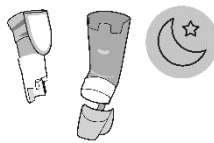
Стъпка 3	Стъпка 4	Стъпка 5
Повторете Стъпка 2 при второто впръскване	Сложете обратно капачката на мундшука.	Изплакнете устата си с вода. Изплюйте водата. Не гълтайте.
		

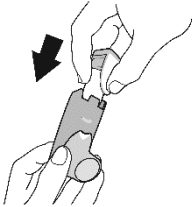
ИЗПЛАКВАНЕ ВСЯКА СЕДМИЦА– изплаквайте пулверизатора веднъж седмично

- Изплаквайте жълтия пулверизатор всяка седмица, така че да не се натрупва лекарство и да не блокира струята през мундщука.
- Не позволявайте контейнера да се намокри.
- Презареждайте след изплакване.

Изплакване 1	Изплакване 2
Махнете контейнера и го оставете настрана. Не позволявайте контейнера да се намокри. 	Махнете капачката на мундщука. 

Изплакване 3	Изплакване 4
Пуснете топла вода през мундщука за 30 секунди и след това през върха на пулверизатора за 30 секунди. Изплакнете за 60 секунди общо.   	Изтръскайте водата колкото може по-добре.  Не подсушавайте с кърпа или салфетка.

Изплакване 5	Изплакване 6
Погледнете в пулверизатора и мундщука за натрупване на лекарство. Ако има някакво натрупано лекарство, повторете стъпките „Изплакване“ от 3 до 5.  	Оставете да изсъхне на въздух, за предпочитане през нощта. Не слагайте контейнера обратно в пулверизатора, ако той все още е мокър. 

Изплакване 7	Изплакване 8
Когато изсъхне, поставете първо капачката на мундщука и след това леко натиснете контейнера надолу в пулверизатора. 	Презаредете инхалатора, като направите 2 пробни изпръсквания, като разклащате преди всяко пробно впръскване. х2 общо Разклатете и изпръскайте