BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram, inhalationsspray, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkelt aktivering (leveret dosis, der forlader mundstykket) indeholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid, svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

Dette svarer til en afmålt dosis med formoterolfumaratdihydrat 5,3 mikrogram, glycopyrroniumbromid 9,6 mikrogram, svarende til 7,7 mikrogram glycopyrronium og 170 mikrogram budesonid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationsspray, suspension.

Hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Riltrava Aerosphere er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med moderat til svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), der ikke er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af inhalationskortikosteroid og en langtidsvirkende β_2-agonist eller en kombination af en langtidsvirkende β_2-agonist og en langtidsvirkende muskarinantagonist (for effekt på symptomkontrol og forebyggelse af eksacerbationer, se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

<u>Dosering</u>

Den anbefalede og maksimale dosis er to inhalationer to gange dagligt (to inhalationer om morgenen og to inhalationer om aftenen).

Hvis en dosis glemmes, skal den tages hurtigst muligt, og den næste dosis bør tages på det sædvanlige tidspunkt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

<u>Særlige populationer</u>

Ældre
Dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Dette lægemiddel kan anvendes i den anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Det kan også anvendes i den anbefalede dosis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminal nyresygdom kun hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion
Dette lægemiddel kan anvendes i den anbefalede dosis til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Det kan også anvendes i den anbefalede dosis hos patienter med svært nedsat leverfunktion hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population
Der er ingen relevant anvendelse af dette lægemiddel til børn og unge (under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Til inhalation.

Brugsvejledning
For at sikre korrekt administration af lægemidlet skal lægen eller andre sundhedspersoner vise patienten, hvordan inhalatoren bruges korrekt. Lægen eller sundhedspersoner skal også regelmæssigt kontrollere, at patientens inhalationsteknik er korrekt. Patienten skal rådes til at læse indlægssedlen grundigt og følge brugsvejledningen, som angivet i indlægssedlen.
Bemærk: Det er vigtigt at instruere patienterne i følgende:

- Brug ikke inhalatoren, hvis tørremidlet, som ligger inde i folieposen, er faldet ud. Inhalatoren skal have stuetemperatur før brug for at få det bedste resultat.
- Klargør inhalatoren ved at ryste den og trykke den ud i luften fire gange før første anvendelse eller to gange, når inhalatoren ikke har været anvendt i mere end syv dage, efter ugentlig vask eller hvis den har været tabt.
- Skyl munden med vand efter inhalation af dosen for at minimere risikoen for svamp i mundhulen. Synk ikke vandet.

Ved tryk på Riltrava Aerosphere udløses en mængde suspension fra trykbeholderen. Når patienten inhalerer gennem mundstykket samtidig med aktivering af inhalatoren, vil lægemidlet følge med den indåndede luft ned i luftvejene.

Patienter, der finder det svært at koordinere tryk med inhalering, kan anvende Riltrava Aerosphere sammen med en spacerenhed, for at sikre korrekt administration af lægemidlet. Riltrava Aerosphere kan bruges sammen med spacerenheder, herunder Aerochamber Plus Flow-Vu (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ikke til akut brug

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af akutte anfald af bronkospasme, dvs. som anfaldsbehandling.

Paradoks bronkospasme

Administration af formoterol/glycopyrronium/budesonid kan fremkalde paradoks bronkospasme med øjeblikkelig hvæsende vejrtrækning og åndenød efter dosering, og det kan være livstruende. Behandling med dette lægemiddel skal straks seponeres, hvis paradoks bronkospasme forekommer. Patienten skal vurderes, og om nødvendigt skal anden behandling initieres.

Forværring af sygdom

Det anbefales, at behandling med dette lægemiddel ikke stoppes pludseligt. Hvis patienten finder behandlingen ineffektiv, skal behandlingen fortsættes, men der skal søges lægehjælp. En øget brug af behovsbehandling med bronkodilatorer indikerer en forværring af den underliggende sygdom og gør det nødvendigt at genvurdere behandlingen. En pludselig og progressiv forværring af symptomerne på KOL er potentielt livstruende, og patienten skal straks vurderes lægeligt.

Kardiovaskulære virkninger

Kardiovaskulære virkninger såsom hjertearytmier, f.eks. arterieflimren og takykardi, kan ses efter administration af muskarine receptorantagonister og sympatomimetika, herunder glycopyrronium og formoterol. Dette lægemiddel bør anvendes med forsigtighed til patienter med klinisk signifikant ukontrolleret og svær kardiovaskulær sygdom, såsom ustabil iskæmisk hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, kardiomyopati, hjertearytmier og alvorlig hjerteinsufficiens.

Forsigtighed bør også udvises ved behandling af patienter med kendt eller formodet forlængelse af QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder for mænd eller > 470 millisekunder for kvinder), enten medfødt eller induceret af lægemidler.

Systemisk kortikosteroid virkning

Systemisk påvirkning kan opstå med alle inhalationskortikosteroider, særligt ved høje doser givet i længere perioder. Dette er langt mindre sandsynligt ved inhalationsbehandling end ved perorale kortikosteroider. Mulige systemiske påvirkninger kan omfatte Cushings syndrom, Cushingoide symptomer, binyrebarksuppression, nedsat knogletæthed, katarakt og glaukom. Mulige påvirkninger af knogletætheden skal overvejes, særligt hos patienter, der får høje doser i længere perioder, som samtidig har risikofaktorer for osteoporose.

Synsforstyrrelser

Der er blevet indberettet synsforstyrrelser ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til øjenlæge med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider (se pkt. 4.8).

Skift fra oral behandling

Der er behov for særlig behandling af patienter, der skifter fra orale steroider, da de kan have risiko for nedsat binyrebarkfunktion i betragtelig tid. Patienter, der har haft behov for kortikosteroidbehandling i høj dosis eller længerevarende behandling med inhalationskortikosteroider ved den højest anbefalede dosis, kan også være i risiko. Disse patienter kan udvise tegn og symptomer på binyrebarkinsufficiens, når de udsættes for alvorlig stress. Yderligere dækning med systemiske kortikosteroider bør overvejes i perioder med stress eller ved elektiv kirurgi.

Pneumoni hos KOL-patienter

Der er set en øget forekomst af pneumoni, herunder pneumoni, der krævede hospitalsindlæggelse, hos KOL-patienter, der fik kortikosteroider til inhalation. Der er nogen evidens for øget risiko for pneumoni, når steroiddosis øges, men dette er ikke blevet påvist endegyldigt på tværs af alle studierne.

Der er ikke fundet afgørende klinisk evidens på forskelle i størrelsesorden i risikoen for pneumoni mellem de enkelte klasser af kortikosteroider til inhalation.

Lægen skal være opmærksom på mulig udvikling af pneumoni hos KOL-patienter, da de kliniske tegn på sådanne infektioner overlapper symptomerne på KOL-eksacerbationer.

Risikofaktorer for pneumoni hos KOL-patienter inkluderer aktiv rygning, højere alder, lavt BMI (*body mass index*) og svær KOL.

Hypokaliæmi

Potentiel alvorlig hypokaliæmi kan skyldes β_2-agonistbehandling. Dette har potentialet til at forårsage kardiovaskulære bivirkninger. Der tilrådes særlig forsigtighed ved svær KOL, da denne virkning kan potenseres af hypoxi. Hypokaliæmi kan også potenseres ved samtidig behandling med andre lægemidler, der kan inducere hypokaliæmi, såsom xanthinderivater, steroider og diuretika (se pkt. 4.5).

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser β_2-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Derfor bør blodsukker overvåges under behandlingen i henhold til etablerede retningslinjer hos patienter med diabetes.

Samtidige tilstande

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed til patienter med tyreotoksikose.

Antikolinerg aktivitet

På grund af dets antikolinerge aktivitet bør dette lægemiddel anvendes med forsigtighed til patienter med symptomatisk prostatahyperplasi, urinretention eller med snævervinklet glaukom. Patienter bør informeres om tegn og symptomer på akut snævervinklet glaukom og bør informeres om at stoppe med at bruge dette lægemiddel og straks kontakte lægen, hvis et af disse tegn eller symptomer udvikler sig.

Samtidig administration af dette lægemiddel og andre antikolinerge lægemidler frarådes (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Da glycopyrronium overvejende udskilles via nyrerne, bør patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på <30 ml/min), herunder dem med dialysekrævende terminal nyresygdom, kun behandles med dette lægemiddel hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Til patienter med svært nedsat leverfunktion bør dette lægemiddel kun anvendes, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se pkt. 5.2). Disse patienter bør monitoreres for potentielle bivirkninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Kliniske interaktionsstudier er ikke blevet udført for dette lægemiddel, dog anses den potentielle risiko for metaboliske interaktioner for lav baseret på *in vitro*-studier (se pkt. 5.2).

Formoterol hæmmer ikke CYP450-enzymerne ved terapeutisk relevante koncentrationer (se pkt. 5.2). Budesonid og glycopyrronium hæmmer ikke og inducerer ikke CYP450-enzymerne i terapeutisk relevante koncentrationer.

Budesonids metabolisme medieres primært af CYP3A4 (se pkt. 5.2). Samtidig behandling med stærke CYP3A-hæmmere, fx itraconazol, ketoconazol, hiv-proteasehæmmere og cobicistat-holdige

produkter, forventes at øge risikoen for systemiske bivirkninger, og bør undgås, medmindre fordelen opvejer den øgede risiko for systemiske kortikosteroide bivirkninger; i disse tilfælde skal patienterne overvåges for systemiske kortikosteroide bivirkninger. Dette har begrænset klinisk vigtighed ved kortvarig (1-2 uger) behandling.

Begrænsede data om denne interaktion for inhaleret budesonid i høj dosis indikerer, at markante stigninger i plasmaniveauer (i gennemsnit fire gange) kan forekomme, hvis itraconazol, 200 mg en gang dagligt, administreres samtidigt med inhaleret budesonid (enkelt dosis på 1 000 mikrogram).

Da glycopyrronium hovedsageligt elimineres via nyrerne, kan lægemiddelinteraktion potentielt forekomme med lægemidler, der påvirker nyrernes udskillelsesmekanisme. *In vitro* glycopyrronium er et substrat for nyretransporterne OCT2 og MATE1/2K. Virkningen af cimetidin, en probe-inhibitor af OCT2 og MATE1, på inhaleret glycopyrroniumdisposition viste en begrænset stigning i dets totale systemiske eksponering (AUC_{0-t}) på 22 % og en lille reduktion in renal clearance på 23 % som følge af samtidig administration af cimetidin.

Farmakodynamiske interaktioner

Andre antimuskarine lægemidler og sympatomimetika
Samtidig administration af dette lægemiddel med andre lægemidler, der indeholder antikolinerge og/eller langtidsvirkende β_2-adrenerge agonister, har ikke været undersøgt, og det anbefales ikke, da det kan forstærke bivirkningerne fra kendte muskarine antagonister til inhalation eller β2-adrenerge agonister (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9).

Samtidig brug af andre β-adrenerge lægemidler kan have potentielt additive virkninger; derfor er forsigtighed påkrævet, når andre β-adrenerge lægemidler ordineres samtidigt med formoterol.

Lægemiddelinduceret hypokaliæmi
Mulig initial hypokaliæmi kan potenseres ved samtidig administration af andre lægemidler, inklusive xanthinderivater, steroider og ikke-kaliumbesparende diuretika (se pkt. 4.4). Hypokaliæmi kan øge tilbøjeligheden til arytmier hos patienter, der behandles med digitalisglykosider.

β-adrenerge blokkere
β-adrenerge blokkere (inklusive øjendråber) kan svække eller hæmme virkningen af formoterol. Samtidig brug af β-adrenerge blokkere bør undgås medmindre den forventede fordel opvejer den potentielle risiko. Hvis β-adrenerge blokkere er nødvendige, er kardioselektive β-adrenerge blokkere at foretrække.

Andre farmakodynamiske interaktioner
Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, procainamid, antihistaminer, monoaminoxidase-hæmmere, tricykliske antidepressiva og phenothiaziner kan forlænge QT-intervallet og øge risikoen for ventrikulær arytmi. Derudover kan L-dopa, L-thyroxin, oxytocin og alkohol forringe hjerte-tolerancen over for β_2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere, herunder lægemidler med lignende egenskaber såsom furazolidon og procarbazin, kan udløse hypertensive reaktioner.

Der er en forhøjet risiko for arytmier hos patienter, der får samtidig anæstesi med halogenerede kulbrinter.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af budesonid, glycopyrronium og formoterol hos gravide kvinder.

Data fra flere end 2 500 eksponerede graviditeter indikerer, at der ingen øget teratogen risiko er ved inhaleret budesonid. I enkeltdosisstudier hos mennesker er det vist, at meget små mængder af glycopyrronium passerede placenta-barrieren.

Der er ingen erfaring med eller evidens for sikkerheden ved brugen af drivmidlet norfluran (HFA134a) under human graviditet eller amning. Undersøgelser af virkningen af HFA134a på den reproduktive funktion og embryoføtale udvikling hos dyr afslørede imidlertid ingen klinisk relevante bivirkninger.

Der er ikke udført studier af reproduktionstoksikologi hos dyr med dette lægemiddel. Det er påvist, at budesonid inducerer embryoføtal toksicitet hos rotter og kaniner, en klasseeffekt for gluco-kortikoider. Ved meget høje doser/systemiske eksponeringsniveauer medførte formoterol implantationstab samt nedsat fødselsvægt og tidlig postnatal overlevelse, hvorimod glycopyrronium ikke havde nogen signifikant indvirkning på reproduktion (se pkt. 5.3).

Administration af dette lægemiddel under graviditet bør kun overvejes, hvis den forventede virkning hos moderen opvejer den potentielle risiko hos fosteret.

Amning

Et klinisk farmakologisk studie har vist, at inhaleret budesonid udskilles i human mælk. Dog blev budesonid ikke detekteret i blodprøver fra ammede børn. På baggrund af farmakokinetiske parametre estimeres plasmakoncentrationen hos barnet at være under 0,17 % af moderens plasmakoncentration. Derfor forventes der ingen påvirkning fra budesonid af børn, ammet af mødre i behandling med terapeutiske doser af dette lægemiddel. Det er ukendt, om glycopyrronium eller formoterol udskilles i human mælk. Der er rapporteret om påvist udskillelse af glycopyrronium og formoterol i modermælk hos rotter.

Administration af dette lægemiddel til kvinder, som ammer, må kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen er større end den mulige risiko for barnet.

Fertilitet

Studier med rotter har udelukkende vist uønsket indvirkning på fertiliteten ved dosisniveauer, der er højere end den maksimale humane eksponering for formoterol (se pkt. 5.3). Budesonid og glycopyrronium enkeltvis medførte ingen negativ indvirkning på fertiliteten hos rotter. Det er usandsynligt, at dette lægemiddel administreret i den anbefalede dosis vil påvirke fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Riltrava Aerosphere påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Imidlertid bør det ved kørsel eller ved brug af maskiner tages i betragtning, at svimmelhed forekommer som en ikke almindelig bivirkning.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er karakteriseret ved kortikosteroide, antikolinerge og β_2-adrenerge klasseeffekter relateret til de enkelte komponenter i kombinationen. De mest almindelige bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter, som fik dette lægemiddel, var pneumoni (4,6 %), hovedpine (2,7 %) og urinvejsinfektion (2,7 %).

Tabel over bivirkninger

Tabellen over bivirkninger er baseret på erfaringerne med dette lægemiddel i kliniske studier og erfaring med de enkelte komponenter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende konvention: meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100); sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000); meget sjælden (<1/10 000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger efter hyppighed og systemorganklasse (SOC)

Systemorganklasse	**Foretrukket term**	**Hyppighed**
Infektioner og parasitære sygdomme	Oral candidiasis Pneumoni	Almindelig
Immunsystemet	Hypersensitivitet	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt
Det endokrine system	Tegn eller symptomer på systemiske glucokortikosteroid effekter, fx hypofunktion af binyren	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Angst Insomni	Almindelig
	Depression Agitation Rastløshed Nervøsitet	Ikke almindelig
	Unormal adfærd	Meget sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed Tremor	Ikke almindelig
Øjne	Sløret syn (se pkt. 4.4) Katarakt Glaukom	Ikke kendt
Hjerte	Palpitationer	Almindelig
	Angina pectoris Takykardi Hjertearytmier (atrieflimren, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler)	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dysfoni Hoste	Almindelig
	Irritation af halsen Bronkospasme	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
	Mundtørhed	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Blå mærker	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer	Almindelig
Nyrer og urinveje	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Urinretention	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerte	Ikke almindelig

<u>Beskrivelse af udvalgte bivirkninger</u>

<u>Pneumoni</u>

KRONOS var et 24 ugers studie med i alt 1 896 patienter med moderat til meget svær KOL (gennemsnitlig postbronkodilatorisk screening FEV_1 50 % af den forventede standardafvigelse [SD] 14 %), hvoraf 26 % af dem havde oplevet en KOL-eksacerbation i året inden start af studiet.

Forekomsten af bekræftede pneumonihændelser rapporteret op til 24 uger var 1,9 % (12 patienter) for Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6 % (10 patienter) for formoterolfumaratdihydrat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram (n=625), 1,9 % (6 patienter) for formoterolfumarat-dihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram (n=314) og 1,3 % (4 patienter) for åben formoterolfumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogram (n=318). I KRONOS var der ingen letale tilfælde af pneumoni med Riltrava Aerosphere.

ETHOS var et 52 ugers studie med i alt 8 529 patienter (i sikkerhedspopulationen) med moderat til meget svær KOL og en anamnese med moderate eller svære eksacerbationer inden for de foregående 12 måneder (gennemsnitlige postbronkodilatorisk screening FEV_1 43 % af den forventede SD 10 %). Forekomsten af bekræftet pneumoni var 4,2 % (90 patienter) for Riltrava Aerosphere (n=2 144), 3,5 % (75 patienter) for formoterolfumaratdihydrat/glycopyrronium/budesonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogram (n=2 124), 2,3 % (48 forsøgspersoner) for FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram (n=2 125) og 4,5 % (96 forsøgspersoner) FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram (n=2 136). I ETHOS var der fem fatale tilfælde af pneumoni i løbet af behandlingsfasen i studiet (to med FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, tre med FOR/GLY MDI og ingen med Riltrava Aerosphere).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

En overdosering kan medføre overdrevne antikolinerge og/eller β_2-adrenerge tegn og symptomer, hvoraf de hyppigste omfatter sløret syn, mundtørhed, kvalme, muskelspasmer, tremor, hovedpine, palpitationer og systolisk hypertension. Ved kronisk brug i overdrevne doser, kan der opstå systemiske glucokortikosteroideffekter.

Der findes ingen specifik behandling af en overdosering med dette lægemiddel. Hvis en overdosering forekommer, skal patienten behandles understøttende med passende monitorering efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler mod obstruktiv lungesygdom, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. 3-stof-kombination med kortikosteroider.
ATC-kode: R03AL11

Virkningsmekanisme

Riltrava Aerosphere indeholder budesonid, et glucokortikosteroid, og to bronkodilatorer: glycopyrronium, en langtidsvirkende muskarinantagonist (et antikolinergikum) og formoterol, en langtidsvirkende β_2-adrenerg agonist.

Budesonid er et glucokortikosteroid, som ved inhalation har en hurtig (inden for timer) og dosisafhængig antiinflammatorisk virkning i luftvejene.

Glycopyrronium er en langtidsvirkende, muskarinantagonist, der ofte kaldes et antikolinergikum. De vigtigste mål for antikolinerge lægemidler er muskarinreceptorer i luftvejene. I luftvejene sker dets farmakologiske virkning gennem hæmning af M3-receptoren på den glatte muskulatur, hvilket fører til bronkodilatation. Antagonisme er kompetitivt og reversibelt. Forebyggelse af methylcholin- og acetylcholin-induceret bronkokonstriktive virkninger var dosisafhængige og varede mere end 12 timer.

Formoterol er en selektiv β_2-adrenerg agonist, som ved inhalation medfører en hurtig og langvarig afslapning af den glatte muskulatur i bronkierne hos patienter med reversibel luftvejsobstruktion. Den bronkodilaterende virkning er dosisafhængig og indsætter inden for 1-3 minutter efter inhalation. Virkningsvarigheden er mindst 12 timer efter en enkelt dosis.

Klinisk virkning

Virkning og sikkerhed af Riltrava Aerosphere blev evalueret hos patienter med moderat til meget svær KOL i to randomiserede, parallelgruppestudier, ETHOS og KRONOS. Begge studier var dobbelt-blindede multicenterstudier. Patienterne var symptomatiske med en KOL-vurderingstest (CAT)-score på ≥10, mens de fik to eller flere daglige vedligeholdelsesbehandlinger i mindst 6 uger før screening.

ETHOS var et 52 ugers studie (N=8 588 randomiseret; 60 % mænd, gennemsnitsalder på 65 år), der sammenlignede to inhalationer to gange dagligt af Riltrava Aerosphere, formoterolfumarat-dihydrat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogram med formoterolfumarat-dihydrat/budesonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogram. Patienterne havde moderat til meget svær KOL (forventet post-bronkodilator FEV_1 ≥25 % til <65 %) og der var krav til, at de havde haft en eller flere tidligere moderate eller svære KOL-eksacerbationer i året inden screening. Andelen af patienter med moderat, svær og meget svær KOL var henholdsvis 29 %, 61 % og 11 %. Den gennemsnitlige *baseline* FEV_1 på tværs af alle grupper var 1 021-1 066 ml, og under screening var den forventede gennemsnitlige post-bronkodilatorprocent for FEV_1 43 %, og den gennemsnitlige CAT-score var 19,6. Det primære endepunkt i ETHOS-studiet var frekvensen af moderate eller svære KOL-eksacerbationer under behandling med Riltrava Aerosphere sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI.

KRONOS var et 24 ugers studie (N=1 902 randomiseret; 71 % mænd, gennemsnitsalder på 65 år), der sammenlignede to inhalationer to gange dagligt af Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogram, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogram med den åbne aktive komparator formoterol-fumaratdihydrat/budesonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogram. Patienterne havde moderat til meget svær KOL (forventet post-bronkodilator FEV_1 ≥25 % til <80 %). Andelen af patienter med moderat, svær og meget svær KOL var henholdsvis 49 %, 43 % og 8 %. Den gennemsnitlige *baseline* FEV_1 på tværs af alle grupper var 1 050-1 193 ml, og i løbet af screening var den forventede gennemsnitlige post-bronkodilatorprocent FEV_1 50 %, mere end 26 % af patienterne rapporterede om en eller flere tidligere moderate eller svære KOL-eksacerbationer i det foregående år, og den gennemsnitlige CAT-score var 18,3. Der var en 28 ugers forlængelse med op til 52 ugers behandling i en undergruppe af patienterne. De primære endepunkter i KRONOS-studiet var FEV_1-areal under kurven under behandling fra 0-4 timer (FEV_1 AUC_{0-4}) i løbet af 24 uger for Riltrava Aerosphere sammenlignet med FOR/BUD MDI og ændringen under behandling fra *baseline* om morgenen præ-dosis laveste FEV_1 over 24 uger for Riltrava Aerosphere sammenlignet med FOR/GLY MDI.

Ved indtræden i studiet var de mest almindelige KOL-lægemidler, der blev rapporteret i ETHOS- og KRONOS-studiet, ICS+LABA+LAMA (henholdsvis 39 %, 27 %), ICS+LABA (henholdsvis 31 %, 38 %) og LAMA+LABA (henholdsvis 14 %, 20 %).

Indvirkning på eksacerbationer

Moderate eller svære eksacerbationer:
I ETHOS-studiet på 52 uger reducerede Riltrava Aerosphere signifikant den årlige frekvens af moderate/svære eksacerbationer under behandling med 24 % (95 % CI: 17, 31; p<0,0001) sammenlignet med FOR/GLY MDI (frekvens; 1,08 *versus* 1,42 hændelser pr. patientår) og med 13 % (95 % CI: 5, 21; p=0,0027) sammenlignet med FOR/BUD MDI (frekvens; 1,08 *versus* 1,24 hændelser pr. patientår).

De observerede fordele for den årlige frekvens af moderate/svære KOL-eksacerbationer i løbet af 24 uger i KRONOS var generelt konsistente med dem, der blev observeret i ETHOS. Forbedringer sammenlignet med FOR/GLY MDI var statistisk signifikante, selvom forbedringer sammenlignet med FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH ikke opnåede statistisk signifikans.

Svære eksacerbationer (der medfører hospitalsindlæggelse eller død):
I ETHOS reducerede Riltrava Aerosphere numerisk den årlige frekvens af svære eksacerbationer under behandling med 16 % (95 % CI: -3, 31; p=0,0944) sammenlignet med FOR/GLY MDI (frekvens; 0,13 *versus* 0,15 hændelser pr. patientår) og reducerede signifikant den årlige frekvens af svære eksacerbationer under behandling med 20 % (95 % CI: 3, 34; p=0,0221) sammenlignet med FOR/BUD MDI (frekvens; 0,13 *versus* 0,16 hændelser pr. patientår).

I begge studier blev der observeret forbedring af eksacerbationer hos patienter med moderat, svær og meget svær KOL.

Indvirkning på lungefunktionen

I ETHOS og KRONOS forbedrede Riltrava Aerosphere lungefunktionen (FEV_1) under behandling sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI (se tabel 2 for ETHOS og tabel 3 for KRONOS). Der var en vedvarende effekt i løbet af behandlingsperioden på 24 uger i begge studier og over 52 uger i ETHOS.

Tabel 2: Lungefunktionsanalyser – ETHOS (spirometrisk delstudie)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	**FOR/ GLY MDI (N=779)**	**FOR/ BUD MDI (N=755)**	**Behandlingsforskel 95 % CI**	
				Riltrava Aerosphere *versus* FOR/GLY MDI	**Riltrava Aerosphere *versus* FOR/BUD MDI**
Laveste FEV_1-værdi (ml) over 24 uger, LS-middel-ændring fra *baseline* (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p<0,0001	76 ml (58, 94) p<0,0001#
FEV_1 AUC_{0-4} over 24 uger; LS middel-ændring fra *baseline* (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001#	99 ml (82, 117) p<0,0001

# p-værdi ikke justeret for multiplicitet i hierarkisk testplan
LS = mindste kvadrater, SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval, N = antal i Intent-to-Treat-population

Tabel 3: Lungefunktionsanalyser – KRONOS

	Riltrava Aero-sphere (N=639)	**FOR/ GLY MDI (N=625)**	**FOR/ BUD MDI (N=314)**	**FOR/ BUD TBH (N=318)**	**Behandlingsforskel 95 % CI**		
					Riltrava Aerosphere *versus* FOR/GLY MDI	**Riltrava Aerosphere *versus* FOR/BUD MDI**	**Riltrava Aerosphere *versus* FOR/BUD TBH**
Laveste FEV_1-værdi (ml) over 24 uger, LS-middel-ændring fra *baseline* (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p=0,0139	74 ml (52, 95) p<0,0001	59 ml (38, 80) p<0,0001#
FEV_1 AUC_{0-4} over 24 uger; LS-middel-ændring fra *baseline* (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448#	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

# p-værdi ikke justeret for multiplicitet i hierarkisk testplan
LS = mindste kvadrater, SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval, N = antal i Intent-to-Treat-population

Symptomlindring

I ETHOS varierede den gennemsnitlige dyspnø-score ved *baseline* fra 5,8 til 5,9 på tværs af behandlingsgrupperne. Riltrava Aerosphere forbedrede signifikant åndenød (målt med Transition

Dyspnoea Index (TDI) fokal score over 24 uger) sammenlignet med FOR/GLY MDI (0,40 enheder; 95 % CI: 0,24; 0,55; p<0,0001) og sammenlignet med FOR/BUD MDI (0,31 enheder; 95 % CI: 0,15; 0,46; p<0,0001). Forbedringerne blev opretholdt over 52 uger. I KRONOS varierede den gennemsnitlige dyspnø-score ved *baseline* fra 6,3 til 6,5 på tværs af behandlingsgrupperne. Riltrava Aerosphere forbedrede signifikant åndenød over 24 uger sammenlignet med FOR/BUD TBH (0,46 enheder; 95 % CI: 0,16; 0,77; p=0,0031). Forbedringerne sammenlignet med FOR/GLY MDI og FOR/BUD MDI opnåede ikke statistisk signifikans.

Helbredsrelateret livskvalitet

I ETHOS forbedrede Riltrava Aerosphere signifikant sygdomsspecifik helbredsstatus (som vurderet efter St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score) over 24 uger sammenlignet med FOR/GLY MDI (forbedring -1,62; 95 % CI: -2,27: -0,97; p<0,0001) og sammenlignet med FOR/BUD MDI (forbedring -1,38, 95 % CI: -2,02; -0,73; p<0,0001). Forbedringerne blev opretholdt over 52 uger. I KRONOS opnåede forbedringer sammenlignet med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH ikke statistisk signifikans.

Brug af nødmedicin

I ETHOS reducerede Riltrava Aerosphere signifikant brugen af nødmedicin under behandling over 24 uger sammenlignet med FOR/GLY MDI (behandlingsforskel -0,51 pust/dag; 95 % CI: -0,68; -0,34; p<0,0001) og FOR/BUD MDI (behandlingsforskel -0,37 pust/dag; 95 % CI: -0,54; -0,20; p<0,0001). Reduktionerne blev opretholdt over 52 uger. I KRONOS var forskellene sammenlignet med FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI og FOR/BUD TBH ikke statistisk signifikante.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Riltrava Aerosphere i alle undergrupper af den pædiatriske population ved KOL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter inhalation af formoterol, glycopyrronium og budesonid-kombinationen svarede farmakokinetikken for hver komponent til det observerede, når hvert aktivt indholdsstof blev administreret separat.

Effekt med en spacerenhed
Brugen af dette lægemiddel med Aerochamber Plus Flow-Vu spacerenhed til raske frivillige øgede den totale systemiske eksponering (målt ved AUC_{0-t}) for budesonid og glycopyrronium med henholdsvis 33 % og 55 %, mens eksponeringen for formoterol var uændret. Hos patienter med god inhalationsteknik blev systemisk eksponering ikke øget ved brug af en spacerenhed.

Absorption

Budesonid
Efter administration via inhalation af dette lægemiddel til forsøgspersoner med KOL, opnåedes budesonid C_{max} inden for 20 til 40 minutter. Steady state opnås efter ca. 1 dags gentagen dosering af dette lægemiddel, og omfanget af eksponering er ca. 1,3 gange højere end efter første dosis.

Glycopyrronium
Efter administration via inhalation af dette lægemiddel til patienter med KOL, opnåedes glycopyrronium C_{max} inden for 6 minutter. Steady state opnås efter ca. 3 dages gentagen dosering af dette lægemiddel, og omfanget af eksponering er ca. 1,8 gange højere end efter første dosis.

Formoterol
Efter administration via inhalation af dette lægemiddel til forsøgspersoner med KOL, opnåedes formoterol C_{max} inden for 40 til 60 minutter. Steady state opnås efter ca. 2 dages gentagen dosering af dette lægemiddel, og omfanget af eksponering er ca. 1,4 gange højere end efter første dosis.

Fordeling

Budesonid
Det estimerede fordelingsvolumen for budesonid ved steady state er 1 200 l, via farmakokinetisk populationsanalyse. Plasmaproteinbinding er ca. 90 % for budesonid.

Glycopyrronium
Det estimerede fordelingsvolumen for glycopyrronium ved steady-state er 5 500 l, via farmakokinetisk populationsanalyse. Over koncentrationsintervallet 2-500 nmol/l varierede plasmaproteinbindingen for glycopyrronium fra 43 % til 54 %.

Formoterol
Det estimerede fordelingsvolumen for formoterol ved steady-state er 2 400 l, via farmakokinetisk populationsanalyse. Over koncentrationsintervallet 10-500 nmol/l varierede plasmaproteinbindingen for formoterol fra 46 % til 58 %.

Biotransformation

Budesonid
Budesonid gennemgår en omfattende grad (ca. 90 %) af biotransformation ved første passage gennem leveren til metabolitter med lav glucokortikosteroidaktivitet. Glucokortikosteroidaktiviteten af hovedmetabolitterne, 6 β-hydroxy-budesonid og 16α-hydroxy-prednisolon, er mindre end 1 % end for budesonid.

Glycopyrronium
Baseret på litteratur og et *in vitro* humant hepatocyt-studie spiller metabolismen en mindre rolle i den samlede eliminering af glycopyrronium. CYP2D6 viste sig at være det overvejende enzym, der er involveret i metabolismen af glycopyrronium.

Formoterol
Den primære metabolisme af formoterol er ved direkte glukuronidering og ved O-demethylering efterfulgt af konjugering til inaktive metabolitter. Sekundære metaboliseringsveje omfatter deformylering og sulfatkonjugering. CYP2D6 og CYP2C er blevet identificeret som primært ansvarlige for O-demethylering.

Elimination

Budesonid
Budesonid elimineres via metabolisme, hovedsageligt katalyseret af enzymet CYP3A4. Metabolitterne af budesonid udskilles i urin som de er eller i konjugeret form. Der er kun detekteret ubetydelige mængder af uændret budesonid i urinen. Den effektive terminale eliminationshalveringstid af budesonid var 5 timer, afledt via farmakokinetisk populationsanalyse.

Glycopyrronium
Efter IV-administration med en dosis 0,2 mg radioaktivt mærket glycopyrronium blev 85 % af dosis påvist i urinen 48 timer efter dosis, og noget af radioaktiviteten blev også påvist i galden. Den effektive terminale eliminationshalveringstid af glycopyrronium var 15 timer, afledt via farmakokinetisk populationsanalyse.

Formoterol
Udskillelsen af formoterol blev undersøgt hos seks raske forsøgspersoner efter samtidig administration af radioaktivt mærket formoterol via oral og intravenøs administration. I dette studie blev 62 % af den

radioaktivt mærkede lægemiddel udskilt i urinen, mens 24 % blev udskilt i fæces. Den effektive terminale eliminationshalveringstid af formoterol var 10 timer, afledt via farmakokinetisk populationsanalyse.

Særlige populationer

Alder, køn, race/etnicitet og vægt
Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder, køn eller vægt på de farmakokinetiske parametre for budesonid, glycopyrronium og formoterol. Der var ingen større forskelle i total systemisk eksponering (AUC) for alle stoffer hos raske japanske, kinesiske og vestlige patienter i studierne. Der er utilstrækkelige farmakokinetiske data tilgængelige for andre etniciteter eller racer.

Nedsat leverfunktion
Der er ikke udført farmakokinetiske studier af dette lægemiddel hos patienter med nedsat leverfunktion. Da både budesonid og formoterol primært elimineres via leveren, kan en øget eksponering imidlertid forventes hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Glycopyrronium udskilles primært fra det systemiske kredsløb via nyrerne, og nedsat leverfunktion vil derfor ikke forventes at påvirke den systemiske eksponering.

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke udført studier, der evaluerer effekten af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af budesonid, glycopyrronium og formoterol.

Effekten af nedsat nyrefunktion på eksponeringen for budesonid, glycopyrronium og formoterol i op til 24 uger blev evalueret i en farmakokinetisk populationsanalyse. Den estimerede glomerulære filtrationsrate (eGFR) varierede fra 31-192 ml/min., hvilket repræsenterede en et interval fra moderat til ingen nedsat nyrefunktion. Simulering af den systemiske eksponering (AUC_{0-12}) hos forsøgspersoner med KOL med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR på 45 ml/min.) tyder på en stigning på ca. 68 % for glycopyrronium sammenlignet med forsøgspersoner med KOL med normal nyrefunktion (eGFR på >90 ml/min.). Nyrefunktionen blev fundet ikke at påvirke eksponeringen for budesonid eller formoterol. Forsøgspersoner med KOL, som både havde lav legemsvægt og moderat til svært nedsat nyrefunktion kan have en omtrentlig fordobling af systemisk eksponering for glycopyrronium.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Der er ikke udført nogen studier med kombinationen af budesonid, glycopyrronium og formoterol, hvad angår genotoksicitet, karcinogent potentiale og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

I dyrereproduktionsstudier har glucokortikosteroider såsom budesonid vist sig at fremkalde misdannelser (ganespalte, knoglemisdannelser). Disse resultater fra dyreforsøg er imidlertid ikke relevante for mennesker i de anbefalede doser (se pkt. 4.6). Budesonid udviste intet tumor-fremkaldende potentiale hos mus. Hos rotter blev der observeret en øget forekomst af hepatocellulære tumorer, hvilket anses for en klasseeffekt hos rotter fra langvarig eksponering for kortikosteroider.

Dyrereproduktionsstudier af formoterol har vist en lidt reduceret fertilitet hos hanrotter ved høj systemisk eksponering og implantationstab, samt nedsat tidlig postnatal overlevelse og fødselsvægt ved væsentligt højere systemiske eksponeringer end dem, der blev opnået under klinisk brug. En lille stigning i forekomsten af uterine leiomyomer er set hos rotter og mus behandlet med formoterol. En virkning, der anses for at være en klasseeffekt hos gnavere efter langtidseksponering for høje doser β_2-adrenoreceptoragonister.

Dyrereproduktionsstudier af glycopyrronium har vist reduceret rotte- og kaninfostervægt og lav stigning i kropsvægt hos rotteafkom før afvænning blev observeret ved betydeligt højere systemisk

eksponering end det, som blev opnået ved klinisk anvendelse. Der blev ikke fundet tegn på karcinogenicitet hos rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

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

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50 °C. Trykbeholderen må ikke perforeres. Opbevares tørt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Riltrava Aerosphere er en afmålt dosisinhalator under tryk, bestående af en belagt aluminiumstryk-beholder, et gult plasthylster og et hvidt mundstykke med en påsat grå støvhætte af plast samt en dosisindikator. Hver inhalator er pakket individuelt i en folielamineret pose med et brev tørremiddel, og pakket i en karton.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Trykbeholderen må ikke brydes, perforeres eller brændes, heller ikke når den tilsyneladende er tom.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1604/001 120 pust
EU/1/21/1604/002 360 pust (3 pakninger a 120)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 6. januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON – ENKEL INHALATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkelt pust indeholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.
Indeholder fluorholdige drivhusgasser.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, suspension.
120 pust (1 inhalator)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation
Åbn her

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50°C.
Trykbeholderen må ikke perforeres.
Opbevares på et tørt sted.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1604/001 120 pust

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

riltrava aerosphere

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING MED BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkelt pust indeholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.
Indeholder fluorholdige drivhusgasser.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, suspension.
Multipakning: 360 pust (3 pakninger a 120)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50°C.
Trykbeholderen må ikke perforeres.
Opbevares på et tørt sted.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1604/002 360 pust (3 pakninger a 120)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

riltrava aerosphere

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON AF MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert enkelt pust indeholder 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyrronium og 160 mikrogram budesonid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Norfluran, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.
Indeholder fluorholdige drivhusgasser.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationsspray, suspension.
120 pust (1 inhalator). Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Til inhalation
Åbn her

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Må ikke udsættes for temperaturer højere end 50°C.
Trykbeholderen må ikke perforeres.
Opbevares tørt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

riltrava aerosphere

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

FOLIEPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogram inhalationsspray, suspension
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP
Skal anvendes inden for 3 måneder efter åbning af posen

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.
Omrystes grundigt inden brug.
Indtag ikke tørremidlet.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ INHALATOR

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalationsspray
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

120 pust

6. ANDET

AstraZeneca

Åbnet den:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ TRYKBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalationsspray
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Til inhalation

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

120 pust

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Riltrava Aerosphere 5 mikrogram/7,2 mikrogram/160 mikrogram, inhalationsspray, suspension
formoterolfumaratdihydrat/glycopyrronium/budesonid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Riltrava Aerosphere
3. Sådan skal du bruge Riltrava Aerosphere
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
Brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Riltrava Aerosphere indeholder tre aktive stoffer: formoterolfumaratdihydrat, glycopyrronium og budesonid.
- Formoterolfumaratdihydrat og glycopyrronium tilhører en gruppe lægemidler, der udvider bronkierne (bronkodilatorer). De virker på forskellig måde og afslapper musklerne i luftvejene, hvilket gør det lettere for luft at komme ind og ud af lungerne.
- Budesonid tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "kortikosteroider". Disse virker ved at mindske betændelse i lungerne.

Riltrava Aerosphere er en inhalator, der anvendes til voksne med en lungesygdom, der kaldes "kronisk obstruktiv lungesygdom" (eller "KOL"), en langvarig sygdom i lungernes luftveje.

Riltrava Aerosphere bruges til at lette vejrtrækningen og til at forbedre symptomer på KOL såsom åndenød, hvæsende vejrtrækning og hoste. Riltrava Aerosphere kan også forebygge opblusning (eksacerbationer) af KOL.

Riltrava Aerosphere bringer de virksomme stoffer ned i lungerne, mens du trækker vejret ind. Hvis du regelmæssigt bruger denne medicin to gange om dagen, vil det hjælpe dig med at nedsætte påvirkningen fra KOL i din hverdag.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Riltrava Aerosphere

Brug ikke Riltrava Aerosphere
- hvis du er allergisk over for formoterolfumaratdihydrat, glycopyrronium, budesonid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Riltrava Aerosphere (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler
Riltrava Aerosphere bruges som langtidsbehandling af KOL. **Brug det ikke til at behandle et pludseligt anfald af vejrtrækningsbesvær eller hvæsende vejrtrækning.**

Akutte vejrtrækningsproblemer
Hvis du får trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller åndenød umiddelbart efter brug af Riltrava Aerosphere, skal du **stoppe med at bruge det og straks kontakte lægen** (se "Alvorlige bivirkninger" øverst i punkt 4 for yderligere information).

Hvis din åndenød, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning eller hoste bliver værre, når du bruger Riltrava Aerosphere, skal du fortsætte med at bruge Riltrava Aerosphere, men kontakte lægen hurtigst muligt, da du kan have brug for yderligere behandling.

Kontakt lægen, før du bruger Riltrava Aerosphere, hvis:
- du har forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer
- du har diabetes
- du har en lungeinfektion
- du har problemer med din skjoldbruskkirtel
- du har lavt indhold af kalium i blodet
- du har problemer med prostata eller problemer med at lade vandet
- du har en øjensygdom, der kaldes "snævervinklet glaukom" (grøn stær)
- du har problemer med nyrer eller lever.

Tal med lægen, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig.

Børn og unge
Riltrava Aerosphere er ikke blevet undersøgt hos børn og unge. Giv ikke denne medicin til børn eller unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Riltrava Aerosphere
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det gælder også medicin, der er købt uden recept, og naturlægemidler. Det skyldes, at Riltrava Aerosphere kan påvirke den måde, hvorpå noget medicin virker. Noget medicin kan også påvirke, hvordan Riltrava Aerosphere virker, eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af følgende:
- medicin, der kaldes betablokkere (såsom atenolol eller propranolol), der kan bruges mod forhøjet blodtryk eller hjerteproblemer, eller til behandling af glaukom (fx timolol)
- medicin til behandling mod svampeinfektioner – såsom ketoconazol eller itraconazol
- medicin til behandling af hiv-infektion – såsom ritonavir eller cobicistat
- medicin, der nedsætter mængden af kalium i blodet, såsom:
  - kortikosteroider, som du tager gennem munden (såsom prednisolon)
  - vanddrivende medicin – medicin, som øger mængden af urin (såsom furosemid eller hydrochlorthiazid), der kan bruges til behandling af forhøjet blodtryk
  - noget medicin, der bruges til behandling af vejrtrækningsproblemer (fx theophyllin) – kaldes "methylxanthiner"
- al medicin, der virker på samme måde som Riltrava Aerosphere – såsom tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium eller salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol eller indacaterol. Du må ikke bruge Riltrava Aerosphere, hvis du allerede bruger et af disse lægemidler
- medicin, der anvendes til behandling af problemer med hjerterytmen – fx amiodaron
- medicin, der kan ændre i hjerterytmen (kaldes "QT-intervallet") – såsom medicin mod:
  - depression (såsom monoaminoxidasehæmmere eller tricykliske antidepressiva)
  - bakterieinfektioner (såsom erythromycin, clarithromycin eller telithromycin)
  - allergiske reaktioner (antihistaminer).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Riltrava Aerosphere.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke Riltrava Aerosphere, hvis du er gravid, medmindre din læge har fortalt dig, at du kan bruge det.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du ammer, medmindre din læge har fortalt dig, at du kan bruge det.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Det er usandsynligt, at dette lægemiddel vil påvirke din evne til at køre bil eller anvende maskiner. Svimmelhed er dog en ikke almindelig bivirkning, som skal tages i betragtning ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

3. Sådan skal du bruge Riltrava Aerosphere

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal der bruges
Den anbefalede dosis er to pust to gange dagligt – to pust om morgenen og to pust om aftenen.

Det er vigtigt at bruge Riltrava Aerosphere hver dag – også på tidspunkter, hvor du ikke har nogen KOL-symptomer.

Husk: Skyl altid munden med vand efter brug af Riltrava Aerosphere. På den måde fjernes eventuel resterende medicin, som sidder tilbage i munden. Spyt vandet ud – du må ikke synke det.

Hvordan skal det bruges
Riltrava Aerosphere er beregnet til inhalation.
Læs brugsvejledningen i slutningen af denne indlægsseddel. Hvis du ikke er sikker på, hvordan du bruger Riltrava Aerosphere, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet.

Brug af Riltrava Aerosphere med en spacerenhed
Hvis du har svært ved at trække vejret ind og trykke på inhalatoren samtidig, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, da du muligvis kan bruge en spacerenhed med din inhalator.

Hvis du har brugt for meget Riltrava Aerosphere
Hvis du har brugt mere Riltrava Aerosphere end du skal, skal du straks tale med lægen eller apotekspersonalet. Du kan måske have behov for lægehjælp. Du kan mærke, at dit hjerte slår hurtigere end normalt, du kan føle dig usikker, have synsforstyrrelser, tør mund eller hovedpine og kvalme.

Hvis du har glemt at bruge Riltrava Aerosphere
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag din dosis så snart du kommer i tanker om det.

Hvis det næsten er tid til din næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over. Tag ikke mere end to pust to gange dagligt.

Hvis du holder op med at bruge Riltrava Aerosphere
Denne medicin er beregnet til langtidsbrug. Brug denne medicin lige så længe, som lægen har sagt, at du skal bruge den. Den vil kun virke, så længe du bruger den.

Stop ikke, medmindre din læge fortæller dig, at du skal, også selvom du føler dig bedre tilpas, da dine symptomer kan blive værre. Hvis du vil stoppe behandlingen, skal du først tale med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel:

Alvorlige bivirkninger

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

Øjeblikkeligt vejrtrækningsbesvær:
- hvis du får vejrtrækningsbesvær umiddelbart efter brug af Riltrava Aerosphere, såsom trykken for brystet, hoste, hvæsende vejrtrækning eller åndenød, skal du **stoppe med at bruge denne medicin** og **straks fortælle det til lægen**.

Allergiske reaktioner:
- hævelse i ansigtet, særligt omkring munden (hævelse af tungen eller halsen kan gøre det svært at synke)
- udslæt eller nældefeber sammen med vejrtrækningsbesvær
- pludselig følelse af mathed

Disse symptomer kan være tegn på en allergisk reaktion, som kan blive alvorlig. Stop med at bruge denne medicin, og søg straks lægehjælp, hvis du får de ovenstående alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger
Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)
- svamp i mundhulen. Skyl munden med vand umiddelbart efter brug af Riltrava Aerosphere, hvilket kan hjælpe med at forebygge dette.
- angst
- søvnbesvær
- kvalme
- hovedpine
- hoste eller hæshed
- muskelkramper
- bevidsthed om, at dit hjerte banker (palpitationer)
- højt blodsukker (kan ses i undersøgelser)
- smertefuld og hyppig ladning af vandet (kan være tegn på en urinvejsinfektion)
- lungebetændelse (pneumoni).

Fortæl det til lægen, hvis du få noget af følgende, mens du bruger Riltrava Aerosphere, da det kan være symptomer på en lungeinfektion:
- feber eller kuldegysninger
- forøget slimproduktion, ændring af slimens farve
- øget hoste eller øget vejrtrækningsbesvær.

Ikke almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)
- rysten, skælven eller svimmelhed
- tør mund eller mild irritation i halsen
- blå mærker på huden
- rastløshed, nervøsitet eller uro
- depression

- hurtigt hjerteslag eller uregelmæssigt hjerteslag
- brystsmerter eller trykken for brystet (angina pectoris)

Meget sjælden (kan påvirke op til 1 ud af 10 000 personer)
- ændringer i adfærd
- påvirkning af binyrerne

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data):
- sløret syn
- uklarhed i øjnene (tegn på grå stær)
- forhøjet tryk i øjet (grøn stær)
- hævelse i ansigtet, særligt omkring munden (hævelse af tungen eller halsen kan gøre det svært at synke)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Riltrava Aerosphere efter den udløbsdato, der står på kartonen, posen og trykbeholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Efter åbning af posen, skal inhalatoren bruges inden for 3 måneder.

Opbevar inhalatoren i den forseglede pose – tag først inhalatoren ud af den forseglede pose lige inden brug første gang. Skriv den dato, hvor posen åbnes, på inhalatorens etiket i det felt, der er beregnet til det.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares et tørt sted.

For det bedste resultat skal inhalatoren have stuetemperatur inden brug.

Trykbeholderen må ikke brydes, perforeres eller brændes, heller ikke når den tilsyneladende er tom. Må ikke anvendes eller opbevares i nærheden af varme eller åben ild.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Riltrava Aerosphere indeholder:

- Aktive stoffer: formoterolfumaratdihydrat, glycopyrronium og budesonid.

  Hver enkelt inhalation giver en dosis (den dosis, der forlader mundstykket) på 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat, 9 mikrogram glycopyrroniumbromid svarende til 7,2 mikrogram glycopyronium og 160 mikrogram budesonid.

- Øvrige indholdsstoffer: norfluran, 1,2- distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin og calciumchlorid.

Dette lægemiddel indeholder fluorholdige drivhusgasser. Hver inhalator indeholder 10,6 g norfluran (HFC-134a) svarende til 0,015 ton CO_2-ækvivalenter (globalt opvarmingspotentiale GWP = 1.430).

Udseende og pakningsstørrelser
Riltrava Aerosphere er en inhalationsspray, suspension.

Riltrava Aerosphere leveres som en beholder med dosisindikator, forsynet med et gult plasthylster og et hvidt mundstykke. Mundstykket er dækket af en aftagelig grå beskyttelseshætte.

Riltrava Aerosphere leveres i en foliepose, der indeholder et tørremiddel, og er pakket i en karton.

Hver inhalator indeholder 120 pust. Derudover findes multipakninger, der indeholder 3 trykbeholdere med 120 pust i hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller
AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

Læses før brug af inhalatoren

BRUGSVEJLEDNING

RILTRAVA AEROSPHERE
(formoterolfumaratdihydrat, glycopyrronium og budesonid)
Inhalationsspray, suspension
Kun til oral inhalationsbrug

Læs denne vejledning nøje.
Din Riltrava Aerosphere (kaldet "inhalator" i denne indlægsseddel) kan være forskellig fra de inhalatorer, du hidtil har brugt.

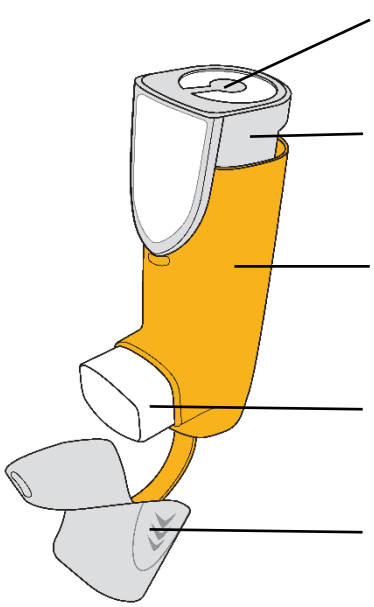
Vigtig information

- **Kun til inhalation gennem munden**
- **Klargør din inhalator til første brug ved at gennemføre klargøringsproceduren**
- **Skyl det gule plasthylster ugentligt**
- **Tag 2 pust medicin om morgenen og 2 pust medicin om aftenen**

Opbevaring af din inhalator

- Må ikke opbevares over 30°C. Opbevares tørt
- **Må ikke opbevares i fugtige omgivelser, såsom på badeværelset**
- Opbevar din inhalator og alle lægemidler utilgængeligt for børn

Delene i din inhalator



Dosisindikator
Fastgjort øverst på trykbeholderen.

Trykbeholder (inden i)
Indeholder medicinen.

Plasthylster
Indeholder trykbeholderen.

Mundstykke
Afgiver medicinen som spray.

Hætte til mundstykke
Beskytter mundstykket, når inhalatoren ikke er i brug.

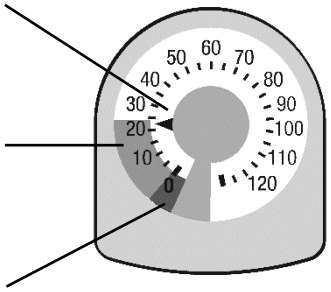
Aflæsning af dosisindikatoren

ⓘ **Dosisindikatoren vil tælle ned med 1, hver gang du sprayer et pust af medicinen.**

Pil
Peger på det tilbageværende antal pust

Gul zone
Bestil en ny inhalator, når pilen er i den gule zone

Rød zone
Smid din inhalator ud, når pilen er på 0 i den røde zone



ⓘ **Du må ikke prøve at tage et pust, når pilen er på 0, for du vil ikke få en fuld dosis.**

Bestilling af en ny inhalator

- Bestil en ny inhalator, når pilen på dosisindikatoren er i den gule zone.

Bortskaffelse af din inhalator

Smid din inhalator ud efter de lokale retningslinjer for affald, når:

- dosisindikatoren viser 0

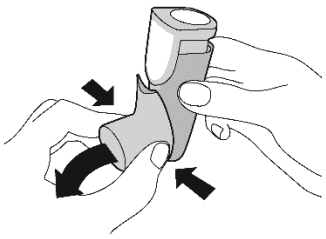
eller

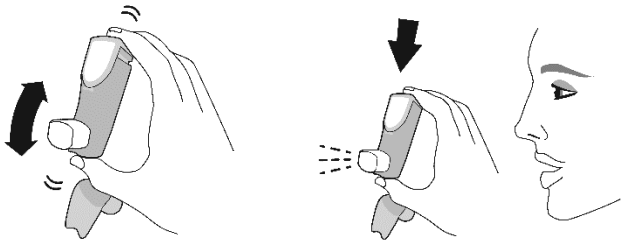
- **3 måneder** efter din inhalator er taget ud af folieposen

Du må ikke genbruge eller bruge plasthylsteret med medicinbeholdere fra andre inhalatorer.
Du må ikke punktere trykbeholderen eller smide den ind i åben ild eller forbrændingsanlæg.

FØR FØRSTE BRUG – Klargør din inhalator 4 gange før første brug

- Før du bruger din inhalator første gang skal du klargøre den, så du får den rette mængde medicin, når du bruger den.

Klargøring 1
Tag hætten af mundstykket. 

Klargøring 2
Ryst inhalatoren godt, og spray **1 klargøringspust** ud i luften, mens den vender væk fra dig. Gentag med i alt **4 klargøringspust**, og ryst inhalatoren før hvert klargøringspust. **I alt 4 klargøringspust** **Ryst og klargøringspust** 
ⓘ Der er inkluderet ekstra pust til at klargøre med. **Du må ikke springe klargøringen over.**

ⓘ **Klargør din inhalator igen:**

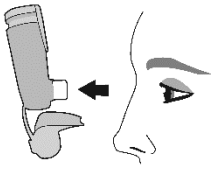
- efter skylning af plasthylsteret
- hvis du taber den
- hvis du ikke har brugt den i mere end 7 dage

For at klargøre igen, skal du spraye **2 klargøringspust** og ryste inhalatoren godt før hvert klargøringspust.

I alt 2 klargøringspust
Ryst og klargøringspust

DAGLIG BRUG, morgen og aften – Inhalér din medicin

- **Daglig dosis: 2 pust om morgenen og 2 pust om aftenen.**
- Skyl munden med vand efter de 2 pust for at forebygge svampeinfektion.

Trin 1
Tag hætten af mundstykket. **Kontrollér mundstykket for fremmedobjekter, og fjern disse før brug.** 

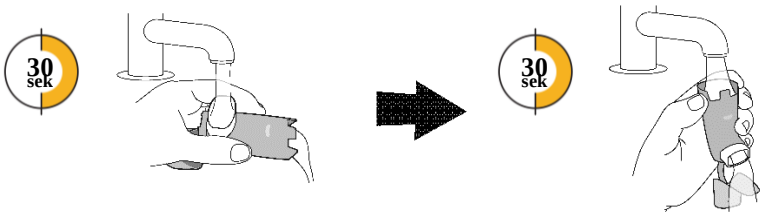
Trin 2				
Ryst inhalatoren godt, før hvert pust.	Ånd helt ud.	Tag mundstykket i munden, og luk læberne omkring mundstykket. Læn hovedet bagover og hold tungen under mundstykket.	Begynd at trække vejret ind, langsomt og dybt, mens du sprayer **1 pust**. Bliv ved med at trække vejret ind, indtil du ikke kan længere.	Hold vejret så længe som muligt, op til **10 sekunder.**

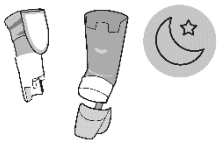
Trin 3	Trin 4	Trin 5
Gentag Trin 2 til det andet pust	Sæt hætten på mundstykket igen.	Skyl munden med vand. Spyt vandet ud. **Du må ikke synke det.**

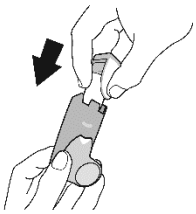
UGENTLIG SKYLNING – Skyl plasthylsteret én gang om ugen

- **Skyl det gule plasthylster ugentligt**, så medicinrester ikke sætter sig og blokerer for sprayen i mundstykket.
- **Sørg for, at trykbeholderen ikke bliver våd.**
- **Klargør på ny efter skylning.**

Skylning 1	Skylning 2
Tag trykbeholderen ud, og sæt den til side. **Trykbeholderen må ikke blive våd.**	Tag hætten af mundstykket.

Skylning 3	Skylning 4
Lad varmt vand løbe gennem mundstykket i 30 sekunder og derefter gennem plasthylsterets top i 30 sekunder. **Skyl i 60 sekunder i alt.** 	**Ryst så meget vand af som muligt.** **Du må ikke tørre med et håndklæde eller køkkenrulle.**

Skylning 5	Skylning 6
Se ind i plasthylsteret og mundstykket for at se, om der stadig er en medicinrest. Hvis der er mere medicin, skal du gentage trinnene Skylning 3 til 5.	Lufttør, helst natten over. **Du må ikke** sætte trykbeholderen tilbage i plasthylsteret, hvis plasthylsteret stadig er vådt. 

Skylning 7	Skylning 8
Når plasthylsteret er tørt, **sættes først hætten på mundstykket**, og derefter trykkes trykbeholderen forsigtigt på plads i plasthylsteret. 	Klargør inhalatoren på ny ved at spraye **2 klargøringspust,** og ryst før hvert klargøringspust. **I alt 2 klargøringspust** **Ryst og klargøringspust**