

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riltrava Aerosphere 5 mikrogrammaa / 7,2 mikrogrammaa / 160 mikrogrammaa inhalaatiosumute, suspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annos (suukappaleesta vapautuva annos) sisältää 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia (vastaa 7,2:ta mikrogrammaa glykopyrroniumia) ja 160 mikrogrammaa budesonidia.

Tämän mukainen mitattu annos on 5,3 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9,6 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia (vastaa 7,7:ää mikrogrammaa glykopyrroniumia) ja 170 mikrogrammaa budesonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiosumute, suspensio

Valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Riltrava Aerosphere on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean keuhkoastman (COPD) ylläpitohoitoon aikuispotilaille, joiden tilaa ei pystytä riittävästi hoitamaan inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen β_2 -agonistin yhdistelmällä tai pitkävaikutteisen β_2 -agonistin ja pitkävaikutteisen muskariiniantagonistin yhdistelmällä (hoidon vaikutukset oireiden hallintaan ja pahenemisvaiheiden ehkäisyyn, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut annos ja enimmäisannos on kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa (kaksi inhalaatiota aamulla ja kaksi inhalaatiota illalla).

Jos annos unohtuu, se on otettava mahdollisimman pian, ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Unohtuneen annoksen korvaamiseksi ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta voidaan käyttää suositusannoksella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Sitä voidaan käyttää suositusannoksella myös potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus, mutta vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta voidaan käyttää suositusannoksella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Sitä voidaan käyttää suositusannoksella myös potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, mutta vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää tätä lääkevalmistetta lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille) keuhkoastmataudin hoitoon.

Antotapa

Inhalaatioon.

Käyttöohjeet

Jotta potilas osaa ottaa lääkevalmisteen oikein, lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä potilaalle, miten inhalaattoria käytetään oikein, ja tarkistettava potilaan inhalointitekniikka säännöllisesti. Potilasta on neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja käyttöohjeita.

On tärkeää, että potilasta neuvotaan

- olemaan käyttämättä inhalaattoria, jos foliopussin sisällä oleva kuivausainepakkaus on vuotanut. Parhaan tuloksen saavuttamiseksi inhalaattorin on oltava huoneenlämpöinen ennen käyttöä.
- valmistelemään inhalaattori käyttökuntoon ravistamalla sitä hyvin ja tekemällä neljä painallusta ilmaan ennen ensimmäistä käyttöä tai kaksi painallusta, kun inhalaattoria ei ole käytetty yli seitsemään päivään, viikoittaisen pesun jälkeen tai jos se on pudonnut.
- huuhtomaan suunsa vedellä annoksen inhaloinnin jälkeen suunielun hiivasieni-infektion riskin minimoimiseksi. Valmistetta ei saa niellä.

Riltrava Aerosphere -valmisteen painalluksen yhteydessä painepakkauksesta vapautuu tietty määrä suspensiota. Kun potilas hengittää sisään suukappaleen kautta samaan aikaan painalluksen kanssa, lääkeaine kulkeutuu sisään hengitetyn ilman mukana hengitysteihin.

Jos potilaan on vaikeaa ajoittaa painallusta samaan aikaan inhaloinnin kanssa, Riltrava Aerosphere -annoksen saamisen varmistamiseen voidaan käyttää tilajatketta. Riltrava Aerosphere -valmistetta voidaan käyttää tilajatkeden, muun muassa Aerochamber Plus Flow-Vu -tilajatkkeen, kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei akuuttiin käyttöön

Tätä lääkevalmistetta ei ole tarkoitettu akuuttien bronkospasmikohtausten hoitoon eli oirelääkkeeksi.

Paradoksaalinen bronkospasmi

Formoterolin, glykopyrroniumin ja budesonidin yhdistelmä saattaa aiheuttaa paradoksaalista bronkospasmia, joka ilmenee äkillisenä hengityksen vinkumisena ja hengenahdistuksena heti annostelun jälkeen ja saattaa olla hengenvaarallinen. Jos potilaalle kehittyy paradoksaalinen bronkospasmi, hoito tällä lääkevalmisteella on keskeytettävä välittömästi. Potilaan tila on arvioitava, ja hänelle on tarvittaessa määrättävä vaihtoehtoinen hoito.

Sairauden paheneminen

Ei ole suositeltavaa lopettaa äkillisesti hoitoa tällä lääkevalmisteella. Jos hoito ei potilaan mielestä tehoa, hänen pitää jatkaa valmisteen käyttämistä, mutta hakeutua lääkäriin tilanteen arvioimiseksi. Oirelääkkeenä käytettävien bronkodilataattorien lisääntynyt käyttö viittaa taustasairauden pahenemiseen ja on merkki hoidon uudelleenarvioinnin tarpeesta. Keuhkohtaumataudin oireiden äkillinen ja etenevä paheneminen voi olla hengenvaarallista, ja potilas tarvitsee kiireellistä lääkärin arviointia.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Muskariinireseptorin antagonistien ja sympatomimeettien, kuten glykopyrroniumin tai formoterolin, antamisen jälkeen saatetaan havaita kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kuten rytmihäiriöitä, esimerkiksi eteisvärinää ja takykardiaa. Tämän lääkevalmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kliinisesti merkityksellinen vaikea sydän- ja verisuonitauti, joka ei ole hoitotasapainossa, kuten epästabiili iskeeminen sydänsairaus, akuutti sydäninfarkti, kardiomyopatia, sydämen rytmihäiriöitä tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla QTc-ajan tiedetään tai epäillään olevan pidentynyt (QTc > 450 ms miehillä tai > 470 ms naisilla) joko synnynnäisesti tai lääkevalmisteiden käytöstä johtuen.

Kortikosteroidien systeemiset vaikutukset

Minkä tahansa inhaloitavan kortikosteroidin käytön yhteydessä saattaa esiintyä systeemisiä vaikutuksia etenkin, jos potilaalle on määrätty pitkäkestoinen hoito suurilla annoksilla. Tällaisten vaikutusten esiintyminen on huomattavasti epätodennäköisempää inhaloitavan hoidon kuin suun kautta otettavien kortikosteroidien käytön yhteydessä. Mahdollisia systeemisiä vaikutuksia ovat Cushingin oireyhtymä, Cushingin oireyhtymän oireita muistuttavat piirteet, lisämunuaisten suppressio, luuntiheyden pieneneminen, kaihi ja glaukooma. Luuntiheyteen kohdistuvan vaikutuksen mahdollisuus on otettava huomioon varsinkin hoidettaessa pitkään suurilla annoksilla potilaita, joilla on osteoporoosin riskitekijöitä.

Näköhäiriöt

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmälääkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joita on ilmoitettu kortikosteroidien systeemisen tai topikaalisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.8).

Siirtyminen suun kautta otettavasta hoidosta inhalaatiohoitoon

Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, jotka siirtyvät pois suun kautta otettavasta steroidihoidosta, koska heillä lisämunuaisten heikentyneen toiminnan riski saattaa säilyä vielä pitkään. Myös potilailla, jotka ovat tarvinneet suuriannoksista kortikosteroidihoitoa tai pitkäaikaista hoitoa inhaloitavilla kortikosteroideilla suurimmalla suositellulla annoksella, saattaa olla lisämunuaisten heikentyneen toiminnan riski. Tällaisilla potilailla saattaa ilmetä vaikeissa stressitilanteissa lisämunuaisten vajaatoiminnan merkkejä ja oireita. Stressitilanteissa tai elektiivisten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä on harkittava ylimääräisen systeemisen kortikosteroidisuojan käyttöä.

Keuhkokuume keuhkohtaumatautipotilailla

Inhaloitavia kortikosteroideja saavilla keuhkohtaumatautipotilailla on havaittu keuhkokuumeen ilmaantuvuuden lisääntymistä ja myös sairaalahoitoa vaativaa keuhkokuumetta. Keuhkokuumeriskin suurenemisesta steroidiannoksen suurenemisen myötä on jonkin verran näyttöä, mutta tätä ei ole voitu varmasti osoittaa kaikissa tutkimuksissa.

Luotettavaa kliinistä näyttöä keuhkokuumeriskin suuruuden luokansisäisistä eroista inhaloitavien kortikosteroidivalmisteiden välillä ei ole.

Lääkärinen on seurattava keuhkohtaumatautipotilaiden tilaa valppaasti keuhkokuumeen mahdollisen kehittymisen varalta, sillä näiden infektioiden kliiniset piirteet ovat samankaltaisia keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheen oireiden kanssa.

Keuhkohtaumatautipotilailla keuhkokuumeen riskitekijöitä ovat mm. tupakoinnin jatkuminen, korkea ikä, pieni painoindeksi ja vaikea keuhkohtaumatauti.

Hypokalemia

β_2 -agonistien käyttö saattaa johtaa potentiaalisesti vakavaan hypokalemiaan. Tämä voi mahdollisesti aiheuttaa sydämeen ja verisuoniin liittyviä haittavaikutuksia. Erityistä varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on vaikea keuhkohtaumatauti, koska hypoksia saattaa voimistaa tätä hypokaleemista vaikutusta. Samanaikaisesti käytettävät hypokalemiaa indusoivat lääkkeet, kuten ksantiinijohdannaiset, steroidit ja diureetit, saattavat myös voimistaa hypokaleemista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Hyperglykemia

Suurten β_2 -agonistiannosten inhalaatio saattaa suurentaa plasman glukoosiarvoja. Sen vuoksi verensokeriarvoja on seurattava diabetespotilailla vakiintuneiden ohjeiden mukaisesti hoidon aikana.

Muut sairaudet

Tämän lääkevalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on tyreotoksikoosi.

Antikolinerginen vaikutus

Antikolinergisen vaikutuksensa vuoksi tämän lääkevalmisteiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on todettu oireinen eturauhasen liikakasvu, virtsaretentio tai ahdaskulmaglaukooma. Potilaille on kerrottava akuutin ahdaskulmaglaukooman oireista ja merkeistä, ja heitä on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteiden käyttö ja ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos jokin näistä oireista tai merkeistä ilmenee.

Tämän lääkevalmisteiden antoa yhdessä muiden antikolinergeja sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Glykopyrronium erittyy pääasiassa munuaisten kautta, joten vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille, mukaan lukien potilaat, joilla on dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus, saa käyttää tätä lääkevalmistetta vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, tätä lääkevalmistetta saa käyttää vain, jos odotettavissa oleva hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdollinen riski (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Näitä potilaita on tarkkailtava mahdollisten haittavaikutusten varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Tällä lääkevalmisteella ei ole tehty kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia, mutta *in vitro* -tutkimusten perusteella metabolisten yhteisvaikutusten todennäköisyyden katsotaan olevan pieni (ks. kohta 5.2).

Formoteroli ei estä sytokromi P₄₅₀ (CYP) -entsyymejä terapeuttisesti merkittävänä pitoisuuksina (ks. kohta 5.2). Budesonidi ja glykopyrronium eivät estä tai indusoi sytokromi P₄₅₀ -entsyymejä terapeuttisesti merkittävänä pitoisuuksina.

Budesonidi metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä (ks. kohta 5.2). On odotettavissa, että samanaikainen hoito voimakkailla CYP3A:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, HIV-proteasasin estäjillä ja kobisistaattia sisältävillä valmisteilla suurentaa systeemisten haittavaikutusten riskiä. Näiden valmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei hyöty ole suurempi kuin systeemisen kortikosteroidin aiheuttamien haittavaikutusten suurentunut riski, jolloin potilaita on seurattava systeemisen kortikosteroidin aiheuttamien haittavaikutusten varalta. Tällä on vain vähän kliinistä merkitystä lyhytaikaisessa (1–2 viikon mittaisessa) hoidossa.

Vähäiset tiedot tästä yhteisvaikutuksesta viittaavat siihen, että suuriannoksen inhaloidun budesonidin pitoisuus plasmassa saattaa huomattavasti suurentua (keskimäärin nelinkertaiseksi), jos itrakonatsolia (200 mg kerran päivässä) annetaan samanaikaisesti inhaloidun budesonidin (1 000 mikrogramman kerta-annos) kanssa.

Glykopyrronium poistuu pääasiassa munuaisten kautta, joten yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vaikuttavat mekanismeihin, joilla lääkeaineet erittyvät munuaisten kautta. Glykopyrronium on munuaisiin liittyvien OCT2- ja MATE1/2K-kuljettajaproteiinien substraatti *in vitro*. Simetidiini on OCT2:n ja MATE1:n koe-estäjä, ja sen todettiin vaikuttavan inhalaationa annetun glykopyrroniumin jakautumiseen niin, että glykopyrroniumin systeeminen kokonaisaltistus (AUC_{0–t}) suureni hieman (22 %) ja munuaispuhdistuma pieneni hieman (23 %) simetidiinin samanaikaisen käytön vuoksi.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Muut antimuskariiniset ja sympatomimeettiset aineet

Tämän lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä muiden antikolinergeja ja/tai pitkävaikutteisia β₂-agonisteja sisältävien lääkevalmisteiden kanssa ei ole tutkittu eikä sitä suositella, koska se saattaa voimistaa inhalaationa annettavien muskariiniantagonistien tai β₂-agonistien tunnettuja haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.9).

Muiden β-adrenergisten lääkkeiden samanaikaisella käytöllä voi mahdollisesti olla additiivisia vaikutuksia. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava, jos muita β-adrenergisiä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti formoterolin kanssa.

Lääkkeen aiheuttama hypokalemia

Samanaikainen lääkehoito esimerkiksi ksantiinijohdannaisilla, steroideilla tai ei-kaliumia säästävillä diureeteilla saattaa voimistaa mahdollista aluksi ilmenevää hypokalemiaa (ks. kohta 4.4). Hypokalemia saattaa lisätä taipumusta rytmihäiriöille potilailla, jotka käyttävät digitalisglykosideja.

Beetasalpaajat

Beetasalpaajat (mukaan lukien silmätipat) voivat heikentää tai estää formoterolin vaikutusta. Beetasalpaajien samanaikaista käyttöä on vältettävä, ellei niiden odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin mahdollinen riski. Jos beetasalpaajia on käytettävä, suositetaan kardioselektiivisiä beetasalpaajia.

Muut farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen hoito kinidiinilla, disopyramidilla, prokaiinamidilla, antihistamiineilla, monoamiinioksidaasin estäjillä, trisyklisillä masennuslääkkeillä tai fentiatsiineilla voi pidentää QT-aikaa ja lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä. Lisäksi levodopa, L-tyroksiini, oksitosiini ja alkoholi voivat heikentää sydämen sietokykyä β_2 -sympatomimeeteille.

Samanaikainen hoito monoamiinioksidaasin estäjillä, mukaan lukien lääkkeillä, joilla on samanlaisia ominaisuuksia, kuten furatsolidonilla tai prokarbatsiinilla, saattaa laukaista hypertensiivisiä reaktioita.

Rytmihäiriöiden riski on suurentunut potilailla, jotka saavat samanaikaisesti halogenoituja hiilivetyjä anestesia-aineina.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Budesonidin, glykopyrroniumin ja formoterolin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoja.

Inhaloidun budesonidin käyttöä koskevat tiedot yli 2 500 raskaudesta eivät viittaa teratogeenisen riskin lisääntymiseen budesonidin käytön yhteydessä. Kerta-annostutkimuksissa ihmisillä todettiin, että hyvin pieni määrä glykopyrroniumia läpäisi veri-istukkaesteen.

HFO-1234ze(E)-ponneaineen käytöstä ihmisillä raskauden tai imetyksen aikana ei ole kokemusta. Eläinkokeissa, joissa tutkittiin HFO-1234ze(E):n vaikutusta lisääntymiseen ja alkion- ja sikiönkehitykseen, ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkityksellisiä haittavaikutuksia.

Tällä lääkevalmisteella ei ole tehty lisääntymistoksisuuteen liittyviä eläinkokeita. Budesonidin on osoitettu aiheuttavan alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta rotilla ja kaneilla, mikä on glukokortikoidien luokkavaikutus. Hyvin suurilla annoksilla tai suurella systeemisellä altistuksella formoteroli aiheutti kiinnittyneiden alkoiden irtoamista, syntymäpainon pienenemistä ja varhaisen postnataalisen eloonjäännin vähenemistä, kun taas glykopyrroniumilla ei ollut merkittäviä vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

Tämän lääkevalmisteen käyttöä raskaana oleville naisille voidaan harkita vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Imetys

Yhdessä kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa osoitettiin, että inhaloitu budesonidi erittyy ihmisen rintamaitoon. Budesonidia ei kuitenkaan havaittu imetettyjen lasten verinäytteissä. Farmakokineettisten parametrien perusteella plasmapitoisuuden arvioidaan olevan lapsella alle 0,17 % äidin plasmassa mitatusta pitoisuudesta. Näin ollen budesonidilla ei odoteta olevan vaikutuksia imetettyihin lapsiin, joiden äidit saavat tätä lääkevalmistetta hoitoannoksilla. Ei tiedetä, erittyykö glykopyrronium tai formoteroli ihmisen rintamaitoon. Glykopyrroniumin ja formoterolin siirtymistä emon maitoon on raportoitu rotilla.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä imettäville äideille voidaan harkita vain, jos hoidosta odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin lapselle mahdollisesti koituva riski.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa osoitettiin hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia vain annoksilla, jotka olivat suurempia kuin suurin formoterolialtistus ihmisillä (ks. kohta 5.3). Yksinään annettuna budesonidi ja glykopyrronium eivät kumpikaan aiheuttaneet hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia rotilla. On epätodennäköistä, että tämä lääkevalmiste vaikuttaisi suositellulla annoksella annettuna hedelmällisyyteen ihmisillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Riltrava Aerosphere -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimaus on melko harvinainen haittavaikutus, joka on kuitenkin otettava huomioon ajaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusprofiilille ovat tyypillisiä kortikosteroidien, antikolinergien ja β_2 -adrenergien luokkavaikutukset, jotka liittyvät yhdistelmävalmisteen yksittäisiin vaikuttaviin aineisiin. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia tätä lääkevalmistetta saaneilla potilailla olivat keuhkokuume (4,6 %), suun kandidiaasi (3,0 %), päänsärky (2,7 %) ja virtsatieinfektio (2,7 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutustaulukko perustuu tällä lääkevalmisteella kliinisissä tutkimuksissa saatuihin kokemuksiin ja yksittäisistä vaikuttavista aineista saatuihin kokemuksiin.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan

Elinjärjestelmä	Suositeltu termi	Esiintymistiheys
<i>Infektiot</i>	Keuhkokuume Virtsatieinfektio Suun kandidiaasi	Yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Angioedeema	Tuntematon
<i>Umpieritys</i>	Glukokortikosteroidien systeemisten vaikutusten merkit tai oireet, kuten lisämunuaisen vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Hyperglykemia	Yleinen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Ahdistuneisuus Unettomuus	Yleinen
	Masennus Agitaatio Levottomuus Hermotuneisuus	Melko harvinainen
	Poikkeava käyttäytyminen	Hyvin harvinainen
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Yleinen
	Heitehuimaus Vapina	Melko harvinainen
<i>Silmät</i>	Glaukooma Kaihi Näön hämärtyminen (ks. kohta 4.4)	Tuntematon
<i>Sydän</i>	Sydämentykytys	Yleinen
	Angina pectoris Rytmihäiriöt (eteisvärinä, supraventrikulaarinen takykardia ja lisälyöntisyys) Takykardia	Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Suosittelutermi	Esiintymistiheys
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Dysfonia Yskä	Yleinen
	Bronkospasmi Kurkun ärsytys	Melko harvinainen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Mustelmat	Melko harvinainen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskouristukset	Yleinen
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Virtsaumpi	Melko harvinainen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Rintakipu	Melko harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Keuhkokuume

24 viikon mittaiseen KRONOS-tutkimukseen osallistui yhteensä 1 896 potilasta, joilla oli kohtalainen, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti (keuhkoputkia avaavan lääkkeen annon jälkeen seulonnassa todettu keskimääräinen FEV₁ 50 % oletusarvosta, keskihajonta 14 %) ja joista 26 %:lla oli ollut keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe vuoden sisällä ennen tutkimukseen mukaanottoa. Viikkoon 24 mennessä ilmoitettujen vahvistettujen keuhkokuumetapausten ilmaantuvuus oli 1,9 % (12 potilasta, n = 639) Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön yhteydessä, 1,6 % (10 potilasta, n = 625) 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 7,2 mikrogrammaa glykopyrroniumia (FOR/GLY) sisältävän inhalaattorin (MDI 5/7,2) käytön yhteydessä, 1,9 % (6 potilasta, n = 314) 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 160 mikrogrammaa budesonidia (FOR/BUD) sisältävän inhalaattorin (MDI 5/160) käytön yhteydessä ja 1,3 % (4 potilasta, n = 318) avoimessa asetelmassa annetun 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 200 mikrogrammaa budesonidia (FOR/BUD) sisältävän Turbuhaler-inhalaattorin (TBH 6/200) käytön yhteydessä.

52 viikon mittaiseen ETHOS-tutkimukseen osallistui yhteensä 8 529 potilasta (turvallisuuspopulaatiossa), joilla oli kohtalainen, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti ja joilla oli tutkimusta edeltäneiden 12 kuukauden aikana ollut kohtalaisia tai vaikeita pahenemisvaiheita (keuhkoputkia avaavan lääkkeen annon jälkeen seulonnassa todettu keskimääräinen FEV₁ 43 % oletusarvosta, keskihajonta 10 %). Varmistettujen keuhkokuumetapausten ilmaantuvuus oli 4,2 % (90 potilasta, n = 2 144) Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön yhteydessä, 3,5 % (75 potilasta, n = 2 124) formoterolifumaraattidihydraattia 5 mikrogrammaa, glykopyrroniumia 7,2 mikrogrammaa ja budesonidia 80 mikrogrammaa (FOR/GLY/BUD) sisältävän inhalaattorin (MDI 5/7,2/80) käytön yhteydessä, 2,3 % (48 potilasta, n = 2 125) FOR/GLY MDI 5/7,2 -inhalaattorin käytön yhteydessä ja 4,5 % (96 potilasta, n = 2 136) FOR/BUD MDI 5/160 -inhalaattorin käytön yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus saattaa voimistaa antikolinergisiä ja/tai β_2 -adrenergisiä merkkejä ja oireita, joista yleisimpiä ovat näön hämärtyminen, suun kuivuus, pahoinvointi, lihaskouristukset, vapina, päänsärky, sydämentykytykset ja systolinen hypertensio. Jos valmistetta käytetään erittäin suurina annoksina jatkuvasti, saattaa ilmetä glukokortikosteroidien systeemisiä vaikutuksia.

Tämän lääkevalmisteen yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoitoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, adrenergisten lääkeaineiden ja antikolinergien yhd.valm.sis.kolm.yhd. kortikosteroidien kanssa, ATC-koodi: R03AL11

Vaikutusmekanismi

Riltrava Aerosphere sisältää budesonidia, joka on glukokortikosteroidi, ja kahta bronkodilataattoria: glykopyrroniumia, joka on pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti (antikolinergi), ja formoterolia, joka on pitkävaikutteinen β_2 -agonisti.

Budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on inhaloituna nopea (tuntien sisällä ilmenevä) ja annoksesta riippuvainen anti-inflammatorinen vaikutus hengitysteissä.

Glykopyrronium on pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti, jota kutsutaan usein antikolinergiksi. Antikolinergisten lääkkeiden vaikutus kohdistuu pääasiassa hengitysteissä sijaitseviin muskariinireseptoreihin. Hengitysteissä sen farmakologiset vaikutukset ilmenevät sileän lihaksen M3-reseptorin inhibitiona, joka johtaa bronkodilataatioon. Antagonismi on kilpailevaa ja palautuvaa. Metyylikoliinin ja asetyylikoliinin indusoimien keuhkoputkia supistavien vaikutusten esto oli annoksesta riippuvaista ja kesti yli 12 tuntia.

Formoteroli on selektiivinen β_2 -agonisti, joka inhaloituna aikaansaa nopean ja pitkävaikutteisen relaksaation keuhkoputkien sileissä lihaksissa potilailla, joilla on reversiibeli hengitystieahtauma. Keuhkoputkia laajentava vaikutus on annoksesta riippuvainen ja alkaa 1–3 minuutin kuluessa inhalaation jälkeen. Vaikutus kestää vähintään 12 tuntia kerta-annoksen ottamisen jälkeen.

Kliininen teho

Riltrava Aerosphere -valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kohtalaista, vaikeaa tai hyvin vaikeaa keuhkohtaumatauti sairastavilla potilailla kahdessa randomoidussa rinnakkaisryhmillä tehdyissä ETHOS- ja KRONOS-tutkimuksissa. Molemmat tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja monikeskustutkimuksia. Potilaat olivat oireilevia (CAT [COPD Assessment Test] -pistemäärä ≥ 10), vaikka he olivat saaneet päivittäin ainakin kahta ylläpitohoitoa vähintään 6 viikon ajan ennen seulontaa.

ETHOS oli 52 viikon mittainen satunnaistettu tutkimus (N = 8 588, 60 % miehiä, keskimääräinen ikä 65 vuotta), jossa verrattiin kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa -annoksella annettua Riltrava Aerosphere -valmistetta; 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 7,2 mikrogrammaa glykopyrroniumia (FOR/GLY) sisältävää inhalaattoria (MDI 5/7,2); ja 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 160 mikrogrammaa budesonidia (FOR/BUD) sisältävää inhalaattoria (MDI 5/160). Potilailla oli kohtalainen, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti (keuhkoputkia avaavan lääkkeen annon jälkeen todettu FEV₁ oli ≥ 25 % ja < 65 % odotusarvosta), ja heillä oli täytynyt olla vähintään yksi kohtalainen tai vaikea keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe seulontaa edeltäneen vuoden aikana. 29 %:lla potilaista oli kohtalainen, 61 %:lla vaikea ja 11 %:lla hyvin vaikea keuhkohtaumatauti. Kaikkien ryhmien keskimääräinen lähtötilanteen FEV₁ oli 1 021 – 1 066 ml, seulonnan aikana keuhkoputkia avaavan lääkkeen annon jälkeen todettu keskimääräinen FEV₁ oli 43 % odotusarvosta ja keskimääräinen CAT-pistemäärä oli 19,6. ETHOS-tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli hoidon aikaisten keuhkohtaumataudin kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä Riltrava Aerosphere -hoitoa saaneilla verrattuna FOR/GLY MDI- ja FOR/BUD MDI -inhalaattoreilla hoitoa saaneisiin.

KRONOS oli 24 viikon mittainen satunnaistettu tutkimus (N = 1 902, 71 % miehiä, keskimääräinen ikä 65 vuotta), jossa verrattiin kaksi inhalaatiota kaksi kertaa vuorokaudessa -annoksella annettua Riltrava Aerosphere -valmistetta, FOR/GLY MDI 5/7,2 -inhalaattoria, FOR/BUD MDI 5/160 -inhalaattoria ja avoimessa tutkimusasetelmassa aktiivisena vertailuvalmisteenä 6 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia ja 200 mikrogrammaa budesonidia sisältävää Turbuhaler-inhalaattoria (FOR/BUD TBH 6/200). Potilailla oli kohtalainen, vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti (keuhkoputkia avaavan lääkkeen annon jälkeen todettu FEV₁ oli ≥ 25 % ja < 80 % odotusarvosta). 49 %:lla potilaista oli kohtalainen, 43 %:lla vaikea ja 8 %:lla hyvin vaikea keuhkohtaumatauti. Kaikissa ryhmissä keskimääräinen lähtötilanteen FEV₁ oli 1 050 – 1 193 ml, ja seulonnan aikana keuhkoputkia avaavan lääkkeen annon jälkeen todettu keskimääräinen FEV₁ oli 50 % odotusarvosta. Yli 26 %:lla potilaista oli ollut vähintään yksi kohtalainen tai vaikea keuhkohtaumataudin pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana. Potilaiden keskimääräinen CAT-pistemäärä oli 18,3. Osa tutkittavista osallistui 28 viikon mittaiseen jatkotutkimukseen, jolloin hoidon enimmäiskestoksi muodostui 52 viikkoa. KRONOS-tutkimuksessa ensisijaiset päätetapahtumat olivat hoidonaikainen FEV₁-käyrän alle jäävä pinta-ala 0–4 tunnin kuluessa (FEV₁ AUC₀₋₄) 24 viikon aikana Riltrava Aerosphere -hoitoa saaneilla verrattuna FOR/BUD MDI -inhalaattorilla hoitoa saaneisiin ja hoidonaikainen muutos lähtötilanteesta aamulla ennen lääkkeenantoa mitatussa FEV₁-jäännösarvossa 24 viikon aikana Riltrava Aerosphere -hoitoa saaneilla verrattuna FOR/GLY MDI -inhalaattorilla hoitoa saaneisiin.

Yleisimmät ETHOS- ja KRONOS-tutkimuksien mukaanoton yhteydessä ilmoitetut keuhkohtaumataudin ylläpitohoidot olivat inhaloitava kortikosteroidi + pitkävaikutteinen β_2 -agonisti + pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti -yhdistelmä (39 % ETHOS-tutkimuksessa ja 27 % KRONOS-tutkimuksessa); inhaloitava kortikosteroidi + pitkävaikutteinen β_2 -agonisti -yhdistelmä (31 % ja 38 %); ja pitkävaikutteinen muskariiniantagonisti + pitkävaikutteinen β_2 -agonisti -yhdistelmä (14 % ja 20 %).

Vaikutus pahenemisvaiheisiin

Kohtalaiset tai vaikeat pahenemisvaiheet

52 viikon mittaisessa ETHOS-tutkimuksessa Riltrava Aerosphere vähensi merkitsevästi hoidonaikaisten kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää 24 % (95 %:n luottamusväli: 17, 31, $p < 0,0001$) verrattuna FOR/GLY MDI -hoitoon (1,08 vs. 1,42 ilmennyttä tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja 13 % (95 %:n luottamusväli: 5, 21, $p = 0,0027$) verrattuna FOR/BUD MDI -hoitoon (1,08 vs. 1,24 ilmennyttä tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Keuhkohtaumataudin kohtalaisten tai vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuisessa määrässä havaitut hyödyt olivat 24 viikon aikana KRONOS-tutkimuksessa yleisesti ottaen yhdenmukaisia ETHOS-tutkimuksessa havaittujen hyötyjen kanssa. Tulosten paraneminen FOR/GLY MDI -hoitoon verrattuna oli tilastollisesti merkitsevää, sen sijaan tulosten paraneminen FOR/BUD MDI -hoitoon ja FOR/BUD TBH -hoitoon verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Vaikeat (sairaalahoitoon tai kuolemaan johtavat) pahenemisvaiheet

ETHOS-tutkimuksessa Riltrava Aerosphere vähensi hoidonaikaisten vaikeiden pahenemisvaiheiden vuotuista määrää 16 % (95 %:n luottamusväli: -3, 31, $p = 0,0944$) verrattuna FOR/GLY MDI -hoitoon (0,13 vs. 0,15 ilmennyttä tapahtumaa potilasvuotta kohti) ja 20 % (95 %:n luottamusväli: 3, 34, $p = 0,0221$, jota ei katsottu tilastollisesti merkitseväksi, kun arvo korjattiin kaikkien monivertailujen suhteen) verrattuna FOR/BUD MDI -hoitoon (0,13 vs. 0,16 ilmennyttä tapahtumaa potilasvuotta kohti).

Molemmissa tutkimuksissa pahenemisvaiheiden suhteen todettu hyöty havaittiin kohtalaista, vaikeaa ja hyvin vaikeaa keuhkohtaumatautia sairastavilla potilailla.

Vaikutukset keuhkojen toimintaan

ETHOS- ja KRONOS-tutkimuksissa Riltrava Aerosphere paransi hoidonaikaista keuhkojen toimintaa (FEV₁-arvoja) verrattuna FOR/GLY MDI- ja FOR/BUD MDI -hoitoihin (ETHOS, ks. taulukko 2, ja

KRONOS, ks. taulukko 3). Molemmista tutkimuksista vaikutus jatkui koko 24 viikon mittaisen hoitajakson ajan ja ETHOS-tutkimuksessa 52 viikon ajan.

Taulukko 2: Keuhkojen toiminnan analyysit – ETHOS (spirometrinen alatutkimus)

	Riltrava Aero-sphere (N = 747)	FOR/GLY MDI (N = 779)	FOR/BUD MDI (N = 755)	Hoitojen välinen ero 95 %:n luottamusväli	
				Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
FEV ₁ -jäännösarvo (ml) 24 viikon aikana, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskivirhe)	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 24 viikon aikana, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskivirhe)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p < 0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p < 0,0001

p-arvoa ei ole korjattu hierarkkisessa koesuunnitelmassa kerrannaisuuden suhteen

N = lukumäärä hoitoaiepopulaatiossa (Intent-to-Treat population)

Taulukko 3: Keuhkojen toiminnan analyysit – KRONOS

	Riltrava Aero-sphere (N = 639)	FOR/GLY MDI (N = 625)	FOR/BUD MDI (N = 314)	FOR/BUD TBH (N = 318)	Hoitojen välinen ero 95 %:n luottamusväli		
					Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
FEV ₁ -jäännösarvo (ml) 24 viikon aikana, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskivirhe)	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 24 viikon aikana, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskivirhe)	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-arvoa ei ole korjattu hierarkkisessa koesuunnitelmassa kerrannaisuuden suhteen

N = lukumäärä hoitoaiepopulaatiossa (Intent-to-Treat population)

Oireiden lievittyminen

ETHOS-tutkimuksessa lähtötilanteen keskimääräinen hengenahdistusta kuvaava pistemäärä vaihteli hoitoryhmissä välillä 5,8–5,9. Riltrava Aerosphere paransi merkitsevästi tuloksia hengästyneisyyden suhteen (mitattuna dyspneaindeksin [Transition Dyspnoea Index, TDI] fokaalisella pistemäärällä 24 viikon aikana) verrattuna FOR/GLY MDI -hoitoon (0,40 yksikköä, 95 %:n luottamusväli: 0,24, 0,55; $p < 0,0001$) ja FOR/BUD MDI -hoitoon (0,31 yksikköä, 95 %:n luottamusväli: 0,15, 0,46; $p < 0,0001$). Parantuneet tulokset säilyivät 52 viikon ajan. KRONOS-tutkimuksessa lähtötilanteen keskimääräinen hengenahdistusta kuvaava pistemäärä vaihteli hoitoryhmissä välillä 6,3–6,5. Riltrava Aerosphere paransi merkittävästi tuloksia hengästyneisyyden suhteen 24 viikon aikana verrattuna FOR/BUD TBH -hoitoon (0,46 yksikköä, 95 %:n luottamusväli: 0,16, 0,77; $p = 0,0031$). Tulosten paraneminen FOR/GLY MDI -hoitoon ja FOR/BUD MDI -hoitoon verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

ETHOS-tutkimuksessa Riltrava Aerosphere paransi merkitsevästi tautikohtaista terveydentilaa (arvioituna SGRQ-mittarin [St. George's Respiratory Questionnaire] kokonaispistemäärällä 24 viikon aikana) FOR/GLY MDI -hoitoon verrattuna (parannusta -1,62; 95 %:n luottamusväli: -2,27, -0,97; $p < 0,0001$) ja FOR/BUD MDI -hoitoon verrattuna (parannusta -1,38, 95 %:n luottamusväli: -2,02, -0,73, $p < 0,0001$). Parantuneet tulokset säilyivät 52 viikon ajan. KRONOS-tutkimuksessa tulosten paraneminen FOR/GLY MDI -hoitoon, FOR/BUD MDI -hoitoon ja FOR/BUD TBH -hoitoon verrattuna ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Oirelääkkeen käyttö

ETHOS-tutkimuksessa Riltrava Aerosphere -valmiste vähensi merkitsevästi hoidonaikaisen oirelääkkeen käyttöä 24 viikon aikana verrattuna FOR/GLY MDI -hoitoon (hoitojen välinen ero -0,51 suihkausta vuorokaudessa; 95 %:n luottamusväli: -0,68, -0,34, $p < 0,0001$) ja FOR/BUD MDI -hoitoon (hoitojen välinen ero -0,37 suihkausta vuorokaudessa; 95 %:n luottamusväli: -0,54, -0,20; $p < 0,0001$). Oirelääkkeen vähentynyt käyttö jatkui 52 viikon ajan. KRONOS-tutkimuksessa erot FOR/GLY MDI -hoitoon, FOR/BUD MDI -hoitoon ja FOR/BUD TBH -hoitoon verrattuna eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Riltrava Aerosphere -valmisteen käytöstä keuhkoastumataudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kun formoterolin, glykopyrroniumin ja budesonidin yhdistelmää annettiin inhalaationa, kunkin lääkeaineen farmakokinetiikan todettiin olevan samanlainen kuin annettaessa vaikuttavia aineita erikseen.

Tilajatkkeen vaikutus

Tämän lääkevalmisteen käyttö yhdessä Aerochamber Plus Flow-Vu -tilajatkkeen kanssa terveillä vapaaehtoisilla ei lisännyt budesonidin, glykopyrroniumin eikä formoterolin systeemistä kokonaisaltistusta (AUC_{0-t} -arvoilla mitattuna). C_{max} -arvojen havaittiin suurentuvan tilajatkkeen käytön yhteydessä seuraavasti: budesonidi 27 %, glykopyrroniumi 88 % ja formoteroli 50 %. Tutkittavilla, joilla altistus oli ilman tilajatketta matala (todennäköisesti puutteellisen inhalaatiotekniikan vuoksi), havaittiin suurempi systeemisen kokonaisaltistuksen kasvu tilajatketta käytettäessä.

Imeytyminen

Budesonidi

Kun keuhkohtaumatautia sairastaville tutkittaville annettiin tätä lääkevalmistetta inhalaationa, budesonidin $C_{\max}$ todettiin 20–40 minuutin kuluttua. Tätä lääkevalmistetta toistuvasti annettaessa vakaa tila saavutetaan noin vuorokauden kuluttua, ja altistus on noin 1,3 kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen.

Glykopyrronium

Kun keuhkohtaumatautia sairastaville tutkittaville annettiin tätä lääkevalmistetta inhalaationa, glykopyrroniumin $C_{\max}$ todettiin 6 minuutin kuluttua. Tätä lääkevalmistetta toistuvasti annettaessa vakaa tila saavutetaan noin 3 vuorokauden kuluttua, ja altistus on noin 1,8 kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen.

Formoteroli

Kun keuhkohtaumatautia sairastaville tutkittaville annettiin tätä lääkevalmistetta inhalaationa, formoterolin $C_{\max}$ todettiin 40–60 minuutin kuluttua. Tätä lääkevalmistetta toistuvasti annettaessa vakaa tila saavutetaan noin 2 vuorokauden kuluttua, ja altistus on noin 1,4 kertaa suurempi kuin ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen.

Jakautuminen

Budesonidi

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan budesonidin arvioitu näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 1 200 l. Budesonidi sitoutuu plasman proteiineihin noin 90-prosenttisesti.

Glykopyrronium

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan glykopyrroniumin arvioitu näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 5 500 l. Pitoisuusalueella 2–500 nmol/l glykopyrronium sitoutui plasman proteiineihin 43–54-prosenttisesti.

Formoteroli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan formoterolin arvioitu näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 2 400 l. Pitoisuusalueella 10–500 nmol/l formoteroli sitoutui plasman proteiineihin 46–58-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Budesonidi

Budesonidi käy läpi laajan ensikierron metabolian maksassa (noin 90 %) ja metaboloituu heikon glukokortikosteroidisen vaikutuksen omaaviksi metaboliiteiksi. Päämetaboliittien, 6 β -hydroksibudesonidin ja 16 α -hydroksiprednisolonin, glukokortikosteroidinen vaikutus on alle 1 % budesonidin vaikutuksesta.

Glykopyrronium

Kirjallisuuden pohjalta ja ihmisen maksasoluilla tehdyn *in vitro* -tutkimuksen perusteella metabolian merkitys glykopyrroniumin kokonaiseliminaatiossa on vähäinen. CYP2D6:n on todettu olevan merkittävin glykopyrroniumin metaboliaan osallistuva entsyymi.

Formoteroli

Formoteroli metaboloituu ensisijaisesti suoran glukuronidaation ja O-demetylaation kautta ja sen jälkeen konjugoitumalla inaktiivisiksi metaboliiteiksi. Toissijaisia metaboliareittejä ovat deformylaatio ja sulfaattikonjugaatio. CYP2D6 ja CYP2C on tunnistettu ensisijaisiksi O-demetylaatiosta vastaaviksi entsyymeiksi.

Eliminaatio

Budesonidi

Budesonidi eliminoituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välittämän metabolian kautta. Budesonidin metaboliitit poistuvat virtsaan joko sellaisinaan tai konjugoituneessa muodossa. Virtsasta on todettu vain häviävän pieniä määriä muuttumatonta budesonidia. Budesonidin efektiivinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan 5 tuntia.

Glykopyrronium

Kun radioaktiivisesti merkittyä glykopyrroniumia annettiin 0,2 mg:n annos laskimoon, 85 % annoksesta oli erittynyt virtsaan 48 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Lisäksi osa radioaktiivisuudesta erittyi sappinesteeseen. Glykopyrroniumin efektiivinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan 15 tuntia.

Formoteroli

Formoterolin eritystä tutkittiin kuudella terveellä tutkittavalla, joille annettiin radioaktiivisesti merkittyä formoterolia samanaikaisesti suun kautta ja laskimoon. Tässä tutkimuksessa 62 % lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 24 % poistui ulosteeseen. Formoterolin efektiivinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan 10 tuntia.

Erytysryhmät

Ikä, sukupuoli, rotu / etninen tausta ja paino

Farmakokineettisiin parametreihin kohdistuvien iän, sukupuolen tai painon vaikutusten vuoksi budesonidin, glykopyrroniumin ja formoterolin annosten muuttaminen ei ole tarpeen. Systeemisissä kokonaisaltistuksissa (AUC) kaikille vaikuttaville aineille ei havaittu merkittäviä eroja terveiden japanilaisten, kiinalaisten ja länsimaisten tutkittavien välillä. Farmakokinetiikasta ei ole saatavilla riittävästi tietoja altistusten vertailemiseksi muilla etnisillä ryhmillä tai roduilla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tämän lääkevalmisteen farmakokinetiikkaa koskevia tutkimuksia. Sekä budesonidi että formoteroli kuitenkin eliminoituvat pääasiassa metaboloitumalla maksassa, joten altistuksen voidaan odottaa olevan suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Glykopyrronium poistuu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa erittymällä munuaisten kautta, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan systeemiseen altistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioitaisiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta budesonidin, glykopyrroniumin ja formoterolin farmakokinetiikkaan.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta budesonidi-, glykopyrronium- ja formoterolialtistukseen enintään 24 viikon aikana. Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) vaihteluväli oli 31–192 ml/min. Tämä vaihteluväli ulottuu keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta munuaisten normaaliin toimintaan. Systeemisen altistuksen (AUC₀₋₁₂) simulointi keuhkohtaumatautia sairastavilla tutkittavilla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 45 ml/min), viittaa noin 68 % suurempaan glykopyrroniumaltistukseen kuin keuhkohtaumatautia sairastavilla tutkittavilla, joilla munuaiset toimivat normaalisti (eGFR > 90 ml/min). Munuaisten toiminnan ei todettu vaikuttavan budesonidi- tai formoterolialtistukseen. Keuhkohtaumatautia sairastavilla tutkittavilla, joiden paino on pieni ja joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, systeeminen glykopyrroniumaltistus saattaa olla suunnilleen kaksinkertainen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Budesonidin, glykopyrroniumin ja formoterolin yhdistelmällä ei ole tehty genotoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa glukokortikosteroidien, kuten budesonidin, on osoitettu aiheuttavan epämuodostumia (suulakihalkiota, luuston epämuodostumia). Nämä eläinkokeista saadut tulokset eivät kuitenkaan ole merkityksellisiä ihmisellä, kun valmistetta käytetään suositelluilla annoksilla (ks. kohta 4.6). Budesonidilla ei todettu tuumorigeenisuutta hiirillä. Rotilla havaittiin hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuuden suurenemista, minkä katsottiin olevan pitkäkestoisen kortikosteroidialtistuksen luokkavaikutus rotilla.

Formoterolilla tehty eläinten lisääntymistutkimukset osoittivat, että suurella systeemisellä altistuksella urosrottien hedelmällisyys heikentyi hieman. Systeemisillä altistuksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliinisen käytön aikana on saavutettu, todettiin kiinnittyneiden alkuioiden irtoamista ja lisäksi varhainen postnataalinen eloonjäänti väheni ja syntymäpaino pieneni. Kohdun myömyien ilmaantuvuuden havaittiin hieman suurentuneen formoterolia saaneilla rotilla ja hiirillä. Tämän katsotaan olevan luokkavaikutus, jota todetaan pitkäaikaisesti suurille β_2 -agonistiannoksille altistuneilla jyrsijöillä.

Glykopyrroniumilla tehty eläinten lisääntymistutkimukset osoittivat, että rottien ja kaniin sikiöiden paino pieneni ja rottien jälkeläisillä havaittiin hidastunutta painonnousua ennen vieroitusta systeemisillä altistuksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliinisessä käytössä saavutettavat altistukset. Rotilla ja hiirillä ei havaittu näyttöä karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

HFO-1234ze(E)
1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini
Kalsiumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Käytettävä 3 kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötilalle. Painepakkausta ei saa puhkaista. Säilytä kuivassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Riltrava Aerosphere on paineistettu annosinhalaattori, joka sisältää pinnoitetun alumiinipainepakkauksen, keltaisen muovikotelon, suukappaleen, jossa on muovinen harmaa korkki,

ja annoslaskurin. Inhalaattori on yksittäispakattu kuivausainepussin sisältävään foliolaminaattipussiin ja pakattu pahvikoteloon.

Pakkauksessa on yksi 120 annosta sisältävä inhalaattori.

Monipakkauksessa on 360 annosta (kolme 120 annosta sisältävää inhalaattoria).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Painepakkausta ei saa rikkoa, puhkaista eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisi tyhjältä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/21/1604/001 120 annosta

EU/1/21/1604/002 360 annosta (kolme 120 annosta sisältävää pakkausta)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6. tammikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO –YKSI INHALAATTORI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riltrava Aerosphere 5 mikrogrammaa / 7,2 mikrogrammaa / 160 mikrogrammaa inhalaatiosumute, suspensio
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kerta-annos sisältää 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9 mikrogrammaa glycopyrroniumbromidia, mikä vastaa 7,2:ta mikrogrammaa glycopyrroniumia, ja 160 mikrogrammaa budesonidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

HFO-1234ze(E), 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini ja kalsiumkloridi.
Sisältää fluorattuja kasvihuonekaasuja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, suspensio
120 annosta (1 inhalaattori)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon
Avataan tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 3 kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötilalle.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Säilytä kuivassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1604/001 120 annosta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

riltrava aerosphere

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS – SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riltrava Aerosphere 5 mikrogrammaa / 7,2 mikrogrammaa / 160 mikrogrammaa inhalaatiosumute, suspensio
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kerta-annos sisältää 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia, mikä vastaa 7,2:ta mikrogrammaa glykopyrroniumia, ja 160 mikrogrammaa budesonidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

HFO-1234ze(E), 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini ja kalsiumkloridi.
Sisältää fluorattuja kasvihuonekaasuja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, suspensio

Monipakkaus: 360 annosta (kolme 120 annosta sisältävää pakkausta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 3 kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötilalle.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Säilytä kuivassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1604/002 360 annosta (kolme 120 annosta sisältävää pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

riltrava aerosphere

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS – EI BLUE BOX -TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riltrava Aerosphere 5 mikrogrammaa / 7,2 mikrogrammaa / 160 mikrogrammaa inhalaatiosumute, suspensio
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kerta-annos sisältää 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia, mikä vastaa 7,2:ta mikrogrammaa glykopyrroniumia, ja 160 mikrogrammaa budesonidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

HFO-1234ze(E), 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini ja kalsiumkloridi.
Sisältää fluorattuja kasvihuonekaasuja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiosumute, suspensio

120 annosta (1 inhalaattori). Osa monipakkausta. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Inhalaatioon
Avataan tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 3 kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa altistaa yli 50 °C:n lämpötilalle.

Painepakkausta ei saa puhkaista.

Säilytä kuivassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1604/002 360 annosta (kolme 120 annosta sisältävää pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

riltrava aerosphere

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

FOLIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riltrava Aerosphere 5 mikrogrammaa / 7,2 mikrogrammaa / 160 mikrogrammaa inhalaatiosumute,
suspensio
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AstraZeneca

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 3 kuukauden kuluessa pussin avaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Inhalaatioon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Älä niele kuivausainetta.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INHALAATTORIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalaatiosumute
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 annosta

6. MUUTA

AstraZeneca

Avattu:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PAINEPAKKAUKSEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrog inhalaatiosumute
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalaatioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

120 annosta

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Riltrava Aerosphere 5 mikrogrammaa / 7,2 mikrogrammaa / 160 mikrogrammaa inhalaatiosumute, suspensio

formoterolifumaraattidihydraatti, glykopyrronium ja budesonidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Riltrava Aerosphere on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Riltrava Aerosphere -valmistetta
3. Miten Riltrava Aerosphere -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Riltrava Aerosphere -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
Käyttöohjeet

1. Mitä Riltrava Aerosphere on ja mihin sitä käytetään

Riltrava Aerosphere sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta: formoterolifumaraattidihydraattia, glykopyrroniumia ja budesonidia.

- Formoterolifumaraattidihydraatti ja glykopyrronium kuuluvat keuhkoputkia laajentavien eli bronkodilatoivien lääkkeiden ryhmään. Ne vaikuttavat eri tavoin estääkseen hengitysteiden lihaksia kiristymästä, jolloin on helpompaa saada ilma kulkemaan keuhkoihin sisään ja keuhkoista ulos.
- Budesonidi kuuluu kortikosteroidilääkkeiden ryhmään. Ne lievittävät keuhkojen tulehdusta.

Riltrava Aerosphere -valmistetta käytetään aikuisille, joilla on keuhkohtaumataudiksi kutsuttu keuhkosairaus, hengitysteiden pitkäaikainen sairaus.

Riltrava Aerosphere -valmistetta käytetään hengityksen helpottamiseen ja keuhkohtaumataudin oireiden, kuten hengenahdistuksen, hengityksen vinkumisen ja yskän, lievittämiseen. Riltrava Aerosphere voi myös estää keuhkohtaumataudin oireiden pahenemista (pahenemisvaiheita).

Riltrava Aerosphere vapauttaa lääkeaineet keuhkoihin, kun hengität sisään. Tämän lääkkeen käyttö säännöllisesti kaksi kertaa vuorokaudessa vähentää keuhkohtaumataudin vaikutuksia jokapäiväiseen elämääsi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Riltrava Aerosphere -valmistetta

Älä käytä Riltrava Aerosphere -valmistetta

- jos olet allerginen formoterolifumaraattidihydraatille, glykopyrroniumille, budesonidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Riltrava Aerosphere -valmistetta käytetään keuhkohtaumataudin pitkäaikaiseen ylläpitohoitoon. **Älä käytä sitä äkillisen hengenahdistuksen tai hengityksen vinkumisen hoitoon.**

Äkilliset hengitysvaikeudet

Jos sinulla ilmenee puristavaa tunnetta rinnassa, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta heti Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön jälkeen, **lopetä sen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin** (ks. lisätietoja kohdan 4 alusta kappaleesta ”Vakavat haittavaikutukset”).

Jos hengenahdistus, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen tai yskä pahenevat Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön aikana, jatka Riltrava Aerosphere -valmisteen käyttöä mutta ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, sillä saatat tarvita lisähoitoa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Riltrava Aerosphere -valmistetta, jos

- sinulla on korkea verenpaine tai sydänsairaus
- sinulla on diabetes
- sinulla on keuhkoinfektio
- sinulla on kilpirauhassairaus
- sinulla on matala veren kaliumarvo
- sinulla on eturauhasvaivoja tai virtsaamisvaikeuksia
- sinulla on ahdaskulmaglaukoomaksi kutsuttu silmäsairaus
- sinulla on munuais- tai maksasairaus.

Keskustele lääkärin kanssa, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua.

Lapset ja nuoret

Riltrava Aerosphere -valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla. Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Riltrava Aerosphere

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita saat ilman reseptiä, ja rohdosvalmisteita, koska Riltrava Aerosphere voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan. Jotkin lääkkeet saattavat myös vaikuttaa Riltrava Aerosphere -valmisteen tehoon tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- beetasalpaajiksi kutsutut lääkkeet (kuten atenololi tai propranololi), joita saatetaan käyttää korkean verenpaineen tai sydänvaivojen hoitoon tai glaukooman hoitoon (kuten timololi)
- sieni-infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet, kuten ketokonatsoli tai itrakonatsoli
- HIV-infektion hoitoon käytetyt lääkkeet, kuten ritonaviiri tai kobisistaatti
- lääkkeet, jotka pienentävät kaliumin määrää veressä, kuten:
 - suun kautta otettavat kortikosteroidit (kuten prednisoloni)
 - diureetit – lääkkeet, jotka lisäävät virtsaneritystä (kuten furosemiidi tai hydroklooritiatsidi) ja joita voidaan käyttää korkean verenpaineen hoitoon
 - metyyliksantiineiksi kutsutut hengitysvaikeuksien hoitoon käytetyt lääkkeet (kuten teofylliini)
- mitkä tahansa Riltrava Aerosphere -valmisteen kanssa samalla tavalla vaikuttavat lääkkeet, kuten tiotropium, ipratropium, aklidinium, umeklidinium tai salmeteroli, arformoteroli, vilanteroli, olodateroli tai indakateroli. Älä käytä Riltrava Aerosphere -valmistetta, jos parhaillaan käytät jotakin näistä lääkkeistä.
- rytmihäiriöiden hoitoon käytetyt lääkkeet, kuten amiodaroni
- lääkkeet, jotka voivat muuttaa sydämen sähköistä toimintaa (QT-aikaa), kuten lääkkeet, joilla hoidetaan:
 - masennusta (kuten MAO:n estäjät tai trisykliset masennuslääkkeet)
 - bakteeri-infektioita (kuten erytromysiini, klaritromysiini tai telitromysiini)
 - allergisia reaktioita (antihistamiinit).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin käytät Riltrava Aerosphere -valmistetta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Riltrava Aerosphere -valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkäri anna siihen lupaa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät, ellei lääkäri anna siihen lupaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että tämä lääke vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Huimaus on melko harvinainen haittavaikutus, joka on kuitenkin otettava huomioon ajaessa tai koneita käytettäessä.

3. Miten Riltrava Aerosphere -valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä käytetään

Suositteltu annos on kaksi suihkausta kaksi kertaa vuorokaudessa – kaksi suihkausta aamulla ja kaksi suihkausta illalla.

On tärkeää käyttää Riltrava Aerosphere -valmistetta joka päivä – vaikka sinulla ei aina olisikaan keuhkohtaumataudin oireita.

Muista: Huuhtelee aina suu vedellä Riltrava Aerosphere -valmisteen käyttämisen jälkeen. Näin poistat mahdolliset lääkejäämät suuontelosta. Sylje vesi pois – älä niele.

Käyttöohjeet

Riltrava Aerosphere on tarkoitettu inhalaatioon.

Lue käyttöohjeet tämän pakkausselosteen lopusta. Jos et ole varma, miten Riltrava Aerosphere -valmistetta käytetään, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Riltrava Aerosphere -valmisteen käyttö tilajatkkeen kanssa

Sisään hengittäminen ja inhalaattorin painaminen samanaikaisesti saattaa olla vaikeaa. Jos näin käy, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Sinulle voi olla apua tilajatkkeen käyttämisestä inhalaattorin kanssa.

Jos käytät enemmän Riltrava Aerosphere -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan, jos olet ottanut enemmän Riltrava Aerosphere -valmistetta kuin sinun olisi pitänyt. Saatat tarvita hoitoa. Sinulla saattaa ilmetä tavallista nopeampaa sydämen sykettä, saatat tuntea olosi huteraksi tai sinulla saattaa ilmetä näköhäiriöitä, suun kuivuutta, päänsärkyä tai pahoinvointia.

Jos unohtat käyttää Riltrava Aerosphere -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota lääke heti kun muistat.

Jos on kuitenkin jo melkein seuraavan annoksen aika, älä ota unohtunutta annosta. Älä ota samana päivänä enempää kuin kaksi suihkausta kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos lopetat Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön

Tämä lääke on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Käytä tätä lääkettä niin kauan kuin lääkäri määrää. Sen teho säilyy vain niin kauan kuin käytät sitä.

Ellei lääkäri toisin kehota, älä lopeta lääkkeen käyttöä, vaikka vointisi olisi parempi, sillä oireesi saattavat pahentua. Jos haluat lopettaa hoidon, keskustele ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia:

Vakavat haittavaikutukset

Melko harvinaiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

Äkilliset hengitysvaikeudet:

- jos sinulla ilmenee heti Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön jälkeen hengitysvaikeuksia, kuten puristavaa tunnetta rinnassa, yskää, hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta, **lopetä tämän lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.**

Allergiset reaktiot:

- kasvojen turvotus, etenkin suun ympärillä (kielen tai kurkun turpoaminen saattavat vaikeuttaa nielemistä)
- ihottuma tai nokkosihottuma, johon liittyy hengitysvaikeuksia
- äkillinen pyöräytys.

Nämä oireet saattavat olla merkkejä allergisesta reaktiosta, joka saattaa muuttua vakavaksi. Lopeta Riltrava Aerosphere -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset edellä mainittuja vakavia haittavaikutuksia.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- sammas (sieni-infektio suussa). Suun huuhtominen vedellä välittömästi Riltrava Aerosphere -valmisteen käytön jälkeen saattaa ehkäistä tätä.
- ahdistuneisuus
- univaikeudet
- pahoinvointi
- päänsärky
- yskiminen tai äänen käheys
- lihaskouristukset
- sydämentykytys (palpitaatio)
- korkeat verensokeriarvot (näkyvät testeissä)
- kivulias ja tiheä virtsaaminen (saattavat olla merkkejä virtsatieinfektioista)
- keuhkokuume (pneumonia).

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee Riltrava Aerosphere -hoidon aikana jokin seuraavista oireista, sillä ne voivat viitata keuhkoinfektioon:

- kuume tai vilunväristykset
- limanerityksen lisääntyminen, liman värin muutokset
- yskän tai hengitysvaikeuksien lisääntyminen.

Melko harvinaiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- tärinä, vapina tai huimaus
- suun kuivuus tai lievä kurkun ärsytys

- ihon mustelmat
- levottomuus, hermostuneisuus tai kiihtymys
- masennus
- nopea tai epätasainen sydämensyke
- rintakipu tai puristava tunne rinnassa (angina pectoris)
- virtsaamisvaikeus.

Hyvin harvinaiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta)

- muutokset käyttäytymisessä
- vaikutus lisämunuaisiin.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- näön hämärtyminen
- silmien mykiöiden samentuminen (kaihin oire)
- silmänpaineen suureneminen (glaukooma)
- kasvojen turvotus, etenkin suun ympärillä (kielen tai kurkun turpoaminen saattavat vaikeuttaa nielemistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Riltrava Aerosphere -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Riltrava Aerosphere -valmistetta pahvikotelossa, pussissa ja painepakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pussin avaamisen jälkeen inhalaattori on käytettävä 3 kuukauden kuluessa.

Pidä inhalaattori suljetussa suojaussissa – ota inhalaattori suljetusta suojaussista vasta juuri ennen ensimmäistä käyttökertaa. Kirjoita pussin avaamispäivän päivämäärä inhalaattorin etikettiin tätä varten varattuun tilaan.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä kuivassa.

Parhaan tuloksen saavuttamiseksi inhalaattorin pitää olla huoneenlämpöinen ennen kuin käytät sitä.

Painepakkausta ei saa rikkoa, puhkaista eikä polttaa, vaikka se vaikuttaisi tyhjältä. Älä käytä tai säilytä lämmönlähteen tai avotulen läheisyydessä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Riltrava Aerosphere sisältää

Vaikuttavat aineet ovat formoterolifumaraattidihydraatti, glykopyrronium ja budesonidi.

Yhdellä suihkauksella vapautuva annos (suukappaleesta saatava annos) sisältää 5 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia (vastaa 7,2:ta mikrogrammaa glykopyrroniumia) ja 160 mikrogrammaa budesonidia.

Tämän mukainen mitattu annos (eli venttiilistä saatava annos) on 5,3 mikrogrammaa formoterolifumaraattidihydraattia, 9,6 mikrogrammaa glykopyrroniumbromidia (vastaa 7,7:ää mikrogrammaa glykopyrroniumia) ja 170 mikrogrammaa budesonidia.

Muut aineet ovat HFO-1234ze(E), 1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini ja kalsiumkloridi.

Tämä lääke sisältää fluorattuja kasvihuonekaasuja. Yksi inhalaattori sisältää 9,5 g HFO-1234ze(E):tä, joka vastaa 0,000013:a hiilidioksidiekvivalenttitonnia (lämmityspotentiaali GWP = 1,37). HFO-1234ze(E) on ponneaine, joka kuljettaa lääkesuihkaukset keuhkoihin.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Riltrava Aerosphere on inhalaatiosumute, suspensio.

Riltrava Aerosphere toimitetaan painepakkauksessa, jossa on annoslaskuri, keltainen muovikotelo ja suukappale. Suukappaleessa on irrotettava harmaa suojakorkki.

Riltrava Aerosphere toimitetaan foliopussissa, jossa on kuivausainepakkaus ja joka on pakattu pahvikoteloon.

Riltrava Aerosphere on saatavilla pakkauksessa, joissa on yksi 120 suihkausta sisältävä inhalaattori, ja monipakkauksessa, jossa on kolme pahvikotelo, joista kukin sisältää yhden 120 suihkausta sisältävän inhalaattorin. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

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
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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Lue ennen inhalaattorin käyttöä

KÄYTTÖOHJE

RILTRAVA AEROSPHERE

formoterolifumaraattidihydraatti/glykopyrroonium/budesonidi

Inhalaatiosumute, suspensio

Inhalaatioon

Lue nämä ohjeet huolellisesti.

Riltrava Aerosphere -valmiste (tässä ohjeessa ”inhalaattori”) voi olla erilainen kuin aiemmin käyttämäsi inhalaattori.

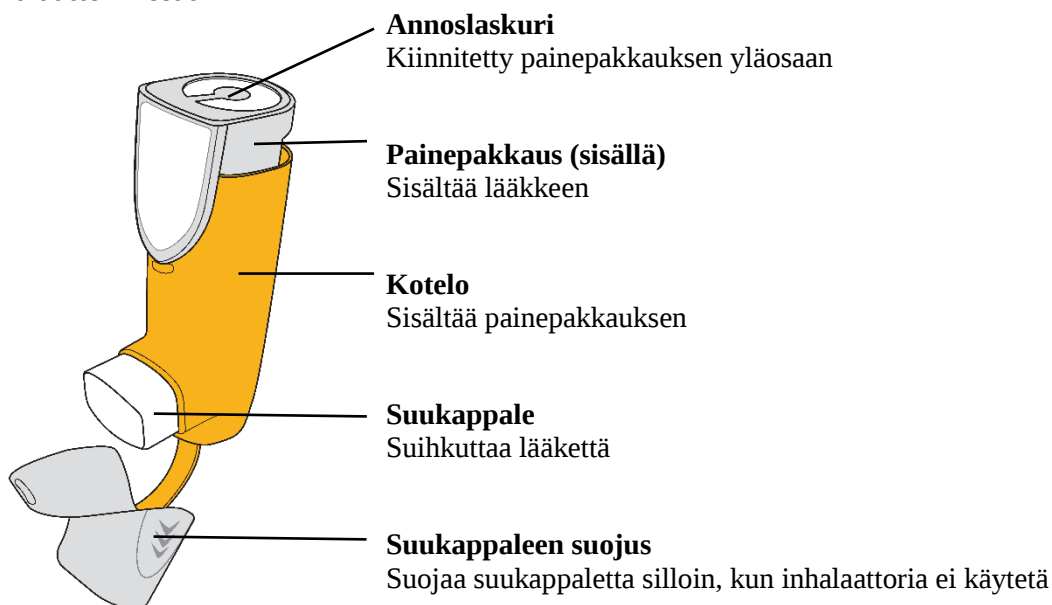
Tärkeää tietoa:

- **Vain suun kautta otettavaan inhalaatioon.**
- **Valmistele inhalaattori käyttökuntoon ennen sen ensimmäistä käyttökertaa.**
- **Huuhtelee keltainen muovikotelo kerran viikossa.**
- **Ota lääkettä kaksi suihkausta aamulla ja kaksi suihkausta illalla.**

Inhalaattorin säilyttäminen

- Säilytä alle 30 °C. Säilytä kuivassa.
- **Älä säilytä kosteassa tilassa, kuten kylpyhuoneessa.**
- Pidä inhalaattori ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Inhalaattorin osat



Annoslaskurin tulkitseminen

① Annoslaskurin lukema pienenee yhdellä joka kerta, kun suihkautat lääkettä.

Nuoli

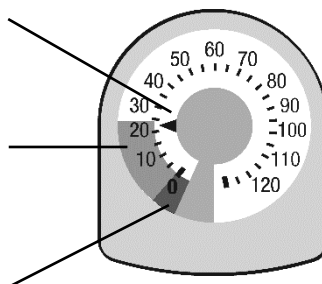
Näyttää, kuinka monta suihkausta on jäljellä

Keltainen alue

Hanki uusi inhalaattori, kun nuoli on keltaisella alueella

Punainen alue

Hävitä inhalaattori, kun nuoli osoittaa lukemaa 0 punaisella alueella



① Älä yritä ottaa suihkausta, kun nuoli osoittaa lukemaa 0, koska silloin et saa täyttä annosta.

Uuden inhalaattorin hankkiminen

- Hanki uusi inhalaattori, kun annoslaskurin nuoli on keltaisella alueella.

Inhalaattorin hävittäminen

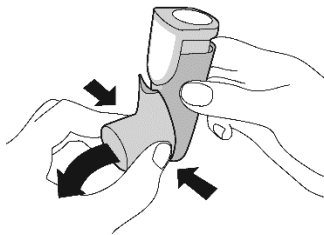
Hävitä inhalaattori paikallisten ohjeiden mukaisesti

- kun annoslaskurin nuoli osoittaa lukemaa 0 tai
- **kolmen kuukauden** kuluttua siitä, kun inhalaattori on otettu pois foliopussista

**Älä käytä kotelo uudelleen tai käytä sitä muiden inhalaattorien painepakkauksien kanssa.
Älä puhkaise tai heitä painepakkausta tuleen tai jätteenpolttouuniin.**

ENNEN ENSIMMÄISTÄ KÄYTTÖKERTAA – Valmistele inhalaattori käyttökuntoon 4 kertaa ennen ensimmäistä käyttökertaa

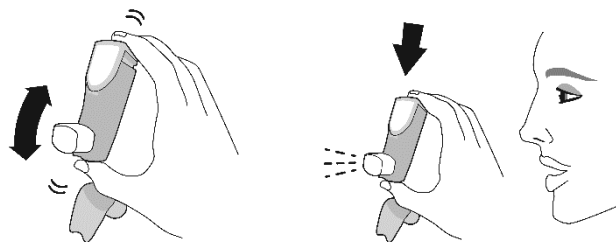
- Ennen kuin käytät inhalaattoria ensimmäistä kertaa, valmistele se käyttökuntoon, jotta saat oikean määrän lääkettä, kun käytät sitä.

Käyttökuntoon valmistelu, vaihe 1
Poista suukappaleen suojus. 

Käyttökuntoon valmistelu, vaihe 2

Ravista inhalaattoria hyvin ja suihkauta **yksi testisuihkaus** ilmaan poispäin itsestäsi. Toista, kunnes olet suihkauttanut **neljä testisuihkausta**, ravistaen ennen jokaista testisuihkausta.

**Yhteensä 4 kertaa
Ravista ja suihkauta testisuihkaukset**



① Pakkaus sisältää ylimääräisiä suihkauksia käyttökuntoon valmistelua varten. **Älä ohita käyttökuntoon valmistelua.**

① Valmistelee inhalaattori käyttökuntoon uudelleen

- kotelon huuhtelemisen jälkeen
- jos inhalaattori on pudonnut
- jos inhalaattoria ei ole käytetty yli seitsemään päivään.

Uudelleen käyttökuntoon valmistelu: suihkauta **2 testisuihkausta** ravistaen ennen kumpaakin testisuihkausta.

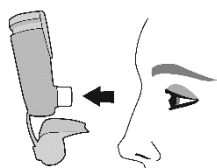
**Yhteensä 2 kertaa
Ravista ja suihkauta testisuihkaukset**

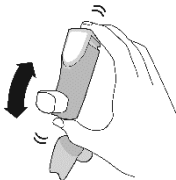
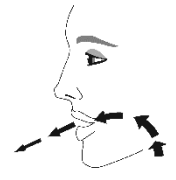
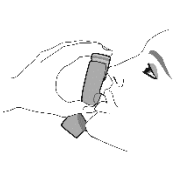
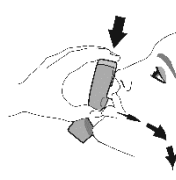
PÄIVITTÄINEN KÄYTTÖ, aamulla ja illalla – Inhaloi lääke

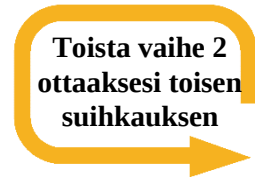
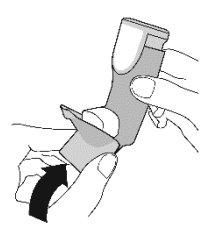
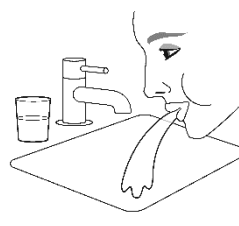
- **Päivittäinen annos: kaksi suihkausta aamulla ja kaksi suihkausta illalla.**
- Huuhtelee suu vedellä kahden suihkauksen jälkeen sieni-infektion ehkäisemiseksi.

Vaihe 1

Irrota suukappaleen korkki. **Tarkista, ettei suukappaleen sisällä ole vierasesineitä, ja poista esineet ennen inhalaattorin käyttöä.**

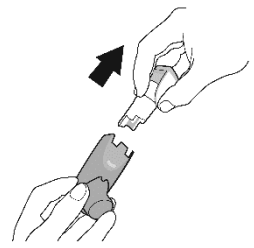
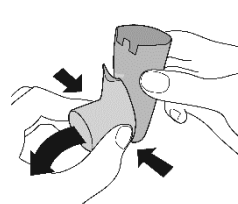


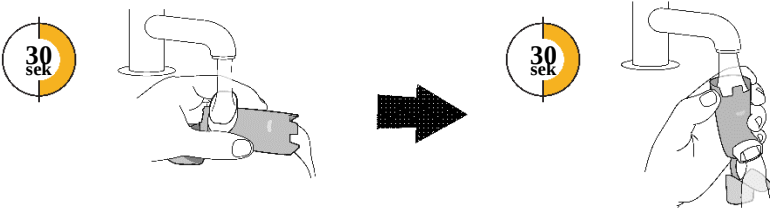
Vaihe 2				
Ravista inhalaattoria hyvin ennen jokaista suihkausta. 	Hengitä ulos niin pitkään kuin voit. 	Aseta suukappale suuhun ja sulje huulet suukappaleen ympärille. Kallista päätä taaksepäin. Pidä kieli suukappaleen alapuolella. 	Hengitä sisään syvään ja hitaasti samalla kun suihkautat yhden suihkauksen. Jatka sisään hengittämistä niin kauan kuin pystyt. 	Pidätä hengitystä niin kauan kuin pystyt, enintään 10 sekunnin ajan. 

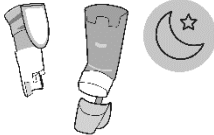
Vaihe 3	Vaihe 4	Vaihe 5
Toista vaihe 2 ottaaksesi toisen suihkauksen 	Laita suukappaleen korkki takaisin. 	Huuhtelee suu vedellä. Sylje vesi pois. Älä niele. 

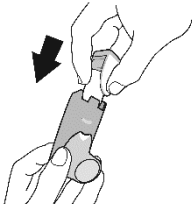
VIIKOITTAINEN HUUHTELU – Huuhtelee kotelo kerran viikossa

- **Huuhtelee keltainen kotelo kerran viikossa**, jotta suukappaleeseen ei kerry lääkettä, joka estää suihkauksen vapautumisen.
- **Älä anna painepakkauksen kastua.**
- **Valmistele uudelleen käyttöön aina huuhtelun jälkeen.**

Huuhtelu, vaihe 1	Huuhtelu, vaihe 2
Poista painepakkaus ja aseta se sivuun. Älä anna pakkauksen kastua. 	Poista suukappaleen suojus. 

Huuhtelu, vaihe 3	Huuhtelu, vaihe 4
Juoksuta lämmintä vettä suukappaleen läpi 30 sekunnin ajan ja sitten kotelon yläosan läpi 30 sekunnin ajan. Huuhtelee yhteensä 60 sekunnin ajan. 	Ravistele mahdollisimman paljon vettä pois.  Älä kuivaa pyyhkeellä tai paperipyyhkeellä.

Huuhtelu, vaihe 5	Huuhtelu, vaihe 6
Tarkista, onko kotelossa ja suukappaleessa vielä lääkettä. Jos havaitset jäämiä, toista huuhtelun vaiheet 3–5. 	Ilmakuivaa kotelo mielellään yön yli. Älä laita painepakkausta takaisin koteloon, jos kotelo on vielä märkä. 

Huuhtelu, vaihe 7	Huuhtelu, vaihe 8
Kun kotelo on kuiva, laita ensin suukappaleen suojus paikalleen ja laita sitten painepakkaus takaisin koteloon kevyesti painamalla. 	Valmistele inhalaattori uudelleen käyttökuntoon suihkauttamalla 2 testisuihkausta ravistaen ennen jokaista testisuihkausta. Yhteensä 2 kertaa Ravista ja suihkauta testisuihkaukset