

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Riltrava Aerosphere 5 mikrograma/7,2 mikrograma/160 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jednim potiskom primjenjuje se doza (isporučena doza, doza oslobođena iz aktivatora) koja sadrži 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata (formoteroli fumaras dihydricus), 9 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija (glycopyrronium)) i 160 mikrograma budezonida (budesonidum).

To odgovara odmjernoj dozi od 5,3 mikrograma formoterolfumarat dihidrata, 9,6 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,7 mikrograma glikopironija) i 170 mikrograma budezonida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Bijela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Riltrava Aerosphere indiciran je kao terapija održavanja kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) koji nisu odgovarajuće liječeni kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg β_2 -agonista ili kombinacijom dugodjelujućeg β_2 -agonista i dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora (za učinke na kontrolu simptoma i sprječavanje egzacerbacija vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena i maksimalna doza iznosi dvije inhalacije dvaput na dan (dvije inhalacije ujutro i dvije inhalacije navečer).

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti što je prije moguće, a sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Ovaj lijek može se primjenjivati u preporučenoj dozi kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili onih u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza smije se primjenjivati u preporučenoj dozi samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije mogu primjenjivati ovaj lijek u preporučenoj dozi. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije lijek se smije primjenjivati u preporučenoj dozi samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka kod djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) za indikaciju KOPB-a.

Način primjene

Za inhaliranje.

Upute za uporabu

Kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka, liječnik ili drugi zdravstveni radnik trebaju podučiti bolesnika pravilnoj uporabi inhalatora te redovito provjeravati je li njegova tehnika inhaliranja odgovarajuća. Bolesnika treba uputiti da pažljivo pročita uputu o lijeku i slijedi upute za uporabu koje su navedene u njoj.

Napomena: Važno je uputiti bolesnike da:

- ne koriste inhalator ako je sredstvo za sušenje, koje se nalazi u vrećici od folije, iscurilo iz svog pakiranja. Za najbolje rezultate inhalator treba biti na sobnoj temperaturi prije uporabe.
- pripreme inhalator tako da ga protresu i ispuste u zrak četiri doze prije prve uporabe ili dvije doze ako inhalator nije bio korišten dulje od sedam dana te nakon tjednog čišćenja inhalatora, ili ako je pao na pod.
- isperu usta vodom nakon inhaliranja doze da bi se minimizirao rizik od orofaringealne kandidijaze. Vodu ne smiju progutati.

Aktivacijom inhalatora lijeka Riltrava Aerosphere iz spremnika pod tlakom oslobađa se određeni volumen suspenzije. Kada bolesnik udahne kroz nastavak za usta istodobno aktivirajući inhalator, lijek zajedno s udahnutim zrakom ulazi u dišne putove.

Bolesnici koji imaju poteškoća s usklađivanjem aktivacije i udisaja mogu primjenjivati Riltrava Aerosphere uz pomoć komore za inhaliranje kako bi osigurali pravilnu primjenu lijeka. Riltrava Aerosphere može se koristiti s komorama za inhaliranje, uključujući Aerochamber Plus Flow-Vu (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije za akutnu primjenu

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje akutnih epizoda bronhospazma, tj. kao terapija za hitno ublažavanje simptoma.

Paradoksalni bronhospazam

Primjena formoterola/glikopironija/budezonida može uzrokovati paradoksalni bronhospazam praćen piskanjem pri disanju i nedostatkom zraka neposredno nakon primjene, što može biti opasno po život. U slučaju paradoksalnog bronhospazma potrebno je odmah prekinuti liječenje ovim lijekom. Treba ocijeniti bolesnikovo stanje i po potrebi uvesti neku drugu terapiju.

Pogoršanje bolesti

Ne preporučuje se nagli prekid liječenja ovim lijekom. Ako bolesnici smatraju da liječenje nije djelotvorno, trebaju nastaviti s primjenom lijeka, ali moraju potražiti liječničku pomoć. Povećana učestalost uporabe bronhodilatatora za hitno ublažavanje simptoma ukazuje na pogoršanje podležće bolesti i zahtijeva ponovnu ocjenu terapije. Iznenadno i progresivno pogoršanje simptoma KOPB-a može biti opasno po život i zahtijeva hitnu medicinsku ocjenu bolesnika.

Kardiovaskularni učinci

Nakon primjene antagonista muskarinskih receptora i simpatomimetika, uključujući glikopironij i formoterol, mogu nastupiti kardiovaskularni učinci poput srčanih aritmija, npr. fibrilacije atrijske i tahikardije. Ovaj lijek potrebno je primjenjivati uz oprez kod bolesnika s klinički značajnim nekontroliranim i teškim kardiovaskularnim bolestima, kao što su nestabilna ishemijska bolest srca, akutni infarkt miokarda, kardiomiopatija, srčane aritmije i teško zatajivanje srca.

Potreban je oprez i pri liječenju bolesnika s poznatim ili suspektim produljenjem QTc intervala (QTc > 450 milisekundi za muškarce ili > 470 milisekundi za žene), bilo da je to stanje prirođeno ili uzrokovano djelovanjem lijekova.

Sistemijski učinci kortikosteroida

Svi inhalacijski kortikosteroidi mogu imati sistemske učinke, osobito ako se dugotrajno primjenjuju u visokim dozama. Vjerojatnost pojave tih učinaka puno je manja kod inhalacijske terapije nego kod primjene oralnih kortikosteroida. Mogući sistemijski učinci uključuju Cushingov sindrom, Cushingoidni izgled, supresiju nadbubrežne žlijezde, smanjenje mineralne gustoće kosti, kataraktu i glaukom. Potencijalne učinke na gustoću kosti posebno treba razmotriti kod bolesnika koji dugotrajno primjenjuju visoke doze lijeka, a imaju faktore rizika za osteoporozu.

Poremećaji vida

Kod primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida mogu se javiti poremećaji vida. Ako se kod bolesnika jave simptomi poput zamagljenog vida ili drugih poremećaja vida, potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika oftalmologu radi ocjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput središnje serozne korioritinopatije, prijavljene nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Prelazak s peroralne terapije

Potreban je poseban oprez kod bolesnika koji prelaze s oralnih steroida jer oni još prilično dugo mogu biti izloženi riziku od poremećaja funkcije nadbubrežne žlijezde. Riziku mogu biti izloženi i bolesnici kojima je bila potrebna terapija visokim dozama kortikosteroida ili dugotrajna terapija najvišim preporučenim dozama inhalacijskih kortikosteroida. Kod tih se bolesnika pri izlaganju velikom stresu mogu javiti znakovi i simptomi insuficijencije nadbubrežne žlijezde. U slučaju stresa ili elektivnog kirurškog zahvata potrebno je razmotriti primjenu dodatnih sistemskih kortikosteroida.

Pneumonija kod bolesnika s KOPB-om

Kod bolesnika s KOPB-om liječenih inhalacijskim kortikosteroidima zabilježen je porast incidencije pneumonije, uključujući pneumoniju koja je zahtijevala hospitalizaciju. Postoje neki dokazi povećanog rizika od pneumonije s povećanjem doze steroida, no to nije uvjerljivo dokazano u svim ispitivanjima.

Nema uvjerljivih kliničkih dokaza o postojanju razlika u veličini rizika od pneumonije između pojedinih lijekova iz skupine inhalacijskih kortikosteroida.

Liječnici moraju pažljivo pratiti mogući razvoj pneumonije kod bolesnika s KOPB-om jer se kliničke manifestacije takvih infekcija podudaraju sa simptomima egzacerbacija KOPB-a.

Faktori rizika za pneumoniju kod bolesnika s KOPB-om uključuju aktivno pušenje, stariju dob, nizak indeks tjelesne mase (ITM) i težak KOPB.

Hipokalijemija

Liječenje agonistima β_2 -adrenoreceptora može izazvati potencijalno ozbiljnu hipokalijemiju, koja može uzrokovati kardiovaskularne nuspojave. Poseban se oprez preporučuje kod teškog KOPB-a jer hipoksija može dodatno pojačati taj učinak. Hipokalijemiju može pogoršati i istodobna primjena drugih lijekova koji mogu izazvati hipokalijemiju, kao što su derivati ksantina, steroidi i diuretici (vidjeti dio 4.5).

Hiperglikemija

Inhalacija visokih doza agonista β_2 -adrenoreceptora može uzrokovati povišenja razine glukoze u plazmi. Stoga je potrebno pratiti razine glukoze u krvi tijekom liječenja u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću.

Istodobno prisutne bolesti

Ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika s tireotoksikozom.

Antikolinergičko djelovanje

Zbog njegova antikolinergičkog djelovanja, ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez kod bolesnika sa simptomatskom hiperplazijom prostate, retencijom mokraće ili glaukomom uskog kuta. Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima akutnog glaukoma uskog kuta te im reći da u slučaju razvoja bilo kojeg od tih znakova ili simptoma prestanu primjenjivati ovaj lijek i odmah se obrate liječniku.

Ne preporučuje se istodobna primjena ovog lijeka i drugih lijekova koji sadrže antikolinergike (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se glikopironij pretežno izlučuje kroz bubrege, kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min), uključujući one u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza, ovaj lijek smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije ovaj lijek smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2). Te bolesnike treba nadzirati zbog mogućih nuspojava.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija između ovog lijeka i drugih lijekova. Međutim, na temelju podataka iz ispitivanja *in vitro*, smatra se da je potencijal za metaboličke interakcije malen (vidjeti dio 5.2).

Formoterol ne inhibira enzime CYP450 pri terapijski značajnim koncentracijama (vidjeti dio 5.2). Budezonid i glikopironij ne inhibiraju niti induciraju enzime CYP450 pri terapijski značajnim koncentracijama.

U metabolizmu budezonida prvenstveno posreduje CYP3A4 (vidjeti dio 5.2). Očekuje se da će istodobno liječenje snažnim inhibitorima CYP3A, npr. itrakonazolom, ketokonazolom, inhibitorima proteaze HIV-a i lijekovima koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava, pa njihovu istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako korisni učinci liječenja ne nadmašuju povećan rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kom slučaju bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja takvih nuspojava. Taj je nalaz od ograničenoga kliničkog značaja za kratkoročno liječenje (1 - 2 tjedna).

Ograničeni podaci o ovoj interakciji dostupni za visoke doze inhalacijskog budezonida ukazuju na moguća znatna povišenja plazmatskih razina (prosječno četverostruka) kod istodobne primjene itrakonazola u dozi od 200 mg jedanput na dan i inhalacijskog budezonida (jedna doza od 1000 mikrograma).

Budući da se glikopironij izlučuje prvenstveno kroz bubrege, moglo bi doći do interakcije s lijekovima koji utječu na mehanizme bubrežnog izlučivanja. Glikopironij je supstrat bubrežnih prijenosnika OCT2 i MATE1/2K *in vitro*. Učinak cimetidina, probnog inhibitora prijenosnika OCT2 i MATE1, na raspoloživost inhaliranog glikopironija očitovao se kao ograničeno povećanje ukupne sistemske izloženosti glikopironiju (AUC_{0-t}) za 22% i blago smanjenje bubrežnog klirensa za 23% zbog istodobne primjene cimetidina.

Farmakodinamičke interakcije

Ostali antimuskarinici i simpatomimetici

Istodobna primjena ovog lijeka i drugih lijekova koji sadrže antikolinergike i/ili dugodjelujuće agoniste β_2 -adrenoreceptora nije se ispitivala te se ne preporučuje jer može potencirati poznate nuspojave koje se javljaju pri inhalaciji muskarinskih antagonista ili agonista β_2 -adrenoreceptora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Istodobna primjena drugih β -adrenergičkih lijekova može imati aditivne učinke; stoga je potreban oprez kad se istodobno s formoterolom propisuju i drugi β -adrenergički lijekovi.

Hipokalijemija uzrokovana djelovanjem lijeka

Istodobna primjena drugih lijekova, uključujući derivate ksantina, steroide i diuretike koji ne štede kalij, može pojačati mogući početni hipokalijemijski učinak (vidjeti dio 4.4). Hipokalijemija može povećati sklonost aritmijama kod bolesnika liječenih glikozidima digitalisa.

Blokatori β -adrenoreceptora

Blokatori β -adrenoreceptora (uključujući kapi za oči) mogu oslabiti ili inhibirati učinak formoterola. Istodobnu primjenu blokatora β -adrenoreceptora treba izbjegavati, osim ako očekivana korist ne nadmašuje potencijalni rizik. Ako je primjena blokatora β -adrenoreceptora neophodna, prednost se daje kardioselektivnim blokatorima β -adrenoreceptora.

Druge farmakodinamičke interakcije

Istodobno liječenje kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminicima, inhibitorima monoaminooksidaze, tricikličkim antidepresivima i fenotiazinima može produljiti QT interval i povećati rizik od ventrikularnih aritmija. Nadalje, L-dopa, L-tiroksin, oksitocin i alkohol mogu smanjiti srčanu podnošljivost β_2 -simpatomimetika.

Istodobno liječenje inhibitorima monoaminooksidaze, uključujući lijekove sa sličnim svojstvima kao što su furazolidon i prokarbazin, može pospješiti razvoj hipertenzivnih reakcija.

Kod bolesnika koji istodobno primaju anesteziju halogeniranim ugljikovodicima prisutan je povećan rizik od aritmija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su dostupni samo ograničeni podaci o primjeni budezonida, glikopironija i formoterola kod trudnica.

Podaci o primjeni inhalacijskog budezonida kod više od 2500 trudnica ne ukazuju na povećan rizik od teratogenih učinaka tog lijeka. Ispitivanja primjene jednokratne doze kod ljudi pokazala su da kroz posteljичnu barijeru prolaze vrlo male količine glikopironija.

Nema iskustva ni dokaza o sigurnosnim problemima kod primjene potisnog plina norflurana (HFA134a) tijekom trudnoće ili laktacije kod ljudi. Međutim, ispitivanja učinaka HFA134a na reproduktivnu funkciju i embriofetalni razvoj kod životinja nisu ukazala ni na kakve klinički važne štetne učinke.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti ovog lijeka na životinjama. Pokazalo se da kod štakora i kunića budezonid uzrokuje embriofetalnu toksičnost, što je učinak skupine glukokortikoida. Formoterol je pri vrlo visokim dozama/razinama sistemske izloženosti uzrokovao implantacijske gubitke, kao i smanjenu tjelesnu težinu mladunčadi pri okotu te smanjeno preživljenje u ranoj postnatalnoj fazi, dok glikopironij nije imao značajnih učinaka na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Primjenu ovog lijeka kod trudnica treba razmotriti samo ako očekivana korist za majku opravdava potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Kliničko farmakološko ispitivanje pokazalo je da se inhalacijski budezonid izlučuje u majčino mlijeko. Međutim, budezonid nije otkriven u uzorcima krvi dojenčadi. Na temelju farmakokinetičkih parametara, procjenjuje se da koncentracija lijeka u plazmi djeteta iznosi manje od 0,17% njegove koncentracije u plazmi majke. Stoga se ne očekuju nikakvi učinci budezonida na dojenčad čije majke uzimaju terapijske doze ovog lijeka. Nije poznato izlučuju li se glikopironij ili formoterol u majčino mlijeko. Zabilježeni su dokazi o tome da glikopironij i formoterol prelaze u mlijeko ženki štakora.

Primjenu ovog lijeka kod dojilja treba razmotriti samo ako je očekivana korist za majku veća od bilo kojeg mogućeg rizika za dijete.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima pokazala su štetne učinke na plodnost samo kod primjene doza kojima se postiže izloženost veća od maksimalne izloženosti formoterolu kod ljudi (vidjeti dio 5.3). Budezonid i glikopironij zasebno nisu imali štetnih učinaka na plodnost štakora. Nije vjerojatno da će ovaj lijek primijenjen u preporučenoj dozi utjecati na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Riltrava Aerosphere ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, omaglica je manje česta nuspojava koju treba uzeti u obzir prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil karakteriziraju učinci skupine za kortikosteroide, antikolinergike i agoniste β_2 -adrenoreceptora povezani s pojedinačnim sastavnicama kombiniranog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnika koji su primali ovaj lijek bile su pneumonija (4,6%), glavobolja (2,7%) i infekcija mokraćnih putova (2,7%).

Tablični prikaz nuspojava

Tablični prikaz nuspojava temelji se na iskustvu s primjenom ovog lijeka u kliničkim ispitivanjima, kao i na iskustvu s primjenom njegovih pojedinačnih sastavnica.

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	oralna kandidijaza pneumonija	često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost Angioedem	manje često nepoznato
Endokrini poremećaji	znakovi ili simptomi sistemskih učinaka glukokortikosteroida, npr. smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	često
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost nesanica	često
	depresija agitacija nemir nervoza	manje često
	neuobičajeno ponašanje	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica tremor	manje često
Poremećaji oka	zamagljen vid (vidjeti dio 4.4) katarakta glaukom	nepoznato
Srčani poremećaji	palpitacije	često
	angina pectoris tahikardija srčane aritmije (fibrilacija atrijske, supraventrikularna tahikardija i ekstrasistole)	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija kašalj	često
	nadraženost grla bronhospazam	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	suha usta	manje često

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam	Učestalost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	nastanak modrica	manje često
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mišićni grčevi	često
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	infekcija mokraćnih putova	često
	retencija mokraće	manje često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	bol u prsištu	manje često

Opis odabranih nuspojava

Pneumonija

KRONOS je bilo 24-tjedno ispitivanje koje je obuhvatilo ukupno 1896 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om (srednja vrijednost FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora pri probiru: 50% predviđene vrijednosti; standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]: 14%), od kojih je njih 26% doživjelo egzacerbaciju KOPB-a unutar godinu dana prije uključivanja u ispitivanje. Incidencija potvrđenih slučajeva pneumonije prijavljenih do 24. tjedna iznosila je 1,9% (12 bolesnika) uz Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 bolesnika) uz formoterolfumarat dihidrat/glikopironij u dozi od 5/7,2 mikrograma u inhalatoru fiksni doza (engl. *metered dose inhaler*, MDI) (FOR/GLY MDI) (n=625), 1,9% (6 bolesnika) uz formoterolfumarat dihidrat/budezonid u dozi od 5/160 mikrograma u inhalatoru fiksni doza (FOR/BUD MDI) (n=314) te 1,3% (4 bolesnika) uz otvoreno liječenje formoterolfumaratom dihidratom/budezonidom u dozi od 6/200 mikrograma u inhalatoru Turbuhaler (FOR/BUD TBH) (n=318). U ispitivanju KRONOS nije zabilježen nijedan slučaj pneumonije sa smrtnim ishodom kod primjene lijeka Riltrava Aerosphere.

ETHOS je bilo 52-tjedno ispitivanje koje je obuhvatilo ukupno 8529 bolesnika (populacija za ocjenu sigurnosti) s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om koji su unutar prethodnih 12 mjeseci doživjeli umjerene ili teške egzacerbacije bolesti (srednja vrijednost FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora pri probiru: 43% predviđene vrijednosti; SD: 10%). Incidencija potvrđene pneumonije iznosila je 4,2% (90 bolesnika) uz Riltrava Aerosphere (n=2144), 3,5% (75 bolesnika) uz formoterolfumarat dihidrat/glikopironij/budezonid u dozi od 5/7,2/80 mikrograma u inhalatoru fiksni doza (FOR/GLY/BUD MDI) (n=2124), 2,3% (48 ispitanika) uz FOR/GLY MDI u dozi od 5/7,2 mikrograma (n=2125) te 4,5% (96 ispitanika) uz FOR/BUD MDI u dozi od 5/160 mikrograma (n=2136). Tijekom razdoblja liječenja u sklopu ispitivanja ETHOS zabilježeno je pet slučajeva pneumonije sa smrtnim ishodom (dva uz FOR/GLY/BUD MDI u dozi od 5/7,2/80, tri uz FOR/GLY MDI i nijedan uz Riltrava Aerosphere).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do preizraženih antikolinergičkih i/ili β_2 -adrenergičkih znakova i simptoma, od kojih su najčešći zamagljen vid, suha usta, mučnina, mišićni grčevi, tremor, glavobolja, palpitacije i sistolička hipertenzija. Kod dugotrajne primjene prekomjernih doza mogu se javiti sistemski učinci glukokortikosteroida.

Nema specifičnog liječenja za predoziranje ovim lijekom. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova, adrenergici u kombinaciji s antikolinergicima, uključujući trojne kombinacije s kortikosteroidima, ATK oznaka: R03AL11

Mehanizam djelovanja

Riltrava Aerosphere sadrži glukokortikosteroid budezonid i dva bronhodilatatora: glikopironij, koji je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora (antikolinergik), i formoterol, koji je dugodjelujući agonist β_2 -adrenoreceptora.

Budezonid je glukokortikosteroid koji nakon inhaliranja ima brzo (unutar nekoliko sati) i o dozi ovisno protuupalno djelovanje u dišnim putovima.

Glikopironij je dugodjelujući antagonist muskarinskih receptora, koji se često naziva i antikolinergikom. Glavni su ciljni elementi antikolinergičkih lijekova muskarinski receptori koji se nalaze u dišnom sustavu. Glikopironij u dišnim putovima ostvaruje farmakološke učinke inhibicijom M3 receptora u glatkim mišićima, koja dovodi do bronhodilatacije. Njegovo je antagonističko djelovanje kompetitivno i reverzibilno. Sprječavanje bronhokonstriktorskih učinaka metilkolina i acetilkolina ovisilo je o dozi i trajalo dulje od 12 sati.

Formoterol je selektivan agonist β_2 -adrenoreceptora koji nakon inhaliranja dovodi do brzog i dugodjelujućeg opuštanja glatkih mišića bronha kod bolesnika s reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. Njegov bronhodilatacijski učinak ovisi o dozi, a nastupa unutar 1 - 3 minute nakon inhaliranja. Trajanje učinka nakon primjene jedne doze iznosi najmanje 12 sati.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Riltrava Aerosphere ocjenjivale su se kod bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om u dvama randomiziranim ispitivanjima s paralelnim skupinama, ETHOS i KRONOS. Oba su ispitivanja bila multicentrična i dvostruko slijepa. Bolesnici su unatoč svakodnevnoj primjeni dviju ili više terapija održavanja tijekom najmanje 6 tjedana prije probira imali simptome KOPB-a i rezultat testa za ocjenu KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) ≥ 10 .

ETHOS je bilo 52-tjedno ispitivanje (N=8588 randomiziranih bolesnika; 60% muškaraca; srednja vrijednost dobi: 65 godina) u kojem se Riltrava Aerosphere uspoređivao s kombinacijama formoterolfumarat dihidrat/glikopironij (FOR/GLY) MDI u dozi od 5/7,2 mikrograma i formoterolfumarat dihidrat/budezonid (FOR/BUD) MDI u dozi od 5/160 mikrograma; svi su se primjenjivali u dvije inhalacije dvaput na dan. Bolesnici su imali umjereni do vrlo teški KOPB (FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora: $\geq 25\%$ i $< 65\%$ predviđene vrijednosti) i morali su imati jednu ili više umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a unutar godinu dana prije probira. Udio bolesnika s umjerenim KOPB-om iznosio je 29%, udio onih s teškim KOPB-om 61%, a udio onih s vrlo teškim KOPB-om 11%. Na početku ispitivanja srednja vrijednost FEV_1 u svim skupinama iznosila je 1021 - 1066 ml, a tijekom probira je srednja vrijednost FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora iznosila 43% predviđene vrijednosti, dok je srednja vrijednost CAT rezultata iznosila 19,6. Primarna mjera ishoda u ispitivanju ETHOS bila je stopa umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a tijekom liječenja lijekom Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI.

KRONOS je bilo 24-tjedno ispitivanje (N=1902 randomizirana bolesnika; 71% muškaraca; srednja vrijednost dobi: 65 godina) u kojem se Riltrava Aerosphere uspoređivao s kombinacijama FOR/GLY MDI u dozi od 5/7,2 mikrograma i FOR/BUD MDI u dozi od 5/160 mikrograma te

otvorenom primjenom aktivnog usporednog lijeka formoterolfumarat dihidrat/budezonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) u dozi od 6/200 mikrograma; svi su se primjenjivali u dvije inhalacije dvaput na dan. Bolesnici su imali umjeren do vrlo težak KOPB (FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora: $\geq 25\%$ i $< 80\%$ predviđene vrijednosti). Udio bolesnika s umjerenim KOPB-om iznosio je 49%, udio onih s teškim KOPB-om 43%, a udio onih s vrlo teškim KOPB-om 8%. Na početku ispitivanja srednja vrijednost FEV_1 u svim skupinama iznosila je 1050 - 1193 ml, a tijekom probira je srednja vrijednost FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora iznosila 50% predviđene vrijednosti. Više od 26% bolesnika prijavilo je jednu ili više umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a unutar proteklih godinu dana, a srednja vrijednost CAT rezultata iznosila je 18,3. Jedna je podskupina ispitanika sudjelovala u 28-tjednom produžetku ispitivanja i bila liječena tijekom razdoblja do 52 tjedna. Primarne mjere ishoda u ispitivanju KRONOS bile su površina ispod krivulje FEV_1 od 0. do 4. sata ($FEV_1 AUC_{0-4}$) tijekom 24 tjedna liječenja lijekom Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/BUD MDI te promjena početne najniže vrijednosti FEV_1 prije primjene jutarnje doze tijekom 24 tjedna liječenja lijekom Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/GLY MDI.

Najčešći lijekovi za KOPB koje su ispitanici primjenjivali pri uključivanju u ispitivanje u ispitivanjima ETHOS i KRONOS bili su IKS+LABA+LAMA (39% odnosno 27%), IKS+LABA (31% odnosno 38%) i LAMA+LABA (14% odnosno 20%).

Učinak na egzacerbacije

Umjerene ili teške egzacerbacije:

U 52-tjednom ispitivanju ETHOS Riltrava Aerosphere značajno je smanjio godišnju stopu umjerenih/teških egzacerbacija tijekom liječenja za 24% (95% CI: 17, 31; $p < 0,0001$) u odnosu na FOR/GLY MDI (stopa: 1,08 naspram 1,42 događaja po bolesnik-godini) te za 13% (95% CI: 5, 21; $p = 0,0027$) u odnosu na FOR/BUD MDI (stopa: 1,08 naspram 1,24 događaja po bolesnik-godini).

Opaženi korisni učinci na analiziranu stopu umjerenih/teških egzacerbacija KOPB-a tijekom 24 tjedna ispitivanja KRONOS u načelu su odgovarali onima opaženima u ispitivanju ETHOS. Poboljšanja u odnosu na FOR/GLY MDI bila su statistički značajna; međutim, poboljšanja u odnosu na FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nisu dosegla statističku značajnost.

Teške egzacerbacije (koje su dovele do hospitalizacije ili smrti):

U ispitivanju ETHOS Riltrava Aerosphere brojčano je smanjio godišnju stopu teških egzacerbacija tijekom liječenja za 16% (95% CI: -3, 31; $p = 0,0944$) u odnosu na FOR/GLY MDI (stopa: 0,13 naspram 0,15 događaja po bolesnik-godini) te je značajno smanjio godišnju stopu teških egzacerbacija tijekom liječenja za 20% (95% CI: 3, 34; $p = 0,0221$) u odnosu na FOR/BUD MDI (stopa: 0,13 naspram 0,16 događaja po bolesnik-godini).

U oba su ispitivanja opaženi korisni učinci na egzacerbacije kod bolesnika s umjerenim, teškim i vrlo teškim KOPB-om.

Učinci na plućnu funkciju

U ispitivanjima ETHOS i KRONOS Riltrava Aerosphere poboljšao je plućnu funkciju (FEV_1) tijekom liječenja u odnosu na FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI (vidjeti Tablicu 2 za ETHOS i Tablicu 3 za KRONOS). Taj se učinak u oba ispitivanja održao tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja, a u ispitivanju ETHOS tijekom 52 tjedna.

Tablica 2: Analize plućne funkcije – ETHOS (spirometrijsko podispitivanje)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Razlika između liječenja 95% CI	
				Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/BUD MDI
Najniži FEV ₁ (ml) tijekom 24 tjedna; srednja vrijednost (LS) promjene od početne vrijednosti (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) tijekom 24 tjedna; srednja vrijednost (LS) promjene od početne vrijednosti (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-vrijednost neprilagođena za višestrukost u planu hijerarhijskog testiranja

LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata, SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška, CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, N = broj u populaciji predviđenoj za liječenje

Tablica 3: Analize plućne funkcije – KRONOS

	Riltrava Aero- sphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Razlika između liječenja 95% CI		
					Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere u odnosu na FOR/BUD TBH
Najniži FEV ₁ (ml) tijekom 24 tjedna; srednja vrijednost (LS) promjene od početne vrijednosti (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) tijekom 24 tjedna; srednja vrijednost (LS) promjene od početne vrijednosti (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-vrijednost neprilagođena za višestrukost u planu hijerarhijskog testiranja

LS = metoda najmanjih kvadrata, SE = standardna pogreška, CI = interval pouzdanosti, N = broj u populaciji predviđenoj za liječenje

Ublažavanje simptoma

Prosječan rezultat za dispneju na početku ispitivanja ETHOS kretao se u rasponu od 5,8 do 5,9 u svim liječenim skupinama. Riltrava Aerosphere značajno je poboljšao nedostatak zraka (mjereno ukupnim rezultatom upitnika za određivanje prijelaznog indeksa dispneje [engl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI] tijekom 24 tjedna) u odnosu na FOR/GLY MDI (0,40 jedinica; 95% CI: 0,24; 0,55; p<0,0001) i u odnosu na FOR/BUD MDI (0,31 jedinica; 95% CI: 0,15; 0,46; p < 0,0001). Ta su se poboljšanja održala tijekom 52 tjedna. Prosječan rezultat za dispneju na početku ispitivanja KRONOS kretao se u rasponu od 6,3 do 6,5 u svim liječenim skupinama. Riltrava Aerosphere značajno je poboljšao nedostatak zraka tijekom 24 tjedna u odnosu na FOR/BUD TBH (0,46 jedinica; 95% CI: 0,16; 0,77; p=0,0031). Poboljšanja u odnosu na FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI nisu dosegla statističku značajnost.

Kvaliteta života vezana uz zdravlje

U ispitivanju ETHOS Riltrava Aerosphere značajno je poboljšao zdravstveno stanje specifično za bolest (ocijenjeno ukupnim rezultatom upitnika o bolestima dišnih putova „St. George’s“ [engl. *St. George’s Respiratory Questionnaire*, SGRQ]) tijekom 24 tjedna u odnosu na FOR/GLY MDI (poboljšanje: -1,62; 95% CI: -2,27; -0,97; $p < 0,0001$) i u odnosu na FOR/BUD MDI (poboljšanje: -1,38; 95% CI: -2,02; -0,73; $p < 0,0001$). Ta su se poboljšanja održala tijekom 52 tjedna. U ispitivanju KRONOS opažena poboljšanja u odnosu na FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nisu dosegla statističku značajnost.

Primjena lijeka za hitno ublažavanje simptoma

U ispitivanju ETHOS Riltrava Aerosphere značajno je smanjio učestalost primjene lijeka za hitno ublažavanje simptoma tijekom 24 tjedna liječenja u odnosu na FOR/GLY MDI (razlika između liječenja: -0,51 udisaj na dan; 95% CI: -0,68; -0,34; $p < 0,0001$) i FOR/BUD MDI (razlika između liječenja: -0,37 udisaja na dan; 95% CI: -0,54; -0,20; $p < 0,0001$). Ta su se smanjenja održala tijekom 52 tjedna. U ispitivanju KRONOS opažene razlike u odnosu na FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nisu bile statistički značajne.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Riltrava Aerosphere u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje KOPB-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon inhaliranja kombinacije formoterola, glikopironija i budezonida farmakokinetika pojedinačnih sastavnica bila je slična onoj opaženoj kod primjene svake djelatne tvari zasebno.

Utjecaj komore za inhaliranje

Primjena ovog lijeka uz pomoć komore za inhaliranje Aerochamber Plus Flow-Vu kod zdravih dobrovoljaca povećala je ukupnu sistemsku izloženost (određenu na temelju vrijednosti AUC_{0-t}) budezonidu i glikopironiju za 33% odnosno 55%, dok je izloženost formoterolu ostala nepromijenjena. Kod bolesnika s dobrom tehnikom inhaliranja sistemska izloženost nije se povećala kod primjene komore za inhaliranje.

Apsorpcija

Budezonid

Nakon inhalacijske primjene ovog lijeka kod ispitanika s KOPB-om, budezonid je dosegao C_{max} unutar 20 - 40 minuta. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 1 dana ponovljene primjene ovog lijeka, a razina izloženosti približno je 1,3 puta veća nego nakon primjene prve doze.

Glikopironij

Nakon inhalacijske primjene ovog lijeka kod ispitanika s KOPB-om, glikopironij je dosegao C_{max} nakon 6 minuta. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 3 dana ponovljene primjene ovog lijeka, a razina izloženosti približno je 1,8 puta veća nego nakon primjene prve doze.

Formoterol

Nakon inhalacijske primjene ovog lijeka kod ispitanika s KOPB-om, formoterol je dosegao C_{max} unutar 40 - 60 minuta. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon približno 2 dana ponovljene primjene ovog lijeka, a razina izloženosti približno je 1,4 puta veća nego nakon primjene prve doze.

Distribucija

Budezonid

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni prividni volumen distribucije budezonida u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1200 l. Približno 90% budezonida vezuje se za proteine u plazmi.

Glikopironij

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni prividni volumen distribucije glikopironija u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 5500 l. U rasponu koncentracija od 2 do 500 nmol/l vezivanje glikopironija za proteine u plazmi kretalo se između 43% i 54%.

Formoterol

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni prividni volumen distribucije formoterola u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2400 l. U rasponu koncentracija od 10 do 500 nmol/l vezivanje formoterola za proteine u plazmi kretalo se između 46% i 58%.

Biotransformacija

Budezonid

Budezonid se pri prvom prolasku kroz jetru u značajnoj mjeri (približno 90%) biotransformira u metabolite niske razine glukokortikosteroidne aktivnosti. Glukokortikosteroidna aktivnost njegovih glavnih metabolita, 6- β -hidroksibudezonida i 16 α -hidroksiprednizolona, iznosi manje od 1% aktivnosti budezonida.

Glikopironij

Podaci iz literature i ispitivanja na ljudskim hepatocitima *in vitro* pokazuju da metabolizam igra malu ulogu u ukupnoj eliminaciji glikopironija. Utvrđeno je da u metabolizmu glikopironija pretežno sudjeluje enzim CYP2D6.

Formoterol

Formoterol se prvenstveno metabolizira izravnom glukuronidacijom i O-demetilacijom, nakon kojih slijedi konjugacija u neaktivne metabolite. Sekundarni metabolički putovi uključuju deformilaciju i sulfokonjugaciju. Utvrđeno je da su za O-demetilaciju prvenstveno odgovorni CYP2D6 i CYP2C.

Eliminacija

Budezonid

Budezonid se eliminira metabolizmom koji prvenstveno katalizira enzim CYP3A4. Metaboliti budezonida izlučuju se mokraćom u izvornom ili konjugiranom obliku. Samo je neznatna količina nepromijenjenog budezonida otkrivena u mokraći. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, efektivno terminalno poluvrijeme eliminacije budezonida iznosilo je 5 sati.

Glikopironij

Nakon intravenske primjene doze od 0,2 mg radioaktivno označenog glikopironija, 85% doze pronađeno je u mokraći 48 sati nakon primjene, a dio radioaktivnosti pronađen je i u žuči. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, efektivno terminalno poluvrijeme eliminacije glikopironija iznosilo je 15 sati.

Formoterol

Izlučivanje formoterola ispitalo se kod šest zdravih ispitanika nakon istodobne peroralne i intravenske primjene radioaktivno označenog formoterola. U tom se ispitivanju 62% radioaktivno označenog formoterola izlučilo u mokraću, dok se 24% eliminiralo kroz feces. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, efektivno terminalno poluvrijeme eliminacije formoterola iznosilo je 10 sati.

Posebne populacije

Dob, spol, rasa/etničko porijeklo i tjelesna težina

Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju utjecaja dobi, spola ili tjelesne težine na farmakokinetičke parametre budezonida, glikopironija i formoterola. Nije bilo značajnih razlika u ukupnoj sistemske izloženosti (AUC) svim sastavnicama između zdravih ispitanika iz Japana, Kine i zapadnih zemalja. Nije dostupno dovoljno farmakokinetičkih podataka za druge etničke skupine ili rase.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike ovog lijeka kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, budući da se i budezonid i formoterol prvenstveno eliminiraju jetrenim metabolizmom, kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije može se očekivati povećana izloženost. Glikopironij se iz sistemske cirkulacije prvenstveno uklanja bubrežnim izlučivanjem pa se ne očekuje da bi oštećenje jetrene funkcije moglo utjecati na sistemske izloženost.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja utjecaja oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku budezonida, glikopironija i formoterola.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi ocjenjivao se utjecaj oštećenja bubrežne funkcije na izloženost budezonidu, glikopironiju i formoterolu tijekom razdoblja do 24 tjedna. Procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) kretala se od 31 do 192 ml/min, što predstavlja raspon od umjerenog oštećenja do normalne bubrežne funkcije. Simulacija sistemske izloženosti (AUC₀₋₁₂) pokazuje da je kod ispitanika s KOPB-om i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR: 45 ml/min) sistemska izloženost glikopironiju približno 68% veća nego kod ispitanika s KOPB-om i normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR > 90 ml/min). Utvrđeno je da bubrežna funkcija ne utječe na izloženost budezonidu ni formoterolu. Kod ispitanika s KOPB-om koji imaju i malu tjelesnu težinu i umjereno do teško oštećenje bubrežne funkcije moguća je približno dvostruko veća sistemska izloženost glikopironiju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenog potencijala ni reproduktivne i razvojne toksičnosti kombinacije budezonida, glikopironija i formoterola.

U ispitivanjima reprodukcije na životinjama pokazalo se da glukokortikosteroidi poput budezonida uzrokuju malformacije (rascjep nepca, malformacije skeleta). Međutim, ti rezultati eksperimentalnih ispitivanja na životinjama nisu značajni za ljude koji primaju preporučene doze lijeka (vidjeti dio 4.6). Budezonid nije pokazao tumorogeni potencijal kod miševa. Kod štakora je opažena povećana incidencija hepatocelularnih tumora, što se smatra učinkom skupine kod štakora nakon dugotrajnog izlaganja kortikosteroidima.

Ispitivanja učinka formoterola na reprodukciju životinja pokazala su neznatno smanjenu plodnost mužjaka štakora pri visokim razinama sistemske izloženosti, kao i implantacijske gubitke te smanjeno preživljenje u ranoj postnatalnoj fazi i smanjenu težinu mladunčadi pri okotu pri razinama izloženosti koje su bile znatno više od onih koje se postižu tijekom kliničke primjene lijeka. Kod štakora i miševa izloženih formoterolu opaženo je blago povećanje incidencije lejomioma maternice, koje se smatra učinkom skupine kod glodavaca nakon dugotrajnog izlaganja visokim dozama agonista β_2 -adrenoreceptora.

Ispitivanja učinka glikopironija na reprodukciju životinja pokazala su smanjenu tjelesnu težinu fetusa štakora i kunića, kao i smanjeni prirast tjelesne težine mladunčadi štakora prije prestanka sisanja pri

razinama sistemske izloženosti značajno višima od onih koje se postižu tijekom kliničke primjene lijeka. Kod štakora i miševa nisu opaženi dokazi kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne izlagati temperaturama iznad 50°C. Ne probijati spremnik pod tlakom. Čuvati na suhom mjestu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Riltrava Aerosphere dolazi u inhalatoru fiksne doze pod tlakom, koji se sastoji od obloženog aluminijskog spremnika, žutog plastičnog aktivatora, bijelog nastavka za usta s pričvršćenim sivim plastičnim zaštitnim zatvaračem te pokazivača doze. Svaki je inhalator zasebno zapakiran u vrećicu od slojevite folije koja sadrži vrećicu sa sredstvom za sušenje i uložen u kutiju.

Veličine pakiranja: 1 inhalator sa 120 potisaka.
Višestruka pakiranja s 360 (3 inhalatora sa 120) potisaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Spremnik pod tlakom ne smije se lomiti, probijati ni paliti, čak ni kada je naizgled prazan.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1604/001 120 potisaka
EU/1/21/1604/002 360 potisaka (3 pakiranja sa 120 potisaka)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. siječnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA - JEDAN INHALATOR****1. NAZIV LIJEKA**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednim potiskom primjenjuje se 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata, 9 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija) i 160 mikrograma budezonida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.
Sadrži fluorirane stakleničke plinove.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, suspenzija.
120 potisaka (1 inhalator)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe lijek treba dobro protresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje
Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.
Ne probijati spremnik pod tlakom.
Čuvati na suhom mjestu.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1604/001 120 potisaka

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

riltrava aerosphere

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednim potiskom primjenjuje se 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata, 9 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija) i 160 mikrograma budezonida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.
Sadrži fluorirane stakleničke plinove.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, suspenzija.

Višestruko pakiranje: 360 potisaka (3 inhalatora sa 120 potisaka)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe lijek treba dobro protresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.
Ne probijati spremnik pod tlakom.
Čuvati na suhom mjestu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1604/002 360 potisaka (3 inhalatora sa 120 potisaka)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

riltrava aerosphere

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jednim potiskom primjenjuje se 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata, 9 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija) i 160 mikrograma budezonida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.
Sadrži fluorirane stakleničke plinove.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Stlačeni inhalat, suspenzija.

120 potisaka (1 inhalator). Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe lijek treba dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za inhaliranje

Otvoriti ovdje

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Ne izlagati temperaturama iznad 50°C.
Ne probijati spremnik pod tlakom.
Čuvati na suhom mjestu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1604/002 360 potisaka (3 inhalatora sa 120 potisaka)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

riltrava aerosphere

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

VREĆICA OD FOLIJE

1. NAZIV LIJEKA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrograma stlačeni inhalat, suspenzija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP
Upotrijebiti u roku od 3 mjeseca nakon otvaranja vrećice

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za inhaliranje
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Prije uporabe lijek treba dobro protresti.
Sredstvo za sušenje ne smije se progutati.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA INHALATORU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg stlačeni inhalat
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

120 potisaka

6. DRUGO

AstraZeneca

Datum otvaranja:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA SPREMNIKU POD TLAKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg stlačeni inhalat
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

120 potisaka

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Riltrava Aerosphere 5 mikrograma/7,2 mikrograma/160 mikrograma, stlačeni inhalat, suspenzija

formoterolfumarat dihidrat/glikopironij/budezonid (formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Riltrava Aerosphere i za što se koristi
 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Riltrava Aerosphere
 3. Kako primjenjivati Riltrava Aerosphere
 4. Moguće nuspojave
 5. Kako čuvati Riltrava Aerosphere
 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
- Upute za uporabu

1. Što je Riltrava Aerosphere i za što se koristi

Riltrava Aerosphere sadrži tri djelatne tvari: formoterolfumarat dihidrat, glikopironij i budezonid.

- Formoterolfumarat dihidrat i glikopironij pripadaju skupini lijekova koji se zovu bronhodilatatori. Oni na različite načine sprječavaju stezanje mišića oko dišnih putova, olakšavajući tako ulazak zraka u pluća i njegov izlazak iz pluća.
- Budezonid pripada skupini lijekova koji se zovu kortikosteroidi, a djeluju tako da ublažavaju upalu u plućima.

Riltrava Aerosphere je inhalator koji se koristi za liječenje odraslih osoba s plućnom bolešću koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koja je dugotrajna bolest dišnih putova u plućima.

Riltrava Aerosphere koristi se za olakšavanje disanja i ublažavanje simptoma KOPB-a kao što su nedostatak zraka, piskanje pri disanju i kašalj. Riltrava Aerosphere također može spriječiti razbuktavanje (egzacerbaciju) KOPB-a.

Riltrava Aerosphere isporučuje djelatne tvari u pluća tijekom udisaja. Redovita primjena ovog lijeka dvaput na dan pomoći će smanjiti učinke KOPB-a na Vaš svakodnevni život.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Riltrava Aerosphere

Nemojte primjenjivati Riltrava Aerosphere

- ako ste alergični na formoterolfumarat dihidrat, glikopironij, budezonid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Riltrava Aerosphere koristi se kao dugoročna terapija održavanja za KOPB. **Nemojte ga primjenjivati za liječenje iznenadnog napadaja nedostatka zraka ili piskanja pri disanju.**

Trenutačne tegobe s disanjem

Ako se odmah nakon primjene lijeka Riltrava Aerosphere jave stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka, **prestanite ga primjenjivati i o tome odmah obavijestite liječnika** (za više informacija pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave“ na početku dijela 4.).

Ako se nedostatak zraka, stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju ili kašalj pogoršavaju tijekom primjene lijeka Riltrava Aerosphere, trebate nastaviti primjenjivati ovaj lijek, ali se i što prije obratiti liječniku jer će Vam možda biti potrebno dodatno liječenje.

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Riltrava Aerosphere:

- ako imate visok krvni tlak ili srčane tegobe
- ako imate šećernu bolest
- ako imate plućnu infekciju
- ako imate tegoba sa štitnjačom
- ako imate niske razine kalija u krvi
- ako imate tegoba s prostatom ili poteškoća s mokrenjem
- ako imate bolest oka koja se zove glaukom uskog kuta
- ako imate bubrežne ili jetrene tegobe

Razgovarajte s liječnikom ako mislite da bi se nešto od navedenoga moglo odnositi na Vas.

Djeca i adolescenti

Riltrava Aerosphere nije se ispitivao kod djece i adolescenata. Ovaj se lijek ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Riltrava Aerosphere

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. Naime, Riltrava Aerosphere može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Osim toga, neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Riltrava Aerosphere ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava.

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove koji se zovu beta-blokatori, a mogu se koristiti za liječenje visokog krvnog tlaka ili srčanih tegoba (poput atenolola ili propranolola) ili za liječenje glaukoma (poput timolola)
- lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija – kao što su ketokonazol ili itrakonazol
- lijekove koji se koriste za liječenje HIV infekcije – kao što su ritonavir ili kobicistat
- lijekove koji smanjuju količinu kalija u krvi, kao što su:
 - kortikosteroidi koji se uzimaju kroz usta (poput prednizolona)
 - diuretici – lijekovi koji povećavaju proizvodnju mokraće (poput furosemda ili hidroklortiazida), a koji se mogu koristiti za liječenje visokog krvnog tlaka
 - neki lijekovi koji se koriste za liječenje dišnih tegoba (poput teofilina), a zovu se metilksantini
- bilo koje lijekove koji djeluju na isti način kao i Riltrava Aerosphere – kao što su tiotropij, ipratropij, aklidini, umeklidini ili salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol ili indakaterol. Nemojte primijeniti Riltrava Aerosphere ako već uzimate te lijekove.
- lijekove koji se koriste za liječenje poremećaja srčanog ritma – kao što je amiodaron
- lijekove koji mogu promijeniti električnu aktivnost srca (koja se zove QT interval) – kao što su lijekovi za liječenje:
 - depresije (poput inhibitora monoamino oksidaze ili tricikličkih antidepresiva)
 - bakterijskih infekcija (poput eritromicina, klaritromicina ili telitromicina)
 - alergijskih reakcija (antihistaminici)

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas ili ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite Riltrava Aerosphere.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako ste trudni, nemojte primjenjivati Riltrava Aerosphere osim ako Vam liječnik ne kaže da možete.

Ako dojite, nemojte primjenjivati ovaj lijek osim ako Vam liječnik ne kaže da možete.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, manje česta nuspojava ovog lijeka je omaglica, koju treba uzeti u obzir pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Riltrava Aerosphere

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka primijeniti

Preporučena doza je dva udisaja dvaput na dan – dva udisaja ujutro i dva udisaja navečer.

Važno je da Riltrava Aerosphere primjenjujete svakodnevno – čak i ako trenutno nemate simptome KOPB-a.

Ne zaboravite: Uvijek isperite usta vodom nakon primjene lijeka Riltrava Aerosphere kako biste iz usta uklonili sav preostali lijek. Vodu ispljunite – nemojte je progutati.

Kako primijeniti lijek

Riltrava Aerosphere primjenjuje se udisanjem (inhaliranjem).

Pročitajte upute za uporabu na kraju ove upute o lijeku. Ako niste sigurni kako primijeniti Riltrava Aerosphere, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Primjena lijeka Riltrava Aerosphere uz pomoć komore za inhaliranje

Možda će Vam biti teško istodobno udahnuti i pritisnuti inhalator. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Možda će Vam biti lakše ako inhalator koristite s komorom za inhaliranje.

Ako primijenite više lijeka Riltrava Aerosphere nego što ste trebali

Ako ste primijenili više lijeka Riltrava Aerosphere nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Možda će Vam trebati medicinska pomoć. Možda ćete primijetiti da Vam srce kuca brže nego inače, da se tresete, da imate smetnje vida, suha usta ili glavobolju ili da osjećate mučninu.

Ako ste zaboravili primijeniti Riltrava Aerosphere

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Uzmite dozu čim se sjetite.

Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Nemojte u istom danu primijeniti više od dva udisaja dvaput na dan.

Ako prestanete primjenjivati Riltrava Aerosphere

Ovaj je lijek namijenjen za dugotrajnu primjenu. Primjenjujte ovaj lijek onoliko dugo koliko Vam liječnik kaže. Lijek će biti djelotvoran samo dok ga primjenjujete.

Nemojte prestati primjenjivati lijek osim ako Vam to ne kaže liječnik – čak i ako se osjećate bolje – jer se simptomi mogu pogoršati. Ako želite prekinuti liječenje, najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Ozbiljne nuspojave

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Tegobe s disanjem odmah nakon primjene:

- Ako se odmah nakon primjene lijeka Riltrava Aerosphere jave tegobe s disanjem, kao što su stezanje u prsnoj koži, kašalj, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka, **prestanite primjenjivati ovaj lijek i o tome odmah obavijestite liječnika.**

Alergijske reakcije:

- oticanje lica, osobito oko usta (oticanje jezika ili grla može otežati gutanje)
- osip ili koprivnjača praćene otežanim disanjem
- iznenadna nesvjestica

Ti simptomi mogu biti znakovi alergijske reakcije, koja može postati ozbiljna. Ako primijetite gore navedene ozbiljne nuspojave, prestanite primjenjivati ovaj lijek i odmah zatražite liječničku pomoć.

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- mliječac u ustima (gljivična infekcija). Ispiranje usta vodom odmah nakon primjene lijeka Riltrava Aerosphere može pridonijeti sprječavanju ove nuspojave.
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem
- mučnina
- glavobolja
- kašalj ili promuklost
- mišićni grčevi
- osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- visoke razine šećera u krvi (vidljive u nalazima pretraga)
- bolno i učestalo mokrenje (može biti znak infekcije mokraćnih putova)
- upala pluća (plućna infekcija)

Obavijestite liječnika ako se tijekom liječenja lijekom Riltrava Aerosphere pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava, jer to mogu biti simptomi plućne infekcije:

- vrućica ili zimica
- pojačano lučenje sluzi, promjena boje sluzi
- pojačan kašalj ili pojačane dišne tegobe

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- tresenje, nevoljno drhtanje ili omaglica
- suha usta ili blaga nadraženost grla
- stvaranje modrica na koži
- nemir, nervoza ili uznemirenost
- depresija
- brzi ili nepravilni otkucaji srca
- bol ili stezanje u prsnoj koži (angina pectoris)

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- promjene ponašanja

- utjecaj na rad nadbubrežne žlijezde

Nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- zamagljen vid
- zamućenje očne leće (znakovi sive mrežnice)
- povišen očni tlak (glaukom)
- oticanje lica, osobito oko usta (oticanje jezika ili grla može otežati gutanje)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Riltrava Aerosphere

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Riltrava Aerosphere se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, vrećici i spremniku pod tlakom iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon otvaranja vrećice inhalator se mora upotrijebiti unutar 3 mjeseca.

Inhalator čuvajte u neotvorenoj vrećici – izvadite inhalator iz vrećice neposredno prije prve uporabe. Napišite datum otvaranja vrećice na za to predviđeno mjesto na naljepnici inhalatora.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati na suhom mjestu.

Za najbolje rezultate inhalator treba biti na sobnoj temperaturi prije uporabe.

Nemojte lomiti, probijati ni paliti spremnik pod tlakom, čak ni kada je naizgled prazan. Nemojte ga koristiti ni čuvati u blizini izvora topline ili otvorenog plamena.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Riltrava Aerosphere sadrži

Djelatne tvari su formoterolfumarat dihidrat, glikopironij i budezonid.

Jednim potiskom primjenjuje se isporučena doza (doza koja izlazi iz nastavka za usta) koja sadrži 5 mikrograma formoterolfumarat dihidrata, 9 mikrograma glikopironijeva bromida (što odgovara količini od 7,2 mikrograma glikopironija) i 160 mikrograma budezonida.

Drugi sastojci su norfluran, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfokolin i kalcijev klorid.

Ovaj lijek sadrži fluorirane stakleničke plinove. Jedan inhalator sadrži 10,6 g norflurana (HFC-134a), što odgovara 0,015 tona ekvivalenta CO₂ (potencijal globalnog zagrijavanja [engl. *global warming potential*, GWP] = 1430).

Kako Riltrava Aerosphere izgleda i sadržaj pakiranja

Riltrava Aerosphere je stlačeni inhalat, suspenzija.

Riltrava Aerosphere dolazi u spremniku s pokazivačem doze, koji se isporučuje zajedno sa žutim plastičnim aktivatorom i bijelim nastavkom za usta. Nastavak za usta prekriven je sivim zaštitnim zatvaračem koji se može skinuti.

Riltrava Aerosphere isporučuje se u vrećici od folije, koja sadrži sredstvo za sušenje, i dolazi zapakiran u kutiji.

Jedan inhalator sadrži količinu lijeka za 120 udisaja (potisaka). Osim toga, postoje i višestruka pakiranja koja sadrže 3 spremnika pod tlakom, od kojih svaki sadrži količinu lijeka za 120 udisaja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Limited
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Pročitajte prije uporabe inhalatora

UPUTE ZA UPORABU

RILTRAVA AEROSPHERE

(formoterolfumarat dihidrat, glikopironij i budezonid)

Stlačeni inhalat, suspenzija

Za inhaliranje kroz usta

Pažljivo pročitajte ove upute.

Vaš inhalator lijeka Riltrava Aerosphere (koji se u ovim uputama naziva „inhalator“) može se razlikovati od inhalatora koje ste prethodno koristili.

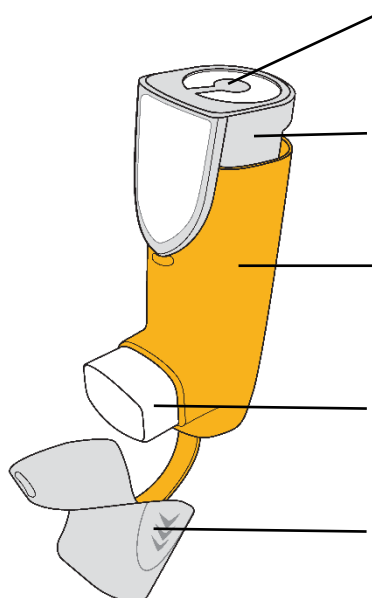
Važne informacije

- **Samo za inhaliranje kroz usta**
- **Pripremite inhalator prije prve uporabe**
- **Ispерite žuti aktivator jednom tjedno**
- **Primijenite dva udisaja lijeka ujutro i dva udisaja lijeka navečer**

Čuvanje inhalatora

- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati na suhom mjestu
- **Nemojte čuvati inhalator u vlažnom prostoru, poput kupaoalice**
- Čuvajte inhalator i sve svoje lijekove izvan pogleda i dohvata djece

Dijelovi inhalatora



Pokazivač broja udisaja

Pričvršćen na vrh spremnika pod tlakom.

Spremnik pod tlakom (unutra)

Sadrži lijek.

Aktivator

Sadrži spremnik pod tlakom.

Nastavak za usta

Isporučuje lijek.

Zatvarač nastavka za usta

Štiti nastavak za usta dok se inhalator ne koristi.

Kako očitati pokazivač broja udisaja

❶ Broj udisaja na pokazivaču smanjit će se za 1 svaki put kad otpustite jedan potisak odnosno količinu lijeka za jedan udisaj.

Indikator

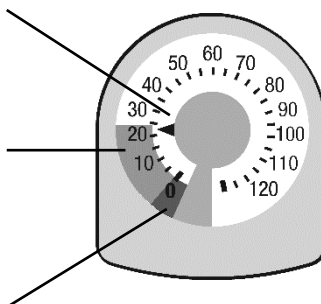
Pokazuje broj preostalih udisaja

Žuta zona

Kada je indikator u žutoj zoni, naručite novi inhalator

Crvena zona

Kada indikator pokazuje 0 u crvenoj zoni, zbrinite inhalator



❶ Ne pokušavajte primijeniti lijek ako indikator pokazuje 0 jer nećete primiti cijelu dozu.

Naručivanje novog inhalatora

- Naručite novi inhalator kada je indikator na pokazivaču broja udisaja u žutoj zoni.

Zbrinjavanje inhalatora

Zbrinite inhalator sukladno lokalnim propisima:

- kada indikator na pokazivaču broja udisaja pokazuje 0 ili
- **3 mjeseca** nakon što ste inhalator izvadili iz vrećice od folije

Nemojte ponovno koristiti aktivator niti ga koristiti sa spremnicima iz inhalatora drugih lijekova.

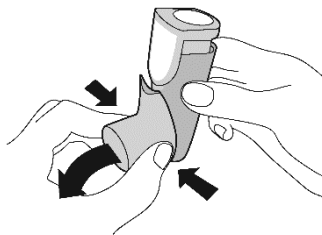
Nemojte bušiti spremnik niti ga bacati u vatru ili peć za spaljivanje otpada.

PRIJE PRVE UPORABE – Ponovite korake za pripremu inhalatora 4 puta prije prve uporabe

- Prije prve uporabe inhalatora morate ga pripremiti kako biste primili odgovarajuću količinu lijeka pri uporabi.

1. korak

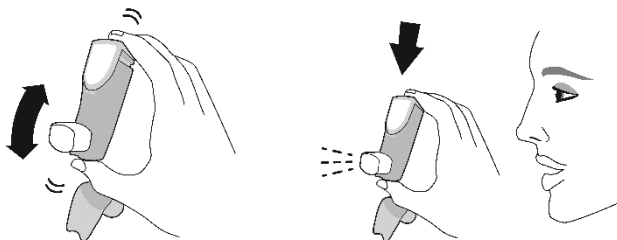
Skinite zatvarač s nastavka za usta.



2. korak

Dobro protresite inhalator i otpustite **1 probni potisak** u zrak podalje od lica. Ponavljajte postupak dok ne otpustite ukupno **4 probna potiska**, a prije svakog otpuštanja lijeka protresite inhalator.

**Ukupno 4 puta:
protresite i otpustite probni
potisak**



❶ Spremnik sadrži dodatne potiske koji omogućuju pripremu inhalatora. **Nemojte preskočiti pripremu.**

❶ Ponovno pripremite inhalator:

- nakon što isperete aktivator
- ako Vam je pao na pod
- ako ga niste koristili dulje od 7 dana

Za ponovnu pripremu otpustite **2 probna potiska**, a prije svakog otpuštanja lijeka protresite inhalator.

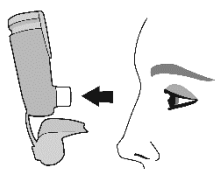
**Ukupno 2 puta:
protresite i otpustite
probni potisak**

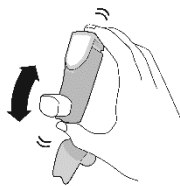
SVAKODNEVNA UPORABA, ujutro i navečer – Inhalirajte lijek

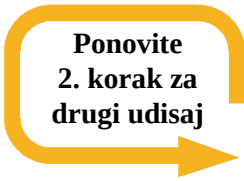
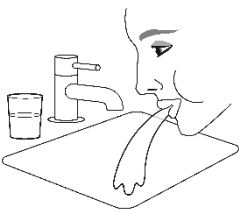
- **Dnevna doza:** dva udisaja ujutro i dva udisaja navečer.
- Nakon 2 udisaja isperite usta vodom da biste spriječili gljivičnu infekciju.

1. korak

Skinite zatvarač s nastavka za usta. **Provjerite nalaze li se u nastavku za usta strani predmeti i uklonite ih prije uporabe.**

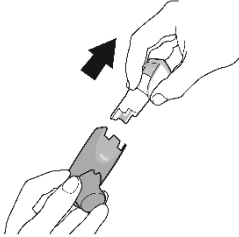
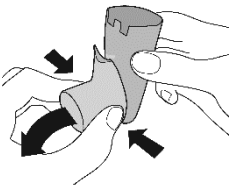


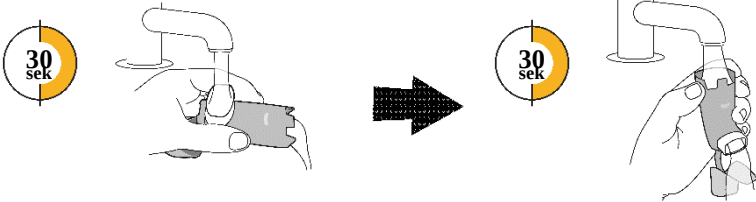
2. korak				
Dobro protresite inhalator prije svakog udisaja. 	Izdahnite koliko god možete. 	Stavite nastavak za usta u usta i obujmite ga usnama. Nagnite glavu unazad istodobno držeći jezik ispod nastavka za usta. 	Počnite duboko i polako udisati dok jednim potiskom otpustate količinu lijeka za 1 udisaj. Nastavite udisati sve dok više ne možete. 	Zadržite dah koliko možete, do 10 sekundi. 

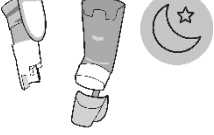
3. korak	4. korak	5. korak
Ponovite 2. korak za drugi udisaj 	Vratite zatvarač na nastavak za usta. 	Isperite usta vodom. Ispljunite vodu. Nemojte je gutati. 

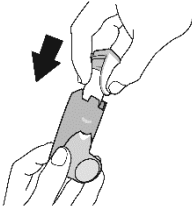
TJEDNO ISPIRANJE – Isperite aktivator jednom tjedno

- Isperite žuti aktivator jednom tjedno da ne bi došlo do nakupljanja lijeka i začepljenja nastavka za usta.
- Nemojte dopustiti da se spremnik smoči.
- Ponovno pripremite inhalator nakon ispiranja.

1. korak	2. korak
Izvadite spremnik i odložite ga sa strane. Nemojte dopustiti da se spremnik smoči. 	Skinite zatvarač s nastavka za usta. 

3. korak	4. korak
Pustite da topla voda prolazi najprije kroz nastavak za usta 30 sekundi, a zatim kroz vrh aktivatora 30 sekundi. Ukupno ga ispirite 60 sekundi. 	Otresite vodu s aktivatora najbolje što možete.  Nemojte ga sušiti ručnikom ni maramicom.

5. korak	6. korak
Pogledajte u aktivator i nastavak za usta kako biste se uvjerali da nema nakupljenog lijeka. Ako ima nakupljenog lijeka, ponovite 3. – 5. korak ispiranja. 	Osušite aktivator na zraku, po mogućnosti preko noći. Nemojte vraćati spremnik u aktivator ako je još uvijek mokar. 

7. korak	8. korak
Nakon što se aktivator osuši, najprije vratite zatvarač na nastavak za usta, a zatim nježno umetnite spremnik u aktivator. 	Ponovno pripremite inhalator tako da otpustite 2 probna potiska, a prije svakog otpuštanja lijeka protresite inhalator. Ukupno 2 puta: protresite i otпустите probni potisak