

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramai/7,2 mikrogramo/160 mikrogramų suslėgtoji įkvepiamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje išpurškiamoje (iš prietaiso atpalaiduojamoje) dozėje yra 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato (*formoteroli fumaras dihydricus*), 9 mikrogramai glikopironio bromido (atitinka 7,2 mikrogramo glikopironio [glycopyrronium]) ir 160 mikrogramų budesonido (*budesonidum*).

Tai atitinka išmatuotą 5,3 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato, 9,6 mikrogramo glikopironio bromido (atitinka 7,7 mikrogramo glikopironio) ir 170 mikrogramų budesonido dozę.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Suslėgtoji įkvepiamoji suspensija.

Balta suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Riltrava Aerosphere yra skirtas palaikomajam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems vidutine arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), kuri nėra tinkamai kontroliuojama įkvepiant kortikosteroido ir ilgo veikimo beta₂ agonisto arba ilgo veikimo beta₂ agonisto ir ilgo veikimo muskarino antagonisto derinio (apie poveikį simptomų kontrolei ir paūmėjimų profilaktikai žr. 5.1 skyriuje).

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama ir didžiausia dozė yra po 2 inhaliacijas 2 kartus per parą (po 2 inhaliacijas ryte ir vakare).

Praleistą dozę reikia įkvėpti kiek įmanoma greičiau, o kitą – įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, galima vartoti rekomenduojamą šio vaistinio preparato dozę. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi sunkiai arba yra galutinės stadijos inkstų nepakankamumas, dėl kurio reikia dializuoti, tai šį vaistinį preparatą (rekomenduojamą dozę) galima vartoti tik kai laukiama nauda viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, galima vartoti rekomenduojamą šio vaistinio preparato dozę. Pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, šį vaistinį preparatą (rekomenduojamą dozę) galima vartoti tik kai laukiama nauda viršija galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Riltrava Aerosphere nėra skirtas vaikams ir paaugliams (iki 18 metų) LOPL indikacijai.

Vartojimo metodas

Įkvėpti.

Vartojimo instrukcija

Siekiant užtikrinti tinkamą šio vaistinio preparato vartojimą, gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas turi parodyti pacientui kaip teisingai naudoti inhaliatorių ir reguliariai tikrinti, ar jis įkvepia teisingai. Reikia patarti pacientui kruopščiai perskaityti pakuotės lapelį ir laikytis jame pateikiamų nurodymų.

Pastaba. Svarbu nurodyti pacientams, kad:

- Inhaliatoriaus negalima naudoti, jeigu yra išbyrėję džioviklio iš folijos maišelio. Kad rezultatas būtų geriausias, prieš vartojant inhaliatorių reikia palaikyti kambario temperatūroje.
- Prieš pirmą naudojimą inhaliatorių reikia paruošti supurtant ir papurškiant į orą 4 kartus, o jo nenaudojus ilgiau kaip 7 dienas, po kasavaitinio plovimo arba jeigu jis buvo nukritęs – 2 kartus.
- Įkvėpus dozę, reikia praskalauti burną vandeniu, kad sumažėtų burnos ertmės ir ryklės kandidozės pavojus. Po skalavimo vandens negalima nuryti.

Purškiant Riltrava Aerosphere, tam tikras suspensijos tūris išstumiamas iš slėginės talpyklės. Pacientui įkvėpiant per kandiklį ir tuo pačiu metu paspaudus inhaliatorių, jame esančios medžiagos patenka į kvėpavimo takus su įkvėpamo oro srove.

Pacientams, kuriems išpurškimą sudėtinga suderinti su įkvėpimu, Riltrava Aerosphere galima vartoti su tūrine kamera, kad būtų užtikrintas tinkamas vaistinio preparato vartojimas. Riltrava Aerosphere galima vartoti su tūrinėmis kameromis, įskaitant *Aerochamber Plus Flow-Vu* (žr. 5.2 skyrių).

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas bet kuriai veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Netinka ūminiam priepuoliui nutraukti

Riltrava Aerosphere nėra skirtas ūminiam bronchų spazmui nutraukti (simptomams palengvinti).

Paradoksalus bronchų spazmas

Formoterolio, glikopironio ir budezonido derinys gali sukelti paradoksalų bronchų spazmą (įkvėpus vaistinio preparato, tuoj pat prasideda švokštimas, dusulys ir gali kilti pavojus gyvybei). Jei ištiktų paradoksalus bronchų spazmas, reikia nedelsdami nutraukti Riltrava Aerosphere vartojimą, ištirti pacientą ir prireikus gydyti kitaip.

Ligos pasunkėjimas

Riltrava Aerosphere vartojimo nerekomenduojama nutraukti staiga. Jei pacientas pastebi, kad gydymas neveiksmingas, jis turi vartoti šį vaistinį preparatą toliau ir pasikonsultuoti su gydytoju.

Dažnėjantis bronchus plečiančių vaistinių preparatų simptomams palengvinti vartojimas ar jų dozės didinimas rodo ligos pasunkėjimą ir būtinybę iš naujo apsvarstyti jos gydymą. Staigus ir progresuojantis LOPL simptomų sunkėjimas gali sukelti pavojų gyvybei, todėl gydytojas turi ištirti pacientą.

Kardiovaskulinis poveikis

Pavartojus muskarino receptorių antagonistų ir simpatomimetikų, įskaitant glikopironį ir formoterolį, gali pasireikšti kardiovaskulinių sutrikimų, pvz., širdies aritmijų (prieširdžių virpėjimas, tachikardija ir kt.). Pacientams, sergantiems kliniškai reikšmingomis nekontroliuojamomis ir sunkiomis kardiovaskulinėmis ligomis (pvz., nestabilia išemine širdies liga, ūminiu miokardo infarktu, kardiomiopatija, širdies aritmija arba sunkiu širdies nepakankamumu), šį vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai.

Be to, atsargumo priemonės būtinos tada, kai yra žinoma arba įtariama, jog dėl įgimtos priežasties arba kitų vaistinių preparatų poveikio pailgėjęs koreguotas QT intervalas ($QT_c > 450$ msek. vyrai arba > 470 msek. moteriai).

Sisteminis kortikosteroidų poveikis

Gydantis bet kuriuo inhaliaciniu kortikosteroidu, gali pasireikšti sisteminių poveikių (ypač vartojant ilgai ir didelėmis dozėmis). Vis dėlto kortikosteroidus inhaliuojant tokių poveikių tikimybė būna žymiai mažesnė negu juos vartojant per burną. Galimi sisteminiai poveikiai yra Kušingo (*Cushing*) sindromas, kušingoidiniai bruožai, antinksčių slopinimas, kaulų mineralų tankio sumažėjimas, katarakta ir glaukoma. Atsižvelgti į galimą poveikį kaulų mineralų tankiui ypač svarbu, kai šį vaistinį preparatą ilgai ir didelėmis dozėmis vartojantis pacientas turi osteoporozės rizikos veiksnių.

Regos sutrikimai

Vartojant sisteminio ir vietinio poveikio kortikosteroidų, gali pasireikšti regėjimo sutrikimų. Jeigu pacientas pradėtų neryškiai matyti arba pasireikštų kitokių regėjimo sutrikimų, reikia įvertinti poreikį nukreipti jį oftalmologui, kad būtų įvertinta galima priežastis (tai gali būti katarakta, glaukoma arba reta liga, pvz., centrinė serozinė chorioretinopatija, kurios atvejų užfiksuota vartojant sisteminio ir vietinio poveikio kortikosteroidų (žr. 4.8 skyrių).

Geriamųjų vaistinių preparatų keitimas šiuo vaistiniu preparatu

Ypatinga priežiūra būtina pacientams, kurie pradeda vartoti šį vaistinį preparatą vietoje geriamųjų steroidų, kadangi jiems gana ilgai gali išlikti antinksčių funkcijos sutrikimo pavojus. Be to, toks pavojus gali kilti pacientams, kuriems reikėjo didelių kortikosteroidų dozių arba ilgai teko vartoti didžiausią rekomenduojamą inhaliacinio kortikosteroido dozę. Šiems pacientams gali pasireikšti antinksčių nepakankamumo požymių ir simptomų didelio streso atveju. Būtina įvertinti poreikį jiems papildomai skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų streso ir planinių operacijų laikotarpiais.

Pneumonija LOPL sergantiems pacientams

Nustatyta, kad LOPL sergantys pacientai, vartojantys įkvepiamųjų kortikosteroidų, dažniau susergera pneumonija, įskaitant tokią, dėl kurios tenka hospitalizuoti. Yra tam tikrų duomenų, kurie rodo pneumonijos rizikos padidėjimą didinant steroido dozę, tačiau remiantis visų tyrimų duomenimis išvados apie tai daryti negalima.

Taip pat nėra klinikinių duomenų, kurie leistų daryti galutines išvadas dėl pneumonijos rizikos skirtumų vartojant įvairių įkvepiamųjų kortikosteroidų grupės vaistinių preparatų.

Gydytojai turi būti atidūs dėl galimo pneumonijos pasireiškimo LOPL sergantiems pacientams, kadangi jos klinikiniai simptomai yra panašūs kaip LOPL paūmėjimo.

LOPL sergantiems pacientams pneumonijos riziką didina rūkymas šiuo metu, vyresnis amžius, mažas kūno masės indeksas (KMI) ir sunki LOPL.

Hipokalemija

β_2 agonistai gali sukelti potencialiai sunkią hipokalemiją, dėl kurios gali pasireikšti nepageidaujamas kardiovaskulinis poveikis. Ypatingos atsargumo priemonės būtinos pacientams, sergantiems sunkia LOPL, kadangi ši poveikį gali sustiprinti hipoksija. Be to, hipokalemiją gali paryškinti kartu vartojami vaistiniai preparatai, pvz., ksantino dariniai, steroidai ir diuretikai (žr. 4.5 skyrių).

Hiperglikemija

Didelės β_2 adrenerginių agonistų dozės gali sukelti gliukozės koncentracijos plazmoje padidėjimą, todėl gydymo metu būtina reguliariai tirti gliukozės koncentraciją cukriniu diabetu sergančių pacientų kraujyje laikantis galiojančių metodikų.

Kitos būklės

Šis vaistinis preparatas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra tirotoksikozė.

Anticholinerginis poveikis

Dėl anticholinerginio poveikio ši vaistinį preparatą reikia atsargiai vartoti esant simptominei prostatos hiperplazijai, šlapimo susilaikymui arba uždarąjo kampo glaukomi. Pacientus reikia informuoti apie uždarąjo kampo glaukomos priepuolio požymius ir simptomus bei perspėti, kad pastebėjus bet kurią iš jų būtina nedelsiant nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į gydytoją.

Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti kartu su kitais, kurių sudėtyje yra anticholinerginių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Daugiausia glikopironio išskiriama per inkstus, todėl esant sunkiai sutrikusiai jų funkcijai (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų nepakankamumui, dėl kurio reikia dializuoti, ši vaistinį preparatą galima vartoti tik kai laukiama nauda viršija galimą riziką (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, ši vaistinį preparatą galima vartoti tik kai laukiama nauda viršija galimą riziką (žr. 5.2 skyrių). Juos reikia stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų.

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Šio vaistinio preparato sąveikos su kitais klinikinių tyrimų neatlikta, tačiau remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis metabolinės sąveikos tikimybė laikoma maža (žr. 5.2 skyrių).

Terapinės formoterolio koncentracijos neslopina CYP450 fermentų (žr. 5.2 skyrių). Jų taip pat neslopina ir neindukuoja terapinės budezonido ir glikopironio koncentracijos.

Budezonido metabolizmą daugiausiai nulemia CYP3A4 (žr. 5.2 skyrių). CYP3A4 stipriai slopinantys vaistiniai preparatai (pvz., itrakonazolas, ketokonazolas, ŽIV proteazės inhibitoriai ir vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra kobicistato) turėtų padidinti sisteminio šalutinio poveikio pavojų, todėl jų vartojimo kartu reikia vengti, išskyrus atvejį, kai laukiama nauda viršija sisteminių kortikosteroidų

nepageidaujamų reakcijų rizikos padidėjimą (tokiu atveju būtinas paciento stebėjimas dėl galimų sisteminių kortikosteroidų nepageidaujamų reakcijų). Gydant trumpai (1-2 savaites), šios sąveikos klinikinė reikšmė būna nedidelė.

Nedaug didelių įkvėpiamojo budezonido dozių sąveikos duomenų rodo, kad įkvėpus vieną 1000 mikrogramų dozę gali susidaryti gerokai (vidutiniškai 4 kartus) didesnė jo koncentracija plazmoje, kai kartu vartojama 200 mg itrakonazolo 1 kartą per parą.

Daugiausia glikopironio eliminuojama per inkstus, todėl gali pasireikšti sąveika su vaistiniais preparatais, veikiančiais išskyrimo per inkstus mechanizmus. *In vitro* glikopironis yra inkstuose esančių nešiklių OCT2 ir MATE1/2K substratas. Tiriant cimetidino (tyrimams naudojamo OCT2 ir MATE1 inhibitoriaus) poveikį įkvėpto glikopironio dispozicijai, nustatyta šiek tiek (22 %) padidėjusi bendra sisteminė ekspozicija (AUC_{0-4}) ir šiek tiek (23 %) sumažėjęs inkstų klirensas.

Farmakodinaminė sąveika

Kiti antimuskarininiai vaistiniai preparatai ir simpatomimetikai

Šio vaistinio preparato vartojimas kartu su kitais, kurių sudėtyje yra anticholinerginių vaistinių preparatų ir (arba) ilgo β_2 veikimo adrenerginių agonistų, yra netirtas ir nerekomenduojamas, nes gali sustiprėti žinomos įkvėpiamų muskarino receptorių antagonistų ir β_2 adrenerginių agonistų nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius).

Vaistų sukelta hipokalemija

Kartu vartojami vaistiniai preparatai, įskaitant kalio nesulaikančius diuretikus, gali paryškinti galimą pradinę hipokalemiją (žr. 4.4 skyrių).

Formoterolį vartojant kartu su kitais beta adrenerginiais vaistiniais preparatais, poveikis gali sumuotis, todėl būtinos atsargumo priemonės.

β adrenoblokatoriai

β adrenoblokatoriai (įskaitant akių lašus) gali susilpninti formoterolio poveikį. β adrenoblokatorių kartu vartoti nereikėtų, išskyrus atvejį, kai laukiama nauda viršija galimą riziką. Jei kartu vartoti β adrenoblokatorių yra būtina, tai geriau tinka kardioselektyvūs.

Kita farmakodinaminė sąveika

Kartu vartojant chinidiną, dizopiramidą, prokainamidą, antihistamininių vaistinių preparatų, monoamino oksidazės inhibitorių, triciklinių antidepresantų arba fenotiazinų, gali pailgėti QT intervalas ir padidėti skilvelių aritmijų rizika. Be to, levodopa, levotiroksinas, oksitocinas ir alkoholis gali pabloginti širdies reakciją į β_2 adrenomimetikus.

Kartu vartojant monoamino oksidazės inhibitorių, įskaitant panašių savybių turinčius vaistinius preparatus (pvz., furazolidoną ir prokarbaziną), gali pasireikšti hipertenzinių reakcijų.

Šį vaistinį preparatą vartojančiam pacientui taikant anesteziją halogenintais angliavandeniliais, padidėja aritmijų rizika.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Budezonido, glikopironio ir formoterolio vartojimo nėštumo metu duomenų nėra arba yra nedaug.

Stebint daugiau kaip 2500 nėščių moterų gauti duomenys rodo, kad inhaliacinis budezonidas apsigimimų pavojaus nedidina. Vienos dozės klinikiniai tyrimai parodė, kad labai mažai glikopironio praeina placentos barjerą.

Propelento norflurano (HFA134a) vartojimo nėščioms ir žindančioms moterims patirties ar saugumo problemas rodančių duomenų nėra. Vis dėlto pažymėtina, kad HFA134a poveikio gyvūnų reprodukcinei funkcijai bei embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai neparodė kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio.

Šio vaistinio preparato toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Nustatyta, kad budezonidas sukelia toksinį poveikį žiurkių ir triušių embrionams ir vaisiams (tai gliukokortikoidų grupės poveikis). Vartojant labai dideles dozes ar esant labai didelei sisteminei ekspozicijai, formoterolis sukėlė embrionų žuvimų implantacijos metu, kūno svorio atsivedant sumažėjimą ir išgyvenamumo ankstyvuju laikotarpiu po atsivedimo sumažėjimą, o glikopironis neturėjo reikšmingos įtakos reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėščioms moterims šio vaistinio preparato skiriama tik kai laukiama nauda motinai yra didesnė už galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Klinikinės farmakologijos tyrimas parodė, kad įkvėpto budezonido patenka į moters pieną, tačiau žindomų kūdikių kraujo mėginiuose jo nerasta. Remiantis farmakokinetikos rodikliais manytina, kad koncentracija kūdikio plazmoje turėtų sudaryti mažiau kaip 0,17 % esančios motinos plazmoje. Dėl to budezonido poveikio terapines šio vaistinio preparato dozes vartojančių moterų žindomiems kūdikiams nereikėtų tikėtis. Ar glikopironio ir formoterolio išskiriama į moters pieną, nėra žinoma, tačiau yra glikopironio ir formoterolio išskyrimą į žiurkių pieną rodančių duomenų.

Šio vaistinio preparato vartojimo žindymo laikotarpiu galimybę galima svarstyti tik kai laukiama nauda motinai yra didesnė nei galima rizika kūdikiui.

Vaisingumas

Tiriant žiurkes vaisingumui kenkė tik dozės, sukėlusios didesnę formoterolio ekspoziciją negu susidaro maksimalią dozę vartojančiam žmogui (žr. 5.3 skyrių). Atskirai duodami budezonidas ir glikopironis žiurkių vaisingumui nekenkė. Rekomenduojamų šio vaistinio preparato dozių įtakos žmogaus vaisingumui nereikėtų tikėtis.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Šis vaistinis preparatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto svaigulys yra nedažnas šalutinis poveikis, į kurį būtina atsižvelgti vairuojant ir valdant mechanizmus.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo pobūdžiui būdingas kortikosteroidų, anticholinerginių ir β_2 adrenerginių vaistinių preparatų grupių poveikis, susijęs su atskirais derinio komponentais. Šį vaistinį preparatą vartojusiems pacientams dažniausiai užfiksuota šių nepageidajamų reakcijų: pneumonija (4,6 %), galvos skausmas (2,7 %) ir šlapimo takų infekcija (2,7 %).

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje pagrįsta duomenimis, gautais šio vaistinio preparato klinikinių tyrimų metu ir vartojant atskirus šio vaistinio preparato komponentus.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal dažnį ir organų sistemų klases

Organų sistemų klasė	Pasirinktis terminas	Dažnis
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	burnos ertmės kandidozė, pneumonija	dažnas
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	padidėjęs jautrumas	nedažnas
	angioedema	nežinomas
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>	sisteminio gliukokortikoidų poveikio požymiai ir simptomai, pvz., antinksčių hipofunkcija	labai retas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	hiperglikemija	dažnas
<i>Psichikos sutrikimai</i>	nerimas, nemiga	dažnas
	depresija, ažitacija, nenustygimas, nervingumas	nedažnas
	nenormalus elgesys	labai retas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	galvos skausmas	dažnas
	svaigulys, drebulys	nedažnas
<i>Akių sutrikimai</i>	neryškus matymas (žr. 4.4 skyrių), katarakta, glaukoma	nežinomas
<i>Širdies sutrikimai</i>	palpitacija	dažnas
	krūtinės angina, tachikardija, širdies aritmijos (prieširdžių virpėjimas, supraventrikulinė tachikardija ir ekstrasistolės)	nedažnas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	disfonija, kosulys	dažnas
	ryklės suerzinimas, bronchų spazmas	nedažnas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	pykinimas	dažnas
	sausas burna	nedažnas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	kraujosruvos	nedažnas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	raumenų spazmai	dažnas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	šlapimo takų infekcija	dažnas
	šlapimo susilaikymas	nedažnas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	krūtinės skausmas	nedažnas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pneumonija

KRONOS buvo 24 savaičių trukmės tyrimas, į kurį iš viso įtraukti 1896 pacientai, sirgę nuo vidutinės iki labai sunkios LOPL (vidutinis FEV₁ atrankos metu po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo buvo 50 % numatyto, standartinis nuokrypis [SN] – 14 %), iš jų 26 % per paskutinius 12 mėn. iki įtraukimo į tyrimą LOPL buvo paūmėjusi. Patvirtintos pneumonijos diagnozė per 24 savaičių laikotarpį užfiksuota 1,9 % (12 iš 639) Riltrava Aerosphere vartojusių pacientų, 1,6 % (10 iš 625) 5/7,2 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato / glikopironio (FOR/GLY) MDI vartojusių pacientų, 1,9 % (6 iš 314) 5/160 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato / budezonido (FOR/BUD) MDI vartojusių pacientų ir 1,3 % (4 iš 318) atviru būdu 6/200 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato / budezonido Turbuhaler (FOR/BUD TBH) vartojusių pacientų. Mirtimi pasibaigusios pneumonijos atvejų KRONOS tyrimo metu Riltrava Aerosphere vartojusiems pacientams neužfiksuota.

ETHOS buvo 52 savaičių trukmės tyrimas, kuriame iš viso dalyvavo 8529 nuo vidutinės iki labai sunkios LOPL sirgę pacientai (įtraukti į saugumo populiaciją), kuriems per paskutinius 12 mėn. iki įtraukimo į tyrimą buvo užfiksuotas vidutinis arba sunkus LOPL paūmėjimas (vidutinis FEV₁ atrankos metu po bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų vartojimo buvo 43 % numatyto, SD 10 %). Patvirtintos pneumonijos diagnozė užfiksuota 4,2 % (90 iš 2144) Riltrava Aerosphere vartojusių pacientų, 3,5 % (75 iš 2124) 5/7,2/80 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato / glikopironio / budezonido (FOR/GLY/BUD) MDI vartojusių pacientų, 2,3 % (48 iš 2125) 5/7,2 mikrogramų FOR/GLY MDI vartojusių pacientų ir 4,5 % (96 iš 2136) 5/160 mikrogramų FOR/BUD MDI vartojusių pacientų. ETHOS tyrimo gydymo fazės metu užfiksuoti 5 mirtimi pasibaigusios pneumonijos atvejai (2 FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80 vartojusiems pacientams, 3 – FOR/GLY MDI vartojusiems pacientams ir nė vieno Riltrava Aerosphere vartojusiems pacientams).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9. Perdozavimas

Perdozavimas gali sukelti sustiprėjusio anticholinerginio ir (arba) β_2 adrenerginio poveikio požymių ir simptomų, iš kurių dažniausi yra neaiškus matymas, sausa burna, pykinimas, raumenų spazmai, drebulys, galvos skausmas, palpitacija ir sistolinė hipertenzija. Per dideles dozes vartojant ilgai, gali pasireikšti sisteminis gliukokortikoidų poveikis.

Specifinio gydymo perdozavus šio vaistinio preparato nėra. Perdozavusį pacientą prireikus būtina gydyti palaikomosiomis priemonėmis ir atitinkamai stebėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų, sudėtiniai adrenerginiai ir anticholinerginiai vaistiniai preparatai, įskaitant trijų komponentų derinius su kortikosteroidais, ATC kodas – R03AL11.

Veikimo mechanizmas

Riltrava Aerosphere sudėtyje yra gliukokortikoidas budezonidas ir dvi bronchų plečiamosios veikliosios medžiagos: glikopironis – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas (dar vadinamas anticholinerginiu) bei formoterolis – ilgo veikimo β_2 adrenerginių receptorių agonistas.

Budezonidas yra gliukokortikoidas, kurio įkvėpus greitai (per kelias valandas) pasireiškia nuo dozės priklausomas uždegimo kvėpavimo takuose slopinimas.

Glikopironis yra ilgo veikimo muskarino antagonistas, dažnai vadinamas anticholinerginiu vaistiniu preparatu. Pagrindinė anticholinerginių vaistinių preparatų veikimo vieta yra kvėpavimo takuose esantys muskarino receptoriai. Glikopironio farmakologinis poveikis kvėpavimo takams priklauso nuo lygiųjų raumenų M3 receptorių blokavimo, dėl kurio išsiplečia bronchai. Antagonizmas yra konkurencinis ir laikinas. Nuo metilcholino ir acetilcholino sukeltamam bronchų spazmą apsaugantis poveikis priklausė nuo dozės ir truko ilgiau kaip 12 val.

Formoterolis yra selektyvus β_2 adrenerginis agonistas, kurio įkvėpus grįžtamąją kvėpavimo takų obstrukciją turintiems pacientams greitai ir ilgam atpalaiduojami bronchų lygieji raumenys. Bronchų plečiamasis poveikis priklauso nuo dozės. Įkvėpus šio vaistinio preparato, jis pasireiškia per 1-3 min. ir (po vienkartinės dozės) tęsiasi bent 12 val.

Klinikinis veiksmingumas

Riltrava Aerosphere saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems nuo vidutinės iki labai sunkios LOPL, buvo vertinami dviejų atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių tyrimų (ETHOS ir KRONOS) metu. Abu šie tyrimai atlikti daugelyje centrų ir buvo dvigubai koduoti. Pacientai turėjo simptomų, LOPL vertinimo rodiklis (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) buvo ≥ 10 kasdien vartojus bent 2 vaistinius preparatus palaikomajam gydymui bent 6 savaites iki atrankos.

ETHOS buvo 52 savaitių trukmės tyrimas (randomizuoti 8588 tiriamieji, 60 % buvo vyrai, vidutinis amžius – 65 metai). Jo metu lygintas poveikis 2 kartus per parą po 2 kartus įkvėpiant Riltrava Aerosphere, 5/7,2 mikrogramo formoterolio fumarato dihidrato / glikopironio (FOR/GLY) MDI arba 5/160 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato / budezonido (FOR/BUD) MDI. Pacientai sirgo nuo vidutinės iki labai sunkios LOPL (FEV_1 pavartojus bronchų plečiamąjo vaistinio preparato buvo nuo ≥ 25 % iki < 65 % numatyto) ir turėjo būti patyrę bent vieną vidutinį arba sunkų LOPL paūmėjimą per paskutinius 1 metus iki atrankos. Vidutinis pradinis FEV_1 visose pacientų grupėse buvo 1021-1066 ml, atrankos metu vidutinis FEV_1 pavartojus bronchų plečiamąjo vaistinio preparato buvo 43 % numatyto, o vidutinis CAT – 19,6. Pagrindinė ETHOS tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis vartojant Riltrava Aerosphere palyginus su FOR/GLY MDI ir FOR/BUD MDI.

KRONOS buvo 24 savaitių trukmės tyrimas (randomizuoti 1902 tiriamieji, 71 % buvo vyrai, vidutinis amžius – 65 metai). Jo metu lygintas poveikis 2 kartus per parą įkvėpiant po 2 Riltrava Aerosphere išpurškimus, 5/7,2 mikrogramo FOR/GLY MDI, 5/160 mikrogramų FOR/BUD MDI ir atviru būdu – 6/200 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato / budezonido Turbuhaler (FOR/BUD TBH). Pacientai sirgo nuo vidutinės iki labai sunkios LOPL (FEV_1 pavartojus bronchų plečiamąjo vaistinio preparato buvo nuo ≥ 25 % iki < 80 % numatyto). Vidutine, sunkia ir labai sunkia LOPL sirgo atitinkamai 49 %, 43 % ir 8 % pacientų. Vidutinis pradinis FEV_1 visose pacientų grupėse buvo 1050-1193 ml; vidutinis FEV_1 pavartojus bronchų plečiamąjo vaistinio preparato atrankos metu buvo 50 %; daugiau kaip 26 % pacientų buvo užfiksuotas bent 1 vidutinis arba sunkus LOPL paūmėjimas per paskutinius 1 metus; vidutinis CAT rodiklis buvo 18,3. Vienas tiriamųjų pogrupis dalyvavo 28 savaitių tyrimo tęsinyje (šie pacientai buvo gydomi iki 52 savaitių). Pagrindinės KRONOS tyrimo vertinamosios baigtys buvo plotas po FEV_1 kreive per pirmąsias 4 val. po vaistinio preparato vartojimo (FEV_1 AUC₀₋₄) per 24 gydymo savaites (palyginus Riltrava Aerosphere su FOR/BUD MDI) bei pradinio (minimalaus) rytinio FEV_1 prieš vartojant vaistinio preparato pokytis per 24 gydymo savaites (palyginus Riltrava Aerosphere su FOR/GLY MDI).

Įtraukiant į ETHOS ir KRONOS tyrimus, LOPL gydyti dažniausiai buvo vartojami IKS+IVBA+IVMA (atitinkamai 39 % ir 27 %), IKS+LABA (atitinkamai 31 % ir 38 %) bei IVMA+IVBA (atitinkamai 14 % ir 20 %).

Poveikis paūmėjimams

Vidutiniai ir sunkūs paūmėjimai

52 savaitių ETHOS tyrimo metu Riltrava Aerosphere vartojusiems pacientams per metus užfiksuota reikšmingai mažiau vidutinių ir sunkių paūmėjimų – 24 % (95 % PI – nuo 17 iki 31, $p < 0,0001$) palyginus su vartojusiais FOR/GLY MDI (dažnis atitinkamai 1,08 ir 1,42 per paciento metus) ir 13 % (95 % PI – nuo 5 iki 21, $p = 0,0027$) palyginus su vartojusiais FOR/BUD MDI (dažnis atitinkamai 1,08 ir 1,24 per paciento metus).

Palankus poveikis metiniam vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų dažniui per 24 stebėjimo savaites KRONOS tyrimo metu buvo iš esmės toks kaip ETHOS. Pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas palyginus su FOR/GLY MDI, bet nepasiekė statistinio reikšmingumo lygmens palyginus su FOR/BUD MDI ir FOR/BUD TBH.

Sunkūs paūmėjimai (tokie, dėl kurių teko hospitalizuoti arba ištiko mirtis)

ETHOS tyrimo metu vartojant Riltrava Aerosphere sunkių paūmėjimų skaičius per metus buvo 16 % (95 % PI – nuo -3 iki 31, $p = 0,0943$) mažesnis negu vartojant FOR/GLY MDI (užfiksuota atitinkamai 0,13 ir 0,15 atvejo per paciento metus) bei reikšmingai 20 % (95 % PI – nuo 3 iki 34, $p = 0,0221$) mažesnis negu vartojant FOR/BUD MDI (užfiksuota atitinkamai 0,13 ir 0,16 atvejo per paciento metus).

Abiejų šių tyrimų metu užfiksuotas palankus poveikis paūmėjimų skaičiui vidutine, sunkia ir labai sunkia LOPL sirgusiems pacientams.

Poveikis plaučių funkcijai

ETHOS ir KRONOS tyrimų metu gydymo metu Riltrava Aerosphere veikė plaučių funkciją (FEV₁) palankiau negu FOR/GLY MDI ar FOR/BUD MDI (ETHOS duomenis žr. 2 lentelėje, KRONOS – 3 lentelėje). Šių abiejų tyrimų 24 savaitių gydymo laikotarpiu užfiksuotas tvarus poveikis (ETHOS – 52 savaitių).

2 lentelė. Plaučių funkcijos analizės duomenys (ETHOS tyrimo spirometrijos dalis)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Vaistinių preparatų skirtumas 95 % PI	
				Riltrava Aerosphere plg. su FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere plg. su FOR/BUD MDI
Minimalus FEV ₁ (ml) per 24 savaites, LS vidutinis pokytis, palyginus su pradiniu (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 per 24 savaites; LS vidutinis pokytis, palyginus su pradiniu (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 reikšmė hierarchinio testavimo plane nekoreguota pagal daugelio faktorių įtaką.

LS (angl. *least squares*) – mažiausi kvadratai, SE (angl. *standard error*) – standartinė paklaida, PI – pasikliautinas intervalas, N – pacientų skaičius numatytoje gydyti populiacijoje.

3 lentelė. Plaučių funkcijos analizės duomenys (KRONOS tyrimas)

	Riltrava Aero- sphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Gydymo skirtumas 95 % PI		
					Riltrava Aerosphere plg. su FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere plg. su FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere plg. su FOR/BUD TBH
Minimalus FEV ₁ (ml) per 24 savaites, LS vidutinis pokytis, palyginus su pradiniu (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 per 24 savaites; LS vidutinis pokytis, palyginus su pradiniu (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 reikšmė hierarchinio testavimo plane nekoreguota pagal daugelio faktorių įtaką.

LS (angl. *least squares*) – mažiausi kvadratai, SE (angl. *standard error*) – standartinė paklaida, PI – pasikliautinas intervalas, N – pacientų skaičius numatytoje gydyti populiacijoje.

Simptomų palengvėjimas

ETHOS tyrimo metu pradinis vidutinis dusulio rodiklis įvairiose gydymo grupėse svyravo nuo 5,8 iki 5,9. Riltrava Aerosphere reikšmingai sumažino dusulį (matuota naudojant *Transition Dyspnoea Index (TDI)* židininį rodiklį 24 savaites) palyginus su FOR/GLY MDI (0,40 vieneto, 95 % PI – nuo 0,24 iki 0,55, $p < 0,0001$) ir FOR/BUD MDI (0,31 vieneto, 95 % PI – nuo 0,15 iki 0,46, $p < 0,0001$).

Pagerėjimai išliko 52 savaites. ETHOS tyrimo metu pradinis vidutinis dusulio rodiklis įvairiose gydymo grupėse svyravo nuo 6,3 iki 6,5. Riltrava Aerosphere reikšmingai sumažino dusulį 24 savaites palyginus su FOR/BUD TBH (0,46 vieneto, 95 % PI – nuo 0,16 iki 0,77, $p = 0,0031$). Pagerėjimas, palyginus su FOR/GLY MDI ir FOR/BUD MDI statistinio reikšmingumo lygmens nepasiekė.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

ETHOS tyrimo metu reikšmingai pagerėjo ligai specifiški pacientų, vartojusių Riltrava Aerosphere, sveikatos būklės rodikliai (vertinant pagal *St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]* bendrąjį rodiklį) per 24 savaites palyginus su vartojusiais FOR/GLY MDI (pagerėjimas: -1,62, 95 % PI – nuo -2,27 iki -0,97, $p < 0,0001$) ir FOR/BUD MDI (pagerėjimas: -1,38, 95 % PI – nuo -2,02 iki -0,73, $p < 0,0001$). Pagerėjimas išliko 52 savaites. KRONOS tyrimo metu pagerėjimas palyginus su FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI ir FOR/BUD TBH statistinio reikšmingumo lygmens nepasiekė.

Vaistinių preparatų simptomams palengvinti vartojimas

ETHOS tyrimo metu Riltrava Aerosphere vartojusiems pacientams 24 savaičių laikotarpiu reikėjo vartoti reikšmingai mažiau vaistinių preparatų simptomams palengvinti negu vartojusiems FOR/GLY MDI (gydymo skirtumas: -0,51 išpurškimo per parą, 95 % PI – nuo -0,68 iki -0,34, $p < 0,0001$) ir FOR/BUD MDI (gydymo skirtumas: -0,37 išpurškimo per parą, 95 % PI – nuo -0,54 iki -0,20; $p < 0,0001$). Sumažėjimas išliko 52 savaites. KRONOS tyrimo metu skirtumai tarp FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI ir FOR/BUD TBH buvo statistiškai nereikšmingi.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Riltrava Aerosphere tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis LOPL indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Įkvėpus budezonido, glikopironio ir formoterolio derinio, visų veikliųjų medžiagų farmakokinetika būna panaši kaip jas vartojant atskirai.

Tūrinės kameros poveikis

Vartojant Riltrava Aerosphere su *Aerochamber Plus® Flow-Vu®* tūrine kamera, sveikiems savanoriams bendra sisteminė budezonido ekspozicija (pagal AUC_{0-t}) padidėjo 33 %, glikopironio – 55 %, o formoterolio – nepakito. Pacientams, kurie vaistinio preparato įkvėpdavo tinkamai, sisteminės ekspozicijos tūrinės kameros naudojimas nepadidino.

Absorbcija

Budezonidas

LOPL sergantiems tiriamiesiems įkvėpus šio vaistinio preparato, budezonido C_{max} susidarė per 20-40 min. Šį vaistinį preparatą vartojant kartotinai, pusiausvyros koncentracija susidarydavo maždaug po 1 paros, o ekspozicija būdavo maždaug 1,3 karto didesnė negu po pirmosios dozės.

Glikopironis

LOPL sergantiems tiriamiesiems įkvėpus šio vaistinio preparato, glikopironio C_{max} susidarė po 6 min. Šį vaistinį preparatą vartojant kartotinai, pusiausvyros koncentracija susidarydavo maždaug po 3 parų, o ekspozicija būdavo maždaug 1,8 karto didesnė negu po pirmosios dozės.

Formoterolis

LOPL sergantiems tiriamiesiems įkvėpus šio vaistinio preparato, formoterolio C_{max} susidarė per 40-60 min. Šį vaistinį preparatą vartojant kartotinai, pusiausvyros koncentracija susidarydavo maždaug po 2 parų, o ekspozicija būdavo maždaug 1,4 karto didesnė negu po pirmosios dozės.

Pasiskirstymas

Budezonidas

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotas budezonido tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyros būklei yra 1200 l. Maždaug 90 % budezonido būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Glikopironis

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotas glikopironio tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyros koncentracijai yra 5500 l. Esant 2-500 nmol/l koncentracijoms, 43-54 % formoterolio buvo prisijungusio prie plazmos baltymų.

Formoterolis

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotas formoterolio tariamasis pasiskirstymo tūris esant pusiausvyros koncentracijai yra 2400 l. Esant 10-500 nmol/l koncentracijoms, 46-58 % formoterolio buvo prisijungusio prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Budezonidas

Budezonidui būdingas ekstensyvus (maždaug 90 %) priešsisteminis metabolizmas kepenyse į mažo gliukokortikoidinio aktyvumo metabolitus. Pagrindinių metabolitų – 6 β-hidroksi-budezonido ir 16α-hidroksi-prednizolono – gliukokortikoidinis aktyvumas sudaro mažiau kaip 1 % atitinkamo budezonido aktyvumo.

Glikopironis

Literatūros ir žmogaus kepenų ląstelių tyrimo *in vitro* duomenimis, metabolizmo reikšmė bendrai glikopironio eliminacijai yra maža. Nustatyta, kad pagrindinis glikopironio metabolizmo fermentas yra CYP2D6.

Formoterolis

Pagrindiniai formoterolio metabolizmo būdai yra tiesioginė konjugacija su gliukurono rūgštimi ir O-demetilinimas, po kurio vyksta konjugacija į neaktyvius metabolitus. Antraeiliai metabolizmo būdai yra deformilinimas ir konjugacija su sulfato rūgštimi. Nustatyta, kad O-demetilinimą daugiausiai skatina CYP2D6 ir CYP2C.

Eliminacija

Budezonidas

Daugiausia budezonido eliminuojama fermento CYP3A4 katalizuojamo metabolizmo būdu. Budezonido metabolitai išskiriami su šlapimu nepakitę ir konjuguoti. Šlapime randamas nepakitusio budezonido kiekis yra nereikšmingas. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, budezonido efektyvusis terminalinis pusinis eliminacijos periodas yra 5 val.

Glikopironis

Suleidus 0,2 mg radioaktyviu izotopu žymėto glikopironio į veną, 85 % dozės rasta šlapime per 48 val., šiek tiek radioaktyvumo taip pat rasta tulžyje. Glikopironio efektyvusis terminalinis pusinis eliminacijos periodas populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis yra 15 val.

Formoterolis

Formoterolio išskyrimas tirtas 6 sveikų žmonių, vienu metu pavartojusių radioaktyviu izotopu žymėto formoterolio per burną ir į veną, organizme. Šio tyrimo metu 62 % su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo rasta šlapime ir 24 % – išmatose. Formoterolio efektyvusis terminalinis pusinis eliminacijos periodas populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis yra 10 val.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis, rasė/etninė grupė ir kūno svoris

Dėl amžiaus, lyties, ar kūno svorio įtakos budezonido, glikopironio ir formoterolio farmakokinetikos rodikliams dozės koreguoti nereikia. Visų komponentų bendros sisteminės ekspozicijos (AUC) didelių skirtumų sveikiems japonams, kinams ir vakariečiams nenustatyta. Farmakokinetikos duomenų kitoms etninėms grupėms ir rasėms nepakanka.

Sutrikusi kepenų funkcija

Šio vaistinio preparato farmakokinetikos esant sutrikusiai kepenų funkcijai tyrimų neatlikta. Vis dėlto yra žinoma, kad daugiausia budezonido ir formoterolio eliminuojama metabolizmo kepenyse būdu, todėl sunkiai sutrikus kepenų funkcijai galima tikėtis jų ekspozicijos padidėjimo. Daugiausia glikopironio iš didžiojo kraujotakos rato pašalinama per inkstus, todėl sutrikusi kepenų funkcija neturėtų keisti jo sisteminės ekspozicijos.

Sutrikusi inkstų funkcija

Sutrikusios inkstų funkcijos įtakos glikopironio ir formoterolio farmakokinetikai tyrimų neatlikta.

Sutrikusios inkstų funkcijos įtaka budezonido, glikopironio ir formoterolio ekspozicijai iki 24 savaičių laikotarpiu nagrinėta populiacinės farmakokinetikos analizės būdu. Apskaičiuotas tiriamųjų glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo 31-192 ml/min., t.y. inkstų funkcija buvo nuo vidutiniškai sutrikusios iki normalios. Sisteminės ekspozicijos (AUC₀₋₁₂) simuliacija parodė, kad LOPL sirgusiems tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sunkiai sutrikusi (aGFG – 45 ml/min.), glikopironio sisteminė ekspozicija buvo maždaug 68 % didesnė negu turėjusiems normalią inkstų funkciją (aGFG > 90 ml/min.). Inkstų funkcijos įtakos budezonido ir formoterolio ekspozicijai nenustatyta. LOPL

sergantiems mažo kūno svorio žmonėms, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sunkiai sutrikusi, glikopironio sisteminė ekspozicija gali būti maždaug dvigubai didesnė.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Budezonido, glikopironio ir formoterolio derinio genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

Poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai parodė, kad gliukokortikoidai (pvz., budezonidas) sukelia apsigimimų (skilusį gomurį ir skeleto sklaidos defektų). Vis dėlto šie su gyvūnais atliktų eksperimentų duomenys yra nereikšmingi rekomenduojamas dozes vartojantiems žmonėms (žr. 4.6 skyrių). Potencialaus navikus pelėms sukeliančio budezonido poveikio nenustatyta. Žiurkėms dažniau rasta kepenų ląstelių navikų (šis poveikis laikomas būdingu ilgai kortikosteroidų veikiamoms žiurkėms).

Formoterolio poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai parodė šiek tiek sumažėjusį žiurkių patinų vaisingumą esant didelėms sisteminėms ekspozicijoms bei padažnėjusį embrionų žuvimą implantacijos metu, sumažėjusį išgyvenimą ankstyvuojų laikotarpiu po atsivedimo ir mažesnę atsivestų jauniklių svorį esant gerokai didesnėms negu klinikinėje praktikoje sisteminėms ekspozicijoms. Žiurkėms ir pelėms, gavusioms formoterolio, šiek tiek dažniau rasta gimdos lejomiomų (šis poveikis laikomas būdingu graužikams, ilgai veikiamiems didelių β_2 adrenoreceptorių agonistų dozių).

Glikopironio poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai parodė sumažėjusį žiurkių ir triušių vaisių svorį bei mažą žiurkių palikuonių svorio prieaugį prieš nujunkymą esant gerokai didesnėms negu klinikinėje praktikoje sisteminėms ekspozicijoms. Kancerogeniškumą žiurkėms ar pelėms rodančių duomenų negauta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Norfluranas
1,2-distearoil-sn-glicerol-3-fosfocholinas
Kalcio chloridas

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3. Tinkamumo laikas

3 metai

Atvėrus maišelį, reikia suvartoti per 3 mėn.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Saugoti nuo aukštesnės kaip 50 °C temperatūros. Slėginės talpyklės negalima pradurti. Laikyti sausoje vietoje.

6.5. Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Riltrava Aerosphere – tai slėginis dozuotas inhaliatorius, kurį sudaro dengta aliumininė talpyklė, geltonas plastikinis purkštuvas ir baltas kandiklis su pritvirtintu pilku plastikiniu nuo dulkių apsaugančiu dangteliu ir dozių indikatoriumi.

Pakuotėje yra 1 talpyklė (120 išpurškimų).
Sudėtinėje pakuotėje yra 360 (3 talpyklės po 120) išpurškimų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Slėginės talpyklės negalima daužyti, laužyti, pradurti ar deginti, net jeigu ji atrodo tuščia.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1604/001 – 120 išpurškimų
EU/1/21/1604/002 – 360 išpurškimų (3 pakuotės po 120)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data 2022 m. sausio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIENO INHALIATORIAUS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramų suslėgtoji įkvepiamoji suspensija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išpurškiamoje dozėje yra 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato, 9 mikrogramai glikopironio bromido (atitinka 7,2 mikrogramo glikopironio) ir 160 mikrogramų budesonido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Norfluranas, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinai ir kalcio chloridas.
Sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Suslėgtoji įkvepiamoji suspensija.
120 išpurškimų (1 inhaliatorius)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą gerai supurtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.
Atidarykite čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atvėrus maišelį, reikia suvartoti per 3 mėn.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Saugoti nuo aukštesnės kaip 50 °C temperatūros.
Slėginės talpyklės negalima pradurti.
Laikyti sausoje vietoje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1604/001 – 120 išpurškimų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

riltrava aerosphere

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ, SU MĖLYNUOJU LANGELIU

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramų suslėgtoji įkvepiamoji suspensija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išpurškiamoje dozėje yra 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato, 9 mikrogramai glikopironio bromido (atitinka 7,2 mikrogramo glikopironio) ir 160 mikrogramų budesonido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Norfluranas, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinai ir kalcio chloridas
Sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Suslėgtoji įkvepiamoji suspensija

Sudėtinė pakuotė: 360 išpurškimų (3 pakuotės po 120)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą gerai supurtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atvėrus maišelį, reikia suvartoti per 3 mėn.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Saugoti nuo aukštesnės kaip 50 °C temperatūros.

Slėginės talpyklės negalima pradurti.
Laikyti sausoje vietoje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1604/002 – 360 išpurškimų (3 pakuotės po 120)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

riltrava aerosphere

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramų suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje išpurškiamoje dozėje yra 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato, 9 mikrogramai glikopironio bromido (atitinka 7,2 mikrogramo glikopironio) ir 160 mikrogramų budesonido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Norfluranas, 1,2-distearoil-sn-glicerio-3-fosfocholinai ir kalcio chloridas.
Sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija

120 išpurškimų (1 inhaliatorius). Sudėtinės pakuotės komponentas, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą gerai supurtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Įkvėpti.
Atidarykite čia.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atvėrus maišelį, reikia suvartoti per 3 mėn.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Saugoti nuo aukštesnės kaip 50 °C temperatūros.
Slėginės talpyklės negalima pradurti.
Laikyti sausoje vietoje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1604/002 – 360 išpurškimų (3 pakuotės po 120)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

riltrava aerosphere

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

FOLIJOS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramų suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Atvėrus maišelį, reikia suvartoti per 3 mėn.

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Įkvėpti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Prieš vartojimą gerai supurtykite.
Negalima nuryti džioviklio.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
INHALIATORIAUS ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 išpurškimų

6. KITA

AstraZeneca

Atplėšta:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
SLĖGINĖS TALPYKLĖS ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

120 išpurškimų

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramai / 7,2 mikrogramo / 160 mikrogramų suslėgti įkvėpiamoji suspensija

formoterolio fumaratas dihidratas / glikopironis / budezonidas
(*formoteroli fumaras dihydricus / glycopyrronium / budesonidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Riltrava Aerosphere ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Riltrava Aerosphere
3. Kaip vartoti Riltrava Aerosphere
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Riltrava Aerosphere
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Riltrava Aerosphere ir kam jis vartojamas

Riltrava Aerosphere sudėtyje yra 3 veikliosios medžiagos – formoterolio fumaratas dihidratas, glikopironis ir budezonidas.

- Formoterolio fumaratas dihidratas ir glikopironis priklauso vaistų, kurie plečia bronchus, grupei. Jie, veikdami skirtingais būdais, neleidžia susitraukti kvėpavimo takus juosiantiems raumenims, todėl oras lengviau patenka į plaučius ir lengviau išeina iš jų.
- Budezonidas priklauso vaistų, vadinamų kortikosteroidais, grupei. Šie vaistai slopina uždegimą plaučiuose.

Riltrava Aerosphere – tai inhaliatorius suaugusiems, skirtas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL), gydyti.

Riltrava Aerosphere vartojamas kvėpavimui ir LOPL simptomams (pvz., dusuliui, švokštimui ir kosuliui) palengvinti. Be to, Riltrava Aerosphere gali padėti išvengti LOPL simptomų paūmėjimo.

Įkvėpiant Riltrava Aerosphere, veikliosios medžiagos patenka į plaučius. Šis vaistas, reguliariai vartojamas 2 kartus per parą, padeda sumažinti LOPL įtaką kasdieniam gyvenimui.

2. Kas žinotina prieš vartojant Riltrava Aerosphere

Riltrava Aerosphere vartoti negalima

- jeigu yra alergija formoterolio fumaratui dihidratui, glikopironiui, budezonidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Riltrava Aerosphere vartojamas ilgalaikiam palaikomajam LOPL gydymui. **Šio vaisto negalima vartoti ūminiam dusulio ar švokštimo priepuoliui nutraukti.**

Ūminiai kvėpavimo sutrikimai

Jeigu, įkvėpus Riltrava Aerosphere, tuoj pat staiga pasireikštų krūtinės gniaužimas, kosulys, švokštimas arba dusulys, **nedelsdami nutraukite šio vaisto vartojimą ir praneškite gydytojui** (daugiau informacijos žr. „Sunkus šalutinis poveikis“ 4 skyriaus viršuje).

Jeigu, vartodami Riltrava Aerosphere pajustumėte, kad dusulys, krūtinės gniaužimas, švokštimas arba kosulys stiprėja, tai toliau vartokite šį vaistą ir kiek įmanoma greičiau pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi Jums gali reikėti papildomų vaistų.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Riltrava Aerosphere, jeigu:

- padidėjęs Jūsų kraujospūdis arba nesveika širdis;
- Jūs sergate cukriniu diabetu;
- Jūs sergate plaučių infekcine liga;
- nesveika Jūsų skydliaukė;
- sumažėjęs kalio kiekis Jūsų kraujyje;
- Jūs turite prostatos sutrikimų arba pasunkėjęs šlapinimasis;
- Jūs sergate akių liga, vadinama uždaro kampo glaukoma;
- nesveiki Jūsų inkstai arba kepenys.

Jeigu manote, kad turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų, apie tai pasakykite gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Riltrava Aerosphere poveikis vaikams ir paaugliams netirtas. Šio vaisto negalima duoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Riltrava Aerosphere

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant nereceptinius ir augalinius) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Riltrava Aerosphere gali pakeisti kai kurių kitų vaistų veikimą, o kai kurie kiti vaistai – Riltrava Aerosphere veikimą, arba gali padidėti šalutinio poveikio tikimybė.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- beta blokatorių (pvz., atenololį arba propranololį), kurie gali būti vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti, širdies ligoms arba glaukoms gydyti (pvz., timololį);
- vaistų grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti, pvz., ketokonazolą arba itrakonazolą;
- vaistų ŽIV infekcijai gydyti, pvz., ritonavirą arba kobicistatą;
- vaistų, kurie mažina kalio kiekį kraujyje, pvz.:
 - geriamųjų kortikosteroidų, pvz., prednizoloną;
 - šlapimo išskyrimą didinančių vaistų, kurie gali būti vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti – diuretikų (pvz., furozemidą arba hidrochlorotiazidą);
 - tam tikrų vaistų nuo kvėpavimo sutrikimų – metilksantinų (pvz., teofiliną);
- vaistų, veikiančių taip pat kaip Riltrava Aerosphere, pvz., tiotropį, ipratropį, aklidinį, umeklidiną arba salmeterolį, arformoterolį, vilanterolį, olodaterolį ar indakaterolį. Jeigu jau vartojate šių vaistų, tai Riltrava Aerosphere Jums vartoti negalima;
- vaistų širdies ritmo sutrikimams šalinti, pvz., amiodaroną;
- vaistų, galinčių pakeisti širdies elektrinį aktyvumą (taip vadinamą QT intervalą), pvz.:
 - nuo depresijos (pvz., monoaminooksidazės inhibitorių arba triciklinių antidepresantų);
 - bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti (pvz., eritromiciną, klaritromiciną arba telitromiciną);
 - alerginėms reakcijoms slopinti (antihistamininių).

Jei vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, prieš pradėdami vartoti Riltrava Aerosphere.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite Riltrava Aerosphere, jeigu esate nėščia, nebent gydytojas nurodytų, kad Jums tai galima.

Nevartokite Riltrava Aerosphere, jeigu žindote kūdikį, nebent gydytojas nurodytų, kad Jums tai galima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturėtų keisti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmų. Vis dėlto svaigulys yra nedažnas šalutinis poveikis, į kurį būtina atsižvelgti vairuojant ir valdant mechanizmus.

3. Kaip vartoti Riltrava Aerosphere

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek šio vaisto vartoti?

Rekomenduojama dozė yra po 2 įkvėpimus 2 kartus per parą (2 ryte ir 2 vakare).

Riltrava Aerosphere svarbu vartoti kasdien, net jeigu LOPL simptomų tuo metu nejaustumėte.

Prisiminkite: kiekvieną kartą pavartojus Riltrava Aerosphere, būtina praskalauti burną vandeniu, kad būtų pašalintas joje likęs vaistas. Po to vandenį reikia išspjauti (jo negalima nuryti).

Kaip vartoti šį vaistą?

Riltrava Aerosphere yra skirtas įkvėpti.

Perskaitykite Vartojimo instrukciją, pateikiamą šio lapelio pabaigoje. Jeigu nesate tikri dėl Riltrava Aerosphere vartojimo, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Riltrava Aerosphere vartojimas su tūrinėmis kameromis

Jeigu Jums būtų sudėtinga įkvėpti ir paspausti inhaliatorių tuo pačiu metu, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Galbūt inhaliatorių galėsite naudoti su tūrine kamera.

Ką daryti pavartojus per didelę Riltrava Aerosphere dozę?

Jeigu pavartotumėte per didelę Riltrava Aerosphere dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jums gali prireikti gydytojo pagalbos. Galite pajusti dažnesnę negu įprasta širdies veiklą, drebulį, regos sutrikimų, burnos džiūvimą, galvos skausmą arba pykinimą.

Pamiršus pavartoti Riltrava Aerosphere

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Įkvėpkite praleistą dozę iš karto prisiminę.

Vis dėlto jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, tai užmirštąją praleiskite. Negalima atlikti daugiau kaip 2 šio vaisto įkvėpimų 2 kartus per parą.

Nustojus vartoti Riltrava Aerosphere

Šis vaistas yra skirtas ilgalaikiam gydymui. Vartokite jį tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Jis padės tik tol, kol jį vartosite.

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, jeigu to nenurodė gydytojas, net jeigu pasijustumėte geriau, nes Jūsų ligos simptomai gali pasunkėti. Jeigu norėtumėte nutraukti šio vaisto vartojimą, prieš tai pasikonsultuokite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti žemiau išvardytas šalutinis poveikis.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):

Ūminiai kvėpavimo sutrikimai

- jeigu, įkvėpus Riltrava Aerosphere, tuoj pasunkėtų kvėpavimas, pvz., pasireikštų krūtinės gniaužimas, kosulys, švokštimas arba dusulys, **tai tuoj pat nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.**

Alerginės reakcijos:

- veido patinimas, ypač aplink burną (patinus liežuviui arba gerklei, gali pasunkėti rijimas);
- išbėrimas arba dilgėlinė ir kartu pasunkėjęs kvėpavimas;
- staigus apalpinimas.

Šie simptomai gali rodyti alerginę reakciją, kuri gali pasidaryti sunki. Jeigu pastebėtumėte sunkų aukščiau nurodytą šalutinį poveikį, tuoj pat nutraukite šio vaisto vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- burnos ertmės pienligė (grybelių infekcija). Jos gali padėti išvengti burnos praskalavimas vandeniu tuoj pat po kiekvieno Riltrava Aerosphere vartojimo;
- nerimas;
- pablogėjęs miegas;
- pykinimas;
- galvos skausmas;
- kosulys ar užkimimas;
- mėšlungis;
- jaučiamas širdies plakimas (palpitacija);
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais);
- skausmingas ir dažnas šlapinimasis (gali rodyti šlapimo takų infekciją);
- pneumonija (plaučių infekcija).

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojant Riltrava Aerosphere pasireikštų kuris nors iš šių šalutinių poveikių (jie gali rodyti plaučių infekciją):

- karščiavimas arba šaltkrėtis;
- padidėjusi gleivių gamyba, pakitusi gleivių spalva;
- kosulio sustiprėjimas arba kvėpavimo sutrikimų pasunkėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):

- drebulys ar svaigulys;
- sausa burna ar nestiprus gerklės suerzinimas;
- kraujosruvos odoje;
- nenustygimas, nervingumas ar sujaudinimas;
- depresija;
- dažni arba nereguliarūs širdies susitraukimai;
- krūtinės skausmas ar gniaužimas (krūtinės angina).

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10 000):

- pakitęs elgesys;

- poveikis antinksčiams.

Kitas šalutinis poveikis (iš turimų duomenų jo dažnio apskaičiuoti negalima):

- neryškus matymas;
- akies lęšiuko drumstis (kataraktos požymis);
- padidėjęs akispūdis (glaukoma);
- veido patinimas, ypač aplink burną (patinus liežuviui arba gerklei, gali pasunkėti rijimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Riltrava Aerosphere

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, maišelio ir slėginės talpyklės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Atplėšus maišelį, inhaliatorius tinka naudoti 3 mėnesius.

Laikykite inhaliatorių užplombuotame maišelyje ir išimkite jį tik prieš pat pirmąjį naudojimą. Atplėšę maišelį, tą pačią dieną įrašykite datą tam skirtoje inhaliatoriaus etiketės vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti sausoje vietoje.

Kad vaisto poveikis būtų geriausias, prieš naudojimą palaikykite inhaliatorių kambario temperatūroje.

Slėginės talpyklės negalima daužyti, laužyti, pradurti ar deginti, net jeigu ji atrodo tuščia. Jos negalima naudoti ar laikyti arti karščio arba atviros ugnies.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Riltrava Aerosphere sudėtis

Veikliosios medžiagos yra formoterolio fumaratas dihidratas, glikopironis ir budezonidas.

Kiekvienoje išpurškiamoje (praeinančioje kandiklį) dozėje yra 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato, 9 mikrogramai glikopironio bromido (atitinka 7,2 mikrogramo glikopironio) ir 160 mikrogramų budezonido.

Pagalbinės medžiagos yra norfluranas, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinas ir kalcio chloridas.

Šio vaisto sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų. Kiekviename inhaliatoriuje yra 10,6 g norflurano (HFC-134a), atitinkančio 0,015 tonos CO₂ ekvivalentu (visuotinio atšilimo potencialas (VAP) = 1430).

Riltrava Aerosphere išvaizda ir kiekis pakuotėje

Riltrava Aerosphere yra suslėgtoji įkvepiamoji suspensija.

Riltrava Aerosphere yra talpyklėje su dozių indikatoriumi. Ji turi geltoną plastikinį purkštuvo korpusą ir baltą kandiklį. Kandiklis turi nuimamą pilką apsauginį dangtelį.

Riltrava Aerosphere yra supakuotas folijos maišelyje (su džiovikliu), kuris yra dėžutėje.

Kiekviename inhaliatoriuje yra 120 išpurškimų. Be to, gaminamos sudėtinės pakuotės, kuriose yra po 3 slėgines talpykles (kiekvienoje – po 120 išpurškimų).

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

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

Tel: +351 21 041 41 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Perskaitykite prieš naudodami inhaliatorių

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

RILTRAVA AEROSPHERE

formoterolio fumaratas dihidratas / glikopironis / budezonidas
(*formoteroli fumaras dihydricus / glycopyrronium / budesonidum*)

Suslėgtoji įkvepiamoji suspensija
Įkvėpti per burną

Atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus.

Jūsų Riltrava Aerosphere (šiam lapelyje vadinamas inhaliatoriumi) gali skirtis nuo inhaliatorių, kuriuos naudojote anksčiau.

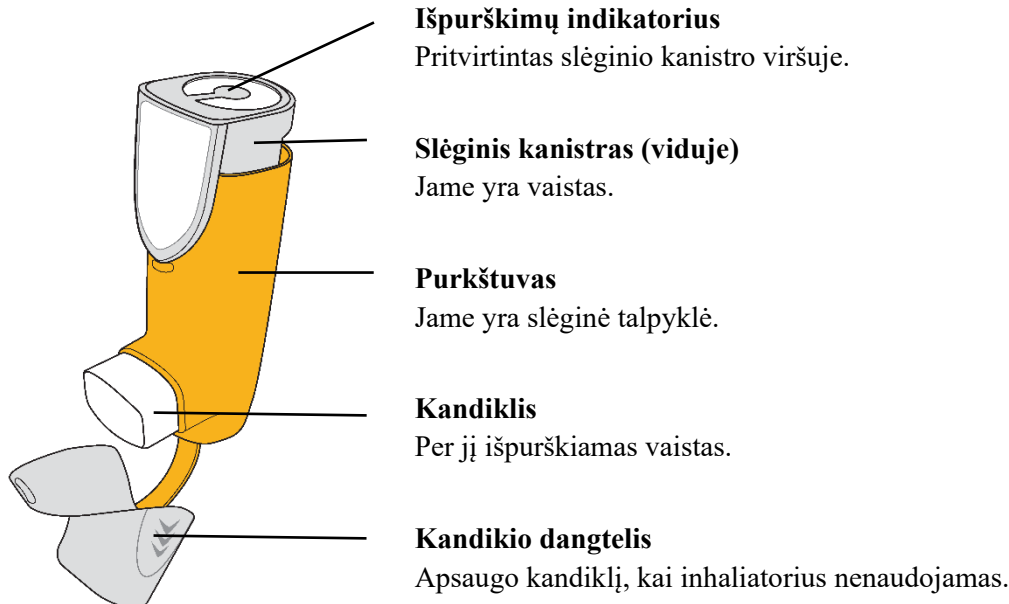
Svarbi informacija:

- Šis vaistas yra skirtas tik įkvėpti per burną.
- Paruoškite inhaliatorių pirmam naudojimui kaip nurodyta.
- Plaukite geltoną purkštuvą kas savaitę.
- Įkvėpkite po 2 vaisto išpurškimus ryte ir vakare.

Inhaliatoriaus laikymas

- Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti sausoje vietoje.
- Nelaikykite inhaliatoriaus drėgnoje aplinkoje, pvz., vonios kambaryje.
- Inhaliatorių ir kitus vaistus laikykite vaikams nepastebimoje nepasiekiamoje vietoje.

Inhaliatoriaus dalys



Išpurškimų skalės reikšmės

- ① Išpurškus vaisto, skaičius išpurškimų skalėje kiekvieną kartą sumažėja po 1.

Rodyklė

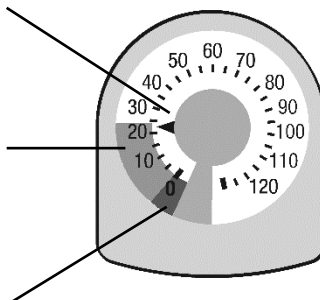
Rodo kiek liko išpurškimų.

Geltona zona

Kai rodyklė patenka į geltoną zoną, užsisakykite naują inhaliatorių.

Raudona zona

Kai rodyklė rodo 0 raudonoje zonoje, inhaliatorių išmeskite.



- ① Nemėginkite išpurkšti vaisto, kai rodyklė rodo 0, nes negausite visos dozės.

Naujo inhaliatoriaus užsakymas

- Užsisakykite naują inhaliatorių, kai išpurškimų skalės rodyklė patenka į geltoną zoną.

Inhaliatoriaus išmetimas

Išmeskite inhaliatorių, laikydamiesi vietinės tvarkos, kai:

- išpurškimų skalės rodyklė rodo 0
- arba
- praėjus **3 mėn.** po inhaliatoriaus išėmimo iš folijos maišelio.

Nenaudokite purkštuvo pakartotinai ar su kitų vaistų inhaliatorių slėginėmis talpyklėmis.

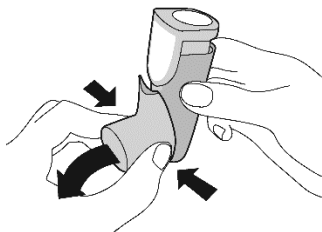
Negalima pradurti slėginės talpyklės arba išmesti jos į ugnį ar krosnį.

PRIEŠ PIRMĄ NAUDOJIMĄ paruoškite inhaliatorių 4 veiksmais

- Prieš pirmą kartą naudodami inhaliatorių paruoškite jį, kad gautumėte tinkamą vaisto kiekį.

1 veiksmas

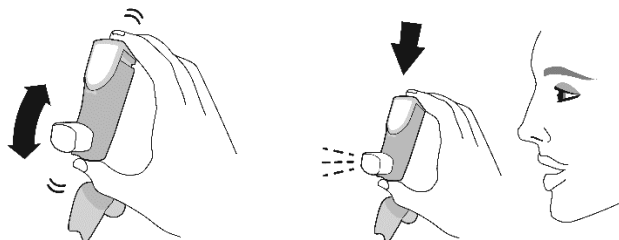
Nuimkite kandiklio dangtelį.



2 veiksmas

Gerau pakratę inhaliatorių, **atlikite 1 bandomąjį išpurškimą** į orą atokiau nuo savęs. Iš viso atlikite **4 bandomuosius išpurškimus**, prieš kiekvieną pakratydami inhaliatorių.

**Iš viso 4 kartus
pakratykite inhaliatorių ir
atlikite bandomuosius
išpurškimus.**



① Papildomi išpurškimai yra skirti inhaliatoriui paruošti. **Atlikti paruošimą yra būtina.**

① Paruoškite inhaliatorių iš naujo:

- nuplovę purkštuvą
- inhaliatoriui nukritus
- nenaudoję inhaliatoriaus ilgiau kaip 7 dienas

Norėdami paruošti inhaliatorių iš naujo, atlikite **2 bandomuosius išpurškimus**, pakratę inhaliatorių prieš kiekvieną iš jų.

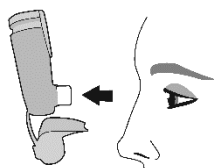
**Iš viso 2 kartus
pakratykite inhaliatorių ir
atlikite bandomuosius
išpurškimus.**

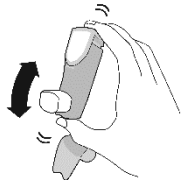
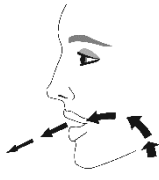
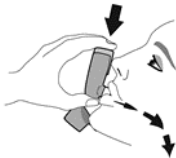
KASDIENIS NAUDOJIMAS (ryte ir vakare) – kaip įkvėpti šio vaisto

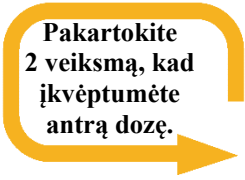
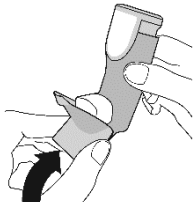
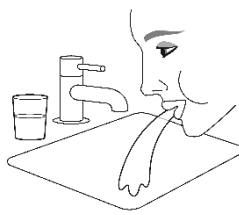
- Paros dozė – po 2 išpurškimus ryte ir vakare.
- 2 kartus įkvėpę vaisto, praskalaukite burną vandeniu, kad nepasireikštų grybelių infekcija.

1 veiksmas

Nuimkite kandiklio dangtelį. **Patikrinkite, ar kandiklyje nėra kokių nors daiktų ir, jei taip, išimkite juos, prieš naudodami inhaliatorių.**

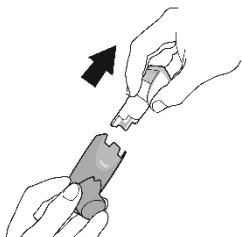
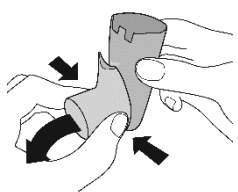


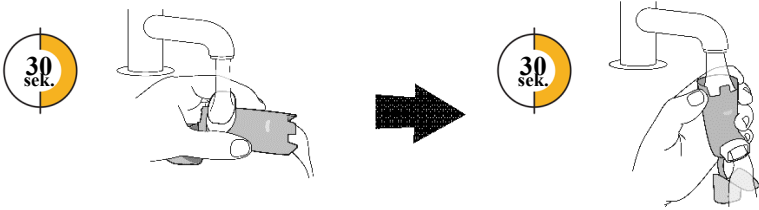
2 veiksmas				
Prieš kiekvieną išpurškimą gerai supurtykite inhaliatorių.	Pilnai įkvėpkite.	Įsidėję kandiklį į burną, apžiokite jį lūpomis. Atloškite galvą atgal ir laikykite liežuvį žemiau kandiklio.	Giliaus ir lėto įkvėpimo metu atlikite 1 išpurškimą . Tęskite įkvėpimą iki galo.	Sulaikykite kvėpavimą kuo ilgiau (iki 10 sekundžių).
				

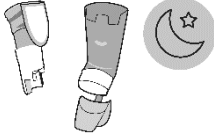
3 veiksmas	4 veiksmas	5 veiksmas
	Uždėkite kandiklio dangtelį atgal. 	Praskalaukite burną vandeniu ir jį išspjaukite. Nuryti negalima. 

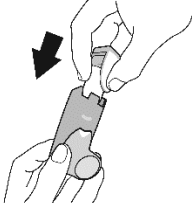
PLAUKITE PURKŠTUVĄ KAS SAVAITE

- **Plaukite geltoną purkštuvą kas savaitę**, kad nesusidarytų vaisto sancaupų, trukdančių per kandiklį išeiti oro srovei.
- **Neleiskite sudrėkti slėginei talpyklei.**
- **Po kiekvieno plovimo inhaliatorių paruoškite iš naujo.**

1 veiksmas	2 veiksmas
Išėmę slėginę talpyklę, padėkite ją šalia. Neleiskite slėginei talpyklei sudrėkti. 	Nuimkite kandiklio dangtelį. 

3 veiksmas	4 veiksmas
Leiskite šiltą vandenį per kandiklį apie 30 sekundžių ir paskui per purkštuvą viršų dar apie 30 sekundžių. Bendras plovimo laikas – 60 sekundžių. 	Nukratykite kiek galite daugiau vandens.  Nevalykite rankšluosčiu ar audeklų.

5 veiksmas	6 veiksmas
Apžiūrėję purkštuvą ir kandiklio vidų patikrinkite, ar neliko susikaupusio vaisto. Jeigu ten jo liko, pakartokite 3-5 veiksmus. 	Palikite purkštuvą nudžiūti, geriausiai – per naktį. Nekiškite slėginės talpyklės atgal į purkštuvą, kol jis drėgnas. 

7 veiksmas	8 veiksmas
Kai purkštuvas išdžius, iš pradžių uždėkite kandiklio dangtelį, o paskui švelniai įstumkite į purkštuvą slėginę talpyklę. 	Vėl paruoškite inhaliatorių, atlikdami 2 bandomuosius išpurškimus (supurtykite inhaliatorių prieš kiekvieną iš jų). 2 kartus supurtykite ir atlikite bandomuosius išpurškimus