

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riltrava Aerosphere 5 microgram/7,2 microgram/160 microgram, aerosol, suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke geïnhaleerde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,3 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9,6 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,7 microgram glycopyrronium, en 170 microgram budesonide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Aerosol, suspensie.

Witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Riltrava Aerosphere is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet adequaat behandeld worden met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende  $\beta_2$ -agonist of een combinatie van een langwerkende  $\beta_2$ -agonist en een langwerkende muscarineantagonist (voor effecten op symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen en maximale dosis is tweemaal daags twee inhalaties (twee inhalaties 's ochtends en twee inhalaties 's avonds).

Als een dosis werd gemist, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden genomen en moet de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip worden genomen. Er mag geen dubbele dosis worden genomen om een vergeten dosis in te halen.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

##### *Nierinsufficiëntie*

Dit geneesmiddel kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Het kan ook worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met ernstige

nierinsufficiëntie of terminale nierziekte waarvoor dialyse nodig is, alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Dit geneesmiddel kan worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Het kan ook worden gebruikt in de aanbevolen dosering bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, alleen als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten (onder de 18 jaar) voor de indicatie COPD.

#### Wijze van toediening

Voor inhalatie.

#### *Gebruiksaanwijzing*

Om een juiste toediening van het geneesmiddel te verzekeren, dient een arts of andere zorgprofessional de patiënt te tonen hoe de inhalator correct gebruikt wordt en regelmatig te controleren of de patiënt de juiste inhalatietechniek gebruikt. De patiënt dient het advies te krijgen de bijsluiter zorgvuldig te lezen en de gebruiksaanwijzing in de bijsluiter op te volgen.

**Let op:** het is belangrijk de patiënten te instrueren om:

- de inhalator niet te gebruiken als het droogmiddel, dat in het foliezakje zit verpakt, uit zijn verpakking is gelekt. Voor de beste resultaten dient de inhalator voor gebruik op kamertemperatuur te zijn;
- de inhalator klaar te maken door deze te schudden en viermaal in de lucht te spuiten voorafgaand aan het eerste gebruik. Als de inhalator langer dan zeven dagen niet is gebruikt, is gevallen of na de wekelijkse reiniging, moet tweemaal in de lucht gespoten worden;
- de mond te spoelen met water na inhalatie van de dosis om het risico op orofaryngeale spruw te minimaliseren. Niet inslikken.

Wanneer Riltrava Aerosphere wordt geactiveerd, wordt een hoeveelheid van de suspensie uit het spuitbusje gestoten. Als de patiënt tegelijkertijd door het mondstuk inademt en de inhalator activeert, zal de medicatie de ingeademde lucht naar de luchtwegen volgen.

Patiënten die het moeilijk vinden om het tegelijk indrukken en inademen te coördineren, kunnen Riltrava Aerosphere gebruiken met een voorzetkamer om de juiste toediening van het geneesmiddel te garanderen. Riltrava Aerosphere kan worden gebruikt met een voorzetkamer, waaronder de Aerochamber Plus Flow-Vu (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Niet bestemd voor acuut gebruik

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling.

### Paradoxaal bronchospasme

Toediening van formoterol/glycopyrronium/budesonide kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken met acute piepende ademhaling en kortademigheid na dosering en dit kan levensbedreigend zijn. Behandeling met dit geneesmiddel dient onmiddellijk te worden gestopt als paradoxaal bronchospasme optreedt. De patiënt dient te worden beoordeeld en, indien nodig, dient een alternatieve behandeling te worden ingesteld.

### Verslechtering van ziekte

Het wordt afgeraden plotseling te stoppen met de behandeling met dit geneesmiddel. Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren, dient medische hulp te worden gezocht maar dienen ze wel verder te gaan met de behandeling. Toenemend gebruik van symptoomverlichtende bronchusverwijders wijst op een verergering van de onderliggende aandoening en is reden voor een herbeoordeling van de behandeling. Acute en progressieve verslechtering van de symptomen van COPD is potentieel levensbedreigend en de patiënt dient urgente medische beoordeling te ondergaan.

### Cardiovasculaire effecten

Cardiovasculaire effecten, zoals cardiale aritmieën, bijv. atriumfibrilleren en tachycardie, kunnen worden gezien na de toediening van muscarinereceptorantagonisten en sympathomimetica, zoals glycopyrronium en formoterol. Dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met klinisch significante ongecontroleerde en ernstige cardiovasculaire ziekte, zoals instabiele ischemische hartziekte, acuut myocardinfarct, cardiomyopathie, cardiale aritmieën en ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten met bekende of vermoede verlenging van het QTc-interval, zowel congenitaal als geïnduceerd door geneesmiddelen, behandeld worden (QTc > 450 milliseconden voor mannen, > 470 milliseconden voor vrouwen).

### Systemische corticosteroïde effecten

Systemische effecten kunnen optreden bij alle inhalatiecorticosteroïden, in het bijzonder bij hoge doses die langere perioden worden voorgeschreven. Het is veel minder waarschijnlijk dat deze effecten optreden bij inhalatiecorticosteroïden dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder andere: het syndroom van Cushing, cushingoïde kenmerken, bijniersuppressie, afname van minerale botdichtheid, cataract en glaucoom. Mogelijke effecten op botdichtheid dienen in overweging genomen te worden, in het bijzonder bij patiënten die langere tijd hoge doses krijgen en tegelijk risicofactoren hebben voor osteoporose.

### Visusstoornissen

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden (zie rubriek 4.8).

### Overstap van orale behandeling

Er is bijzondere aandacht nodig voor patiënten die overstappen van orale steroïden, aangezien zij gedurende een aanzienlijke tijd risico kunnen blijven lopen op verminderde bijnierfunctie. Patiënten die behandeld werden met hoge doses corticosteroïden of langdurige behandeling ondergingen op de hoogst aanbevolen dosis inhalatiecorticosteroïden, lopen mogelijk ook risico. Deze patiënten kunnen verschijnselen en symptomen vertonen van bijnierinsufficiëntie bij blootstelling aan ernstige stress. Tijdens periodes van stress of electieve operatie dient aanvullende systemische corticosteroïdsuppletie in overweging genomen te worden.

## Pneumonie bij patiënten met COPD

Een toename van de incidentie van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die inhalatiecorticosteroiden kregen. Er zijn enkele aanwijzingen voor een toegenomen risico op pneumonie met een toenemende steroïdedosis, maar dit is niet overtuigend aangetoond in alle studies.

Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klasseverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdeproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie.

Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties.

Risicofactoren voor pneumonie bij patiënten met COPD zijn onder andere huidig rookgedrag, hogere leeftijd, lage body mass index (BMI) en ernstig COPD.

## Hypokaliëmie

Potentieel ernstige hypokaliëmie kan veroorzaakt worden door behandeling met  $\beta_2$ -agonisten. Dit heeft de potentie om cardiovasculaire bijwerkingen te veroorzaken. Extra alertheid is geboden bij ernstige COPD omdat dit effect versterkt kan worden door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook versterkt worden door gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinderivaten, steroïden en diuretica (zie rubriek 4.5).

## Hyperglykemie

Inhalatie van hoge doses van  $\beta_2$ -adrenerge agonisten kan verhogingen van plasmaglucose veroorzaken. Monitoring van het plasmaglucose dient daarom gedurende de behandeling uitgevoerd te worden, volgens de vastgestelde richtlijnen voor patiënten met diabetes.

## Gelijktijdig bestaande aandoeningen

Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met thyrotoxicose.

## Anticholinerge werking

Vanwege de anticholinerge werking moet dit geneesmiddel met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie of nauwe-kamerhoekglaucoom. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de verschijnselen en symptomen van acute nauwe-kamerhoekglaucoom en te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als zij een of meerdere van deze verschijnselen en symptomen ontwikkelen.

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met andere anticholinerge geneesmiddelen wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

## Nierinsufficiëntie

Omdat glycopyrronium voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, mogen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van  $< 30$  ml/min), inclusief degenen met terminale nierziekte die moeten worden gedialyseerd, alleen met dit geneesmiddel worden behandeld als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2).

## Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mag dit geneesmiddel alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 5.2). Deze patiënten moeten worden gemonitord op mogelijke bijwerkingen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacokinetische interacties

Er zijn geen klinische studies naar geneesmiddelinteractie uitgevoerd met dit geneesmiddel, maar het potentieel voor metabole interacties wordt als laag beschouwd op basis van *in-vitro*-onderzoeken (zie rubriek 5.2).

In therapeutisch relevante concentraties remt formoterol de CYP450-enzymen niet (zie rubriek 5.2). In therapeutisch relevante concentraties remmen of induceren budesonide en glycopyrronium de CYP450-enzymen niet.

De metabolisering van budesonide wordt primair gemedieerd door CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A-remmers, bijv. itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers en cobicistathoudende producten, verhoogt naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen en dient vermeden te worden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van systemische corticosteroïde bijwerkingen, in welk geval patiënten op deze bijwerkingen gemonitord dienen te worden. Dit is van beperkt klinisch belang bij kortdurende (1-2 weken) behandeling.

Beperkte gegevens over deze interactie met een hoge dosis geïnhaleerd budesonide wijzen erop dat duidelijke verhogingen van plasmaspiegels (gemiddeld een viervoud) voor kunnen komen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig met geïnhaleerd budesonide (enkele dosis van 1000 mg) wordt toegediend.

Omdat glycopyrronium voornamelijk wordt uitgescheiden via de nieren, kan een geneesmiddelinteractie mogelijk optreden met geneesmiddelen die renale uitscheidingsmechanismen beïnvloeden. *In-vitro* is glycopyrronium een substraat voor de renale transporters OCT2 en MATE1/2K. Het effect van gelijktijdige toediening van cimetidine, een probe-remmer van OCT2 en MATE1, op de beschikbaarheid van geïnhaleerd glycopyrronium, was zichtbaar in een beperkte toename van de totale systemische blootstelling ( $AUC_{0-t}$ ) met 22% en een lichte daling van de renale klaring met 23%.

### Farmacodynamische interacties

#### *Andere muscarineantagonisten en sympaticomimetica*

Gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende  $\beta_2$ -adrenerge agonisten bevatten, is niet bestudeerd en wordt niet aanbevolen, aangezien het bekende bijwerkingen van geïnhaleerde muscarineantagonisten of  $\beta_2$ -adrenerge agonisten kan versterken (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.9).

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-adrenerge geneesmiddelen kan potentieel versterkende effecten hebben. Voorzichtigheid is daarom noodzakelijk wanneer andere bèta-adrenerge geneesmiddelen tegelijk met formoterol voorgeschreven worden.

#### *Geneesmiddelgeïnduceerde hypokaliëmie*

Mogelijke initiële hypokaliëmie kan versterkt worden door gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, waaronder xanthinderivaten, steroïden en niet-kaliumsparende diuretica (zie rubriek 4.4). Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën vergroten bij patiënten die behandeld worden met digitalisglycosiden.

### *β-adrenerge blokkers*

β-adrenerge blokkers (waaronder oogdruppels) kunnen het effect van formoterol verzwakken of remmen. Gelijktijdig gebruik van β-adrenerge blokkers dient te worden vermeden tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico. Indien β-adrenerge blokkers nodig zijn, gaat de voorkeur uit naar cardioselectieve β-adrenerge blokkers.

### *Overige farmacodynamische interacties*

Gelijktijdige behandeling met quinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kunnen het QT-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. Daarnaast kunnen L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta2-sympathomimetica verhinderen.

Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder geneesmiddelen met vergelijkbare eigenschappen zoals furazolidone en procarbazine, kan hypertensieve reacties uitlokken.

Er is een verhoogd risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonaten ontvangen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van budesonide, glycopyrronium en formoterol bij zwangere vrouwen.

Gegevens over het gebruik van geïnhaleerd budesonide bij meer dan 2.500 blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico geassocieerd met budesonide. In studies met enkelvoudige toediening bij mensen werd gevonden dat zeer kleine hoeveelheden glycopyrronium de placentabarière passeerden.

Er is geen ervaring met of bewijs van veiligheidsproblemen bij het gebruik van propellant norfluraan (HFA134) tijdens de zwangerschap of lactatie bij mensen. Dierstudies naar het effect van HFA134a op de reproductieve functie en embryofoetale ontwikkeling hebben echter geen bijwerkingen van klinische relevantie aangetoond.

Er zijn bij dieren geen onderzoeken naar reproductietoxicologie uitgevoerd met dit geneesmiddel. Het is aangetoond dat budesonide embryofoetale toxiciteit veroorzaakt bij ratten en konijnen, een klasse-effect van glucocorticoïden. Bij zeer hoge doses/systemische blootstellingsniveaus veroorzaakte formoterol implantatieverlies alsook afname in geboortegewicht en vroege postnatale overleving, terwijl glycopyrronium geen significante effecten had op de voortplanting (zie rubriek 5.3).

Toediening van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap mag uitsluitend overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder de mogelijke risico's voor de foetus rechtvaardigt.

### Borstvoeding

Een klinisch farmacologisch onderzoek heeft aangetoond dat geïnhaleerde budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Budesonide werd echter niet gedetecteerd in bloedmonsters van zuigelingen die borstvoeding kregen. Op basis van farmacokinetische parameters wordt geschat dat de plasmaconcentratie in het kind minder dan 0,17% is van de plasmaconcentratie van de moeder. Daarom worden geen effecten door budesonide verwacht bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die therapeutische doses van dit geneesmiddel gebruiken. Het is niet bekend of glycopyrronium of formoterol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bewijs dat glycopyrronium en formoterol overgaan in de moedermelk bij ratten is gemeld.

Toediening van dit geneesmiddel aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen overwogen worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan de mogelijke risico's voor de zuigeling.

### Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij ratten hebben bijwerkingen aangetoond met betrekking tot de vruchtbaarheid, maar alleen bij dosisniveaus hoger dan de maximale menselijke blootstelling aan formoterol (zie rubriek 5.3). Budesonide en glycopyrronium afzonderlijk veroorzaakten bij ratten geen bijwerkingen met betrekking tot de vruchtbaarheid. Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel in de aanbevolen dosering invloed zal hebben op de vruchtbaarheid bij mensen.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Riltrava Aerosphere heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is echter een bijwerking die soms voorkomt en waar rekening mee gehouden moet worden tijdens het besturen van voertuigen of gebruik van machines.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel wordt gekenmerkt door corticosteroïde, anticholinerge en  $\beta_2$ -adrenerge klasse-effecten gerelateerd aan de individuele componenten van de combinatie. De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die dit geneesmiddel krijgen waren pneumonie (4,6%), hoofdpijn, (2,7%) en urineweginfectie (2,7%).

#### Tabel met lijst van bijwerkingen

De tabel met lijst van bijwerkingen is gebaseerd op de ervaring met dit geneesmiddel in klinische studies en op de ervaring met de afzonderlijke componenten.

De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen naar frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC)**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Voorkeursterm</b>	<b>Frequentie</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Orale candidiasis Pneumonie	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Overgevoeligheid	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten, bijv. hypofunctie van de bijnier	Zeer zelden
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hyperglykemie	Vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	Angst Insomnia	Vaak
	Depressie Agitatie Rusteloosheid Nervositeit	Soms
	Abnormaal gedrag	Zeer zelden
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid Tremor	Soms



<i>Oogaandoeningen</i>	Gezichtsvermogen wazig (zie rubriek 4.4) Cataract Glaucoom	Niet bekend
<i>Hartaandoeningen</i>	Hartkloppingen	Vaak
	Angina pectoris Tachycardie Cardiale aritmieën (atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen)	Soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Dysfonie Hoesten	Vaak
	Keelirritatie Bronchospasme	Soms
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Nausea	Vaak
	Droge mond	Soms
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Blaauwe plekken	Soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Spierspasmen	Vaak
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Urineweginfectie	Vaak
	Urineretentie	Soms
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Pijn op de borst	Soms

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Pneumonie

KRONOS was een 24 weken durende studie bij in totaal 1.896 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD (gemiddelde post- bronchodilatatoire screening FEV<sub>1</sub> 50% van voorspeld, standaarddeviatie [SD] 14%), van wie 26% een exacerbatie van COPD had ervaren in het jaar voorafgaand aan deelname aan de studie. De incidentie van bevestigde voorvallen van pneumonie gemeld tot 24 weken was 1,9% (12 patiënten) voor Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgram (n=625), 1,9% (6 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgram (n=314) en 1,3% (4 patiënten) voor open-label formoterolfumaraatdihydraat/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgram (n=318). In KRONOS waren er geen fatale gevallen van pneumonie met Riltrava Aerosphere.

ETHOS was een 52 weken durende studie bij in totaal 8.529 patiënten (in de veiligheidspopulatie) met matige tot zeer ernstige COPD en een voorgeschiedenis van matige of ernstige exacerbaties binnen de voorgaande 12 maanden (gemiddelde post- bronchodilatatoire screening FEV<sub>1</sub> 43% van het voorspelde, SD 10%). De incidentie van bevestigde pneumonie was 4,2% (90 patiënten) voor Riltrava Aerosphere (n=2.144), 3,5% (75 patiënten) voor formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgram (n=2.124), 2,3% (48 proefpersonen) voor FOR/GLY MDI 5/7,2 microgram (n=2.125) en 4,5% (96 proefpersonen) voor FOR/BUD MDI 5/160 microgram (n=2.136). In ETHOS waren er vijf fatale gevallen van pneumonie tijdens de behandelingsfase van de studie (twee met FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, drie met FOR/GLY MDI en geen met Riltrava Aerosphere).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Een overdosis kan leiden tot versterkte anticholinerge en/of  $\beta_2$ -adrenerge verschijnselen en symptomen, waarvan gezichtsvermogen wazig, droge mond, nausea, spierspasme, tremor, hoofdpijn, hartkloppingen en systolische hypertensie het vaakst voorkomen. Bij chronisch gebruik in overmatige doses kunnen systemische glucocorticosteroïde effecten optreden.

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosis met dit geneesmiddel. Bij overdosering moet de patiënt ondersteunend worden behandeld, met zo nodig passende monitoring.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten: adrenergica in combinatie met anticholinergica inclusief drievoudige combinaties met corticosteroïden, ATC-code: R03AL11.

#### Werkingsmechanisme

Riltrava Aerosphere bevat budesonide, een glucocorticosteroïde, en twee bronchusverwijders: glycopyrronium, een langwerkende muscarineantagonist en formoterol, een langwerkende  $\beta_2$ -adrenerge agonist.

Budesonide is een glucocorticosteroïde die bij inhalatie een snelle (binnen uren) en dosisafhankelijke anti-ontstekingswerking heeft in de luchtwegen.

Glycopyrronium is een langwerkende muscarineantagonist die vaak een anticholinergicum wordt genoemd. De belangrijkste doelen voor anticholinergica zijn muscarinereceptoren die zich in de luchtwegen bevinden. In de luchtwegen vertoont het farmacologische effecten door middel van de remming van de M3-receptor in de gladde spier, wat leidt tot bronchusverwijding. Dit antagonisme is competitief en reversibel. Preventie van door methylcholine en acetylcholine geïnduceerde bronchoconstrictieve effecten was dosisafhankelijk en hield langer dan 12 uur aan.

Formoterol is een selectieve  $\beta_2$ -adrenerge agonist die bij inhalatie resulteert in een snelle en langwerkende ontspanning van de bronchiale gladde spier bij patiënten met omkeerbare luchtwegobstructie. Het bronchusverwijdende effect is dosisafhankelijk en zet binnen 1-3 minuten na inhalatie in. De duur van het effect is ten minste 12 uur na een enkele dosis.

#### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van Riltrava Aerosphere werden onderzocht bij patiënten met matige tot zeer ernstige COPD in twee gerandomiseerde studies met parallelle groepen, ETHOS en KRONOS. Beide studies vonden plaats in meerdere centra en waren dubbelblind. De patiënten waren symptomatisch met een COPD beoordelingstest (CAT)-score  $\geq 10$  bij gebruik van twee of meerdere dagelijkse onderhoudsbehandelingen gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening.

ETHOS was een 52 weken durende studie (N=8.588 gerandomiseerd; 60% man, gemiddelde leeftijd 65) waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen twee inhalaties tweemaal daags van Riltrava Aerosphere, formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgram en formoterolfumaraatdihydraat/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgram. De patiënten hadden

matige tot zeer ernstige COPD (post-bronchodilatatoire FEV<sub>1</sub> ≥25% tot <65% van voorspeld) en moesten een voorgeschiedenis hebben van een of meerdere matige of ernstige COPD-exacerbaties in het jaar voorafgaand aan de screening. Het aandeel patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD was respectievelijk 29%, 61% en 11%. De gemiddelde baseline FEV<sub>1</sub> binnen alle groepen was 1.021-1.066 ml en tijdens de screening was het gemiddelde post-bronchodilatatoire percentage voorspeld FEV<sub>1</sub> 43% en de gemiddelde CAT-score 19,6. Het primaire eindpunt van de ETHOS-studie was het aantal van matige of ernstige COPD exacerbaties tijdens de behandeling met Riltrava Aerosphere ten opzichte van FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI.

KRONOS was een 24 weken durende studie (N=1.902 gerandomiseerd; 71% man, gemiddelde leeftijd 65) waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen twee inhalaties tweemaal daags van Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 microgram, FOR/BUD MDI 5/160 microgram en een open-label werkzame comparator formoterolfumaraatdihydraat/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 microgram. De patiënten hadden matige tot zeer ernstige COPD (post-bronchodilatatoire FEV<sub>1</sub> ≥25% tot <80% van voorspeld). Het aandeel patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD was respectievelijk 49%, 43% en 8%. De gemiddelde baseline FEV<sub>1</sub> bij alle groepen was 1.050-1.193 ml en bij de screening was het gemiddelde post-bronchodilatatoire percentage voorspeld FEV<sub>1</sub> 50%, meer dan 26% van de patiënten meldde een voorgeschiedenis van een of meerdere matige tot ernstige COPD-exacerbaties in het afgelopen jaar en de gemiddelde CAT-score was 18,3. Er was een verlenging van 28 weken, tot een behandeling van maximaal 52 weken, bij een subset proefpersonen. De primaire eindpunten van de KRONOS-studie waren het *area under the curve* FEV<sub>1</sub> tussen 0 en 4 uur (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>) tijdens 24 weken behandeling met Riltrava Aerosphere vergeleken met FOR/BUD MDI en de verandering ten opzichte van baseline van de ochtenddalwaarde van de FEV<sub>1</sub> vóór de dosis gedurende 24 weken behandeling met Riltrava Aerosphere vergeleken met FOR/GLY MDI.

Ten tijde van toetreden tot de studie, werd de volgende COPD-medicatie het meest vaak gemeld in de ETHOS en KRONOS studie: ICS+LABA+LAMA (respectievelijk 39% en 27%), ICS+LABA (respectievelijk 31% en 38%) en LAMA+LABA (respectievelijk 14% en 20%).

### Effect op exacerbaties

#### *Matige tot ernstige exacerbaties:*

In de 52 weken durende ETHOS-studie verminderde Riltrava Aerosphere significant het aantal matige/ernstige exacerbaties op jaarbasis tijdens behandeling met 24% (95%-BI: 17, 31; p<0,0001) vergeleken met FOR/GLY MDI (aantal; 1,08 vs. 1,42 voorvallen per patiëntjaar) en met 13% (95%-BI: 5,21; p=0,0027) vergeleken met FOR/BUD MDI (aantal; 1,08 vs. 1,24 voorvallen per patiëntjaar).

De voordelen waargenomen in het aantal matige/ernstige COPD-exacerbaties op jaarbasis gedurende 24 weken in KRONOS waren over het algemeen consistent met de voordelen waargenomen in ETHOS. Verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI waren statistisch significant, verbeteringen vergeleken met FOR/BUD MDI en FOR/BUD TBH bereikten echter geen statistische significantie.

#### *Ernstige exacerbaties (resultierend in ziekenhuisopname of overlijden):*

In ETHOS verminderde Riltrava Aerosphere tijdens de behandeling het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties numeriek met 16% (95%-BI: -3, 31; p=0,0944) vergeleken met FOR/GLY MDI (aantal; 0,13 vs. 0,15 voorvallen per patiëntjaar) en verminderde het jaarlijkse aantal ernstige exacerbaties tijdens de behandeling significant met 20% (95%-BI: 3, 34; p=0,0221) vergeleken met FOR/BUD MDI (aantal; 0,13 vs. 0,16 voorvallen per patiëntjaar).

In beide studies werden voordelen wat betreft exacerbaties waargenomen bij patiënten met matige, ernstige en zeer ernstige COPD.

### Effecten op de longfunctie

In ETHOS en KRONOS verbeterde Riltrava Aerosphere de longfunctie (FEV<sub>1</sub>) tijdens de behandeling vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI (zie tabel 2 voor ETHOS en tabel 3 voor

KRONOS). Er was sprake van een aanhoudend effect gedurende de 24 weken durende behandelingsperiode in beide studies, en gedurende 52 weken in ETHOS.

**Tabel 2: Longfunctie-analyses – ETHOS (spirometrische substudie)**

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Verschil in behandeling 95%-BI	
				Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI
Dal FEV <sub>1</sub> (ml) over 24 weken, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (SE)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) p<0,0001	76 ml (58, 94) p<0,0001 <sup>#</sup>
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> over 24 weken; LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 <sup>#</sup>	99 ml (82, 117) p<0,0001

<sup>#</sup> p-waarde niet aangepast voor multiplicititeit in het hiërarchische testplan

LS = *least squares* (kleinste kwadraten), SE = *standard error (standaardfout)*, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal in *Intent-to-Treat*-populatie

**Tabel 3: Longfunctie-analyses – KRONOS**

	Riltrava Aerosphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Verschil in behandeling 95% BI		
					Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Dal FEV <sub>1</sub> (ml) over 24 weken, LS gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (SE)	147 (6,5)	125 (6,6)	73 (9,2)	88 (9,1)	22 ml (4, 39) p=0,0139	74 ml (52, 95) p<0,0001	59 ml (38, 80) p<0,0001 <sup>#</sup>
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-4</sub> over 24 weken; LS gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448 <sup>#</sup>	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

<sup>#</sup> p-waarde niet aangepast voor multiplicititeit in het hiërarchische testplan

LS = *least squares* (kleinste kwadraten), SE = *standard error (standaardfout)*, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal in *Intent-to-Treat*-populatie

### Symptoomverlichting

In ETHOS varieerde de gemiddelde baseline dyspneuscore van 5,8 tot 5,9 binnen de behandelgroepen. Riltrava Aerosphere verbeterde de kortademigheid significant (gemeten aan de hand van de Transition Dyspnoea Index (TDI) focale score gedurende 24 weken) vergeleken met FOR/GLY MDI (0,40 eenheden; 95%-BI: 0,24, 0,55; p<0,0001) en vergeleken met FOR/BUD MDI (0,31 eenheden; 95%-

BI: 0,15, 0,46;  $p < 0,0001$ ). De verbeteringen hielden 52 weken aan. In KRONOS varieerde de gemiddelde baseline dyspneuscore van 6,3 tot 6,5 binnen de behandelgroepen. Riltrava Aerosphere verbeterde de kortademigheid significant gedurende 24 weken vergeleken FOR/BUD TBH (0,46 eenheden; 95%-BI: 0,16, 0,77;  $p = 0,0031$ ). Verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD MDI bereikten geen statistische significantie.

#### Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In ETHOS verbeterde Riltrava Aerosphere de ziektespecifieke gezondheidsstatus (zoals beoordeeld aan de hand van de St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] totaalscore) significant gedurende 24 weken vergeleken met FOR/GLY MDI (verbetering -1,62; 95%-BI: -2,27, -0,97;  $p < 0,0001$ ) en vergeleken met FOR/BUD MDI (verbetering -1,38, 95%-BI: -2,02, -0,73;  $p < 0,0001$ ). De verbeteringen hielden 52 weken aan. In KRONOS bereikten verbeteringen vergeleken met FOR/GLY MDI en FOR/BUD TBH geen statistische significantie.

#### Gebruik van noodmedicatie

In ETHOS verminderde Riltrava Aerosphere het gebruik van noodmedicatie tijdens de behandeling significant gedurende 24 weken vergeleken met FOR/GLY MDI (verschil in behandeling -0,51 puffjes/dag; 95%-BI: -0,68, -0,34;  $p < 0,0001$ ) en FOR/BUD MDI (verschil in behandeling -0,37 puffjes/dag; 95%-BI: -0,54, -0,20;  $p < 0,0001$ ). De verminderingen hielden 52 weken aan. In KRONOS waren de verschillen vergeleken met FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI en FOR/BUD TBH niet statistisch significant.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Riltrava Aerosphere in alle subgroepen van pediatrische patiënten met COPD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na inhalatie van de combinatie formoterol, glycopyrronium en budesonide was de farmacokinetiek van elke component vergelijkbaar met de kinetiek waargenomen bij afzonderlijke toediening van elke werkzame stof.

#### *Effect van een voorzetkamer*

Het gebruik van dit geneesmiddel met de Aerochamber Plus Flow-Vu voorzetkamer bij gezonde vrijwilligers vergrootte de totale systemische blootstelling (zoals gemeten met AUC<sub>0-t</sub>) aan budesonide en glycopyrronium met respectievelijk 33% en 55%, terwijl de blootstelling aan formoterol onveranderd bleef. Bij patiënten met een goede inhalatietechniek werd de systemische blootstelling niet vergroot bij gebruik van een voorzetkamer.

#### Absorptie

##### *Budesonide*

Na toediening via inhalatie van dit geneesmiddel bij proefpersonen met COPD werd de C<sub>max</sub> voor budesonide bereikt binnen 20 tot 40 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 1 dag herhaalde dosering van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,3 keer groter dan na de eerste dosis.

##### *Glycopyrronium*

Na geïnhaleerde toediening van dit geneesmiddel bij proefpersonen met COPD werd de C<sub>max</sub> voor glycopyrronium bereikt na 6 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 3 dagen herhaalde toediening van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,8 keer groter dan na de eerste dosis.

### *Formoterol*

Na geïnhalerde toediening van dit geneesmiddel bij proefpersonen met COPD werd de  $C_{max}$  voor formoterol bereikt binnen 40 tot 60 minuten. Steady state werd bereikt na ongeveer 2 dagen herhaalde dosering van dit geneesmiddel en de mate van blootstelling is ongeveer 1,4 keer groter dan na de eerste dosis.

### Distributie

#### *Budesonide*

Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van budesonide is 1.200 l, via farmacokinetische populatieanalyse. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 90% voor budesonide.

#### *Glycopyrronium*

Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van glycopyrronium is 5.500 l, via farmacokinetische populatieanalyse. Binnen het concentratiebereik van 2-500 nmol/l varieerde de plasma-eiwitbinding van glycopyrronium van 43% tot 54%.

### *Formoterol*

Het geschatte schijnbare distributievolume bij steady-state van formoterol is 2.400 l, via farmacokinetische populatieanalyse. Binnen het concentratiebereik van 10-500 nmol/l varieerde de plasma-eiwitbinding van formoterol van 46% tot 58%.

### Biotransformatie

#### *Budesonide*

Budesonide ondergaat een uitgebreide mate (ongeveer 90%) van biotransformatie bij eerste passage door de lever naar metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijke metabolieten 6  $\beta$ -hydroxy-budesonide en 16 $\alpha$ -hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% van die van budesonide.

#### *Glycopyrronium*

Op basis van literatuur en *in vitro* hepatocytenonderzoek bij mensen speelt het metabolisme een beperkte rol bij de algehele eliminatie van glycopyrronium. CYP2D6 bleek het belangrijkste enzym te zijn bij de omzetting van glycopyrronium.

### *Formoterol*

Het primaire metabolisme van formoterol verloopt via rechtstreekse glucuronidering en via O-demethylering gevolgd door conjugatie aan inactieve metabolieten. Secundaire metabole routes omvatten deformylering en sulfaatconjugatie. CYP2D6 en CYP2C zijn geïdentificeerd als primair verantwoordelijk voor O-demethylering.

### Eliminatie

#### *Budesonide*

Budesonide wordt via metabolisme geëlimineerd vooral gekatalyseerd door het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden als zodanig uitgescheiden in urine of in geconjugeerde vorm. Er zijn slechts verwaarloosbare hoeveelheden onveranderde budesonide gedetecteerd in urine. Uit een farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat de effectieve terminale eliminatie halfwaardetijd van budesonide 5 uur is.

#### *Glycopyrronium*

Na i.v. toediening van een dosis van 0,2 mg radioactief gelabeld glycopyrronium werd 85% van de dosis teruggevonden in de urine 48 uur na dosering en werd enige radioactiviteit ook teruggevonden in gal. De effectieve terminale eliminatiehalfwaardetijd van glycopyrronium, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 15 uur.

### *Formoterol*

De excretie van formoterol werd bestudeerd bij zes gezonde proefpersonen na gelijktijdige toediening van radioactief gelabeld formoterol via de orale en de intraveneuze weg. In dat onderzoek werd 62% van de aan het geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine, terwijl 24% werd geëlimineerd via de feces. De effectieve terminale eliminatiehalfwaardetijd van formoterol, afgeleid via farmacokinetische populatieanalyse, was 10 uur.

### Speciale populaties

#### *Leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit en gewicht*

Dosisaanpassingen zijn niet noodzakelijk gebaseerd op het effect van leeftijd, geslacht of gewicht op de farmacokinetische parameters van budesonide, glycopyrronium en formoterol. Er waren geen grote verschillen in totale systemische blootstelling (AUC) tussen gezonde Japanse, Chinese en westerse proefpersonen voor alle werkzame stoffen. Er zijn niet genoeg farmacokinetische gegevens beschikbaar voor de blootstelling wat betreft andere ethniciteiten of rassen.

#### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met dit geneesmiddel bij patiënten met leverinsufficiëntie. Omdat zowel budesonide als formoterol echter primair wordt geëlimineerd via omzetting in de lever, kan een verhoogde blootstelling worden verwacht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Glycopyrronium wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door uitscheiding via de nieren, en leverinsufficiëntie zal naar verwachting dan ook geen invloed hebben op de systemische blootstelling.

#### Nierinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van budesonide, glycopyrronium en formoterol te bestuderen.

Het effect van nierinsufficiëntie op de blootstelling aan budesonide, glycopyrronium en formoterol gedurende maximaal 24 weken is onderzocht in een farmacokinetische populatieanalyse. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) varieerde van 31-192 ml/min, wat overeenkomt met een bereik van matige tot geen nierinsufficiëntie. Simulatie van de systemische blootstelling (AUC<sub>0-12</sub>) bij proefpersonen met COPD met matige nierinsufficiëntie (eGFR van 45 ml/min) duidt op een toename van ongeveer 68% voor glycopyrronium vergeleken met proefpersonen met COPD met een normale nierfunctie (eGFR van >90 ml/min). Vastgesteld werd dat de nierfunctie geen invloed heeft op de blootstelling aan budesonide of formoterol. Bij proefpersonen met COPD met zowel een laag lichaamsgewicht als matige tot ernstige nierinsufficiëntie kan de systemische blootstelling aan glycopyrronium ongeveer verdubbeld zijn.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een specifiek risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met de combinatie van budesonide, glycopyrronium en formoterol wat betreft genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In reproductieonderzoeken bij dieren is aangetoond dat glucocorticosteroïden zoals budesonide misvormingen veroorzaken (gespleten gehemelte, skeletmisvormingen). De resultaten van deze dierexperimenten zijn echter niet relevant voor mensen bij de aanbevolen doses (zie rubriek 4.6).

Budesonide vertoonde geen tumorigeene potentieel bij muizen. Bij ratten werd een verhoogde incidentie van hepatocellulaire tumoren waargenomen wat gezien wordt als een klasse-effect bij ratten door langdurige blootstelling aan corticosteroiden.

Reproductieonderzoeken met formoterol bij dieren toonden een licht verminderde fertiliteit bij mannelijke ratten bij hoge systemische blootstelling en implantatieverliezen alsmede verminderde vroege postnatale overleving en een lager geboortegewicht bij aanzienlijk hogere systemische blootstelling dan bij klinisch gebruik wordt bereikt. Een lichte toename van de incidentie van uteriene leiomyomen is waargenomen bij ratten en muizen die behandeld waren met formoterol, een effect dat wordt beschouwd als een klasse-effect na langdurige blootstelling aan hoge doses  $\beta_2$ -adrenerge agonisten bij knaagdieren.

Reproductieonderzoeken met glycopyrronium bij dieren toonden een lager foetaal gewicht bij ratten en konijnen en een matige lichaamsgewichttoename van nakomelingen bij ratten in de zoogtijd werd waargenomen bij aanzienlijk hogere systemische blootstellingen dan bij klinisch gebruik worden bereikt. Er werd geen bewijs van carcinogeniciteit gezien bij ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Norfluraan  
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine  
Calciumchloride

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
Niet aan temperaturen hoger dan 50°C blootstellen. Het spuitbusje niet doorboren. Bewaren op een droge plaats.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Riltrava Aerosphere is een dosisaerosol met afgemeten dosis (*pressurized metered-dose inhaler, pMDI*) bestaande uit een gecoat aluminium spuitbusje, een gele plastic houder en een wit mondstuk met daaraan bevestigd een grijze plastic beschermkap en een dosisindicator. Elke inhalator is afzonderlijk verpakt in een folielaminaatzakje dat een sachet met droogmiddel bevat en verpakt is in een doos.

Verpakkingsgrootte van 1 spuitbusje met 120 inhalatiedoses.  
Multiverpakkingen van 360 (3 spuitbusjes van 120) inhalatiedoses.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.



## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Het spuitbusje mag niet worden opengebroken, doorboord of verbrand, zelfs niet als het leeg lijkt te zijn.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1604/001 120 inhalatiedoses  
EU/1/21/1604/002 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 januari 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION  
224 avenue de la Dordogne  
59640 DUNKERQUE  
Frankrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS – ENKELE INHALATOR**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgram aerosol, suspensie  
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke afzonderlijke dosis bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Aerosol, suspensie.  
120 inhalatiedoses (1 inhalator)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Inhalatie  
Hier openen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.  
Het spuitbusje niet doorboren.  
Bewaren op een droge plaats.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1604/001 120 inhalatiedoses

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

riltrava aerosphere

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENDOOS VOOR MULTIVERPAKKING MET BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgram aerosol, suspensie  
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke afzonderlijke dosis bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Aerosol, suspensie.

Multiverpakking: 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Inhalatie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.



Het spuitbusje niet doorboren.  
Bewaren op een droge plaats.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1604/002 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

riltrava aerosphere

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgram aerosol, suspensie  
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke afzonderlijke dosis bevat 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Aerosol, suspensie.

120 inhalatiedoses (1 inhalator). Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Inhalatie  
Hier openen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Niet blootstellen aan temperaturen hoger dan 50°C.  
Het spuitbusje niet doorboren.  
Bewaren op een droge plaats.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1604/002 360 inhalatiedoses (3 verpakkingen van 120)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

riltrava aerosphere

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**FOLIEZAKJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgram aerosol, suspensie  
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Te gebruiken binnen 3 maanden na opening van het zakje

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Inhalatie  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Goed schudden voor gebruik.  
Het zakje met droogmiddel niet innemen.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INHALATOR-ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg aerosol  
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide  
Inhalatie.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

**4. PARTIJNUMMER**

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

120 inhalatiedoses

**6. OVERIGE**

AstraZeneca

Geopend op:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SPUITBUS-ETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg aerosol  
formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide  
Inhalatie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

120 inhalatiedoses

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Riltrava Aerosphere 5 microgram/7,2 microgram/160 microgram, aerosol, suspensie formoterolfumaraatdihydraat/glycopyrronium/budesonide**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Riltrava Aerosphere en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie  
Gebruiksaanwijzing

#### **1. Wat is Riltrava Aerosphere en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Riltrava Aerosphere bevat drie werkzame stoffen: formoterolfumaraatdihydraat, glycopyrronium en budesonide.

- Formoterolfumaraatdihydraat en glycopyrronium behoren tot een groep geneesmiddelen die 'luchtwegverwijders' heten. Zij werken op verschillende manieren om het samentrekken van de spieren rond de luchtwegen te voorkomen waardoor lucht gemakkelijker de longen in en uit kan.
- Budesonide behoort tot een groep geneesmiddelen die 'corticosteroiden' wordt genoemd. Deze werken door de ontsteking in uw longen te verminderen.

Riltrava Aerosphere is een inhalator gebruikt voor volwassenen met een longziekte die chronische obstructieve longziekte (COPD) heet, een langdurige ziekte van de luchtwegen in de longen.

Riltrava Aerosphere wordt gebruikt om ademen gemakkelijker te maken en om klachten van COPD, zoals kortademigheid, piepende ademhaling en hoesten, te verlichten. Riltrava Aerosphere kan ook longaanvallen (exacerbaties) van COPD voorkomen.

Riltrava Aerosphere levert de werkzame stoffen af in de longen terwijl u inademt. Als u dit medicijn regelmatig tweemaal daags gebruikt, zal het helpen de effecten van COPD op uw dagelijkse leven te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**



Riltrava Aerosphere wordt gebruikt als langdurige onderhoudsbehandeling bij COPD. **Gebruik het niet om een plotselinge aanval van kortademigheid of piepende ademhaling te behandelen.**

### **Acute ademhalingsproblemen**

Als u last krijgt van benauwdheid, hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid meteen na het gebruik van Riltrava Aerosphere, **stop dan het gebruik en vertel het meteen aan uw arts** (zie 'Ernstige bijwerkingen' bovenaan rubriek 4 voor meer informatie).

Als uw kortademigheid, benauwdheid, piepende ademhaling of hoesten erger wordt tijdens het gebruik van Riltrava Aerosphere, moet u Riltrava Aerosphere blijven gebruiken maar zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts, omdat u mogelijk aanvullende behandeling nodig heeft.

### **Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als:**

- u hoge bloeddruk of hartproblemen heeft
- u diabetes heeft
- u een longinfectie heeft
- u problemen heeft met uw schildklier
- u een laag kaliumgehalte in uw bloed heeft
- u prostaatproblemen heeft of problemen met plassen
- u een oogprobleem heeft dat 'kamerhoek glaucoom' heet
- u lever- of nierproblemen heeft.

Vertel het uw arts als u denkt dat een van deze situaties op u van toepassing is.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Riltrava Aerosphere is niet onderzocht bij kinderen en jongeren. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Riltrava Aerosphere nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder voorschrift en kruidenmiddelen. Dit is omdat Riltrava Aerosphere invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Ook kunnen sommige geneesmiddelen invloed hebben op de manier waarop Riltrava Aerosphere werkt of de kans vergroten dat u bijwerkingen krijgt.

Gebruikt u naast Riltrava Aerosphere een, of meerdere, van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts of apotheker:

- geneesmiddelen genaamd bètablokkers die kunnen worden gebruikt om hoge bloeddruk of hartproblemen te behandelen (zoals atenolol of propranolol) of om glaucoom te behandelen (zoals timolol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om schimmelinfecties te behandelen (zoals ketoconazol of itraconazol);
- geneesmiddelen die gebruikt worden om hiv-infecties te behandelen (zoals ritonavir of cobicistat);
- geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verlagen zoals:
  - corticosteroïden die u via de mond inneemt (zoals prednisolon);
  - diuretica – medicijnen die de aanmaak van urine vergroten (zoals furosemide of hydrochloorthiazide) die gebruikt kunnen worden om hoge bloeddruk te behandelen;
  - sommige geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van ademhalingsaandoeningen die methylxanthines worden genoemd (zoals theofylline);
- alle geneesmiddelen die op dezelfde manier werken als Riltrava Aerosphere zoals tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium of salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol of indacaterol. Gebruik Riltrava Aerosphere niet als u deze geneesmiddelen al gebruikt;
- geneesmiddelen die gebruikt worden om hartritme problemen te behandelen zoals amiodaron;
- geneesmiddelen die bepaalde elektrische activiteit van het hart kunnen veranderen (het QT-interval genoemd), zoals geneesmiddelen voor:

- depressie (zoals monoamineoxidaseremmers of tricyclische antidepressiva);
- bacteriële infecties (zoals erytromycine, claritromycine of telitromycine);
- allergische reacties (antihistaminica).

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is of als u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Riltrava Aerosphere gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Riltrava Aerosphere niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u vertelt dat dit kan.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft, tenzij uw arts u vertelt dat dit kan.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen. Duizeligheid is echter een bijwerking die soms voorkomt waar rekening mee gehouden dient te worden als u een voertuig bestuurt of machines bedient.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel gebruikt u?**

De aanbevolen dosering is twee puffjes tweemaal daags; twee puffjes in de ochtend en twee puffjes in de avond.

Het is belangrijk om Riltrava Aerosphere elke dag te gebruiken, zelfs als u op dat moment geen verschijnselen van COPD heeft.

**Vergeet niet:** spoel uw mond met water na elk gebruik van Riltrava Aerosphere om eventuele resterende medicatie in de mond te verwijderen. Spuug dit water uit; slik het niet door.

### **Hoe gebruikt u dit middel?**

Riltrava Aerosphere is voor inhalatie.

Lees de gebruiksaanwijzing onderaan deze bijsluiter. Als u niet zeker weet hoe u Riltrava Aerosphere moet gebruiken, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

### **Gebruik van Riltrava Aerosphere met een voorzetkamer**

U kunt het moeilijk vinden om in te ademen en tegelijk de inhalator in te drukken. Wanneer dit het geval is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker. Het kan helpen om een 'voorzetkamer' te gebruiken bij uw inhalator.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer Riltrava Aerosphere heeft gebruikt dan zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker. Mogelijk heeft u medische hulp nodig. Het kan zijn dat uw hart sneller klopt dan normaal, dat u zich wankel voelt, dat u dingen niet goed ziet, dat u een droge mond of hoofdpijn heeft of zich misselijk voelt.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de dosis alsnog zodra u eraan denkt.

Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over. Neem niet meer dan tweemaal daags twee pufjes op dezelfde dag.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Dit geneesmiddel is bestemd voor langdurig gebruik. Gebruik dit geneesmiddel zo lang als uw arts het u voorschrijft. Het heeft alleen effect zolang u het gebruikt.

Stop niet tenzij uw arts u vertelt dat u dat moet doen, ook niet als u zich beter voelt, want uw verschijnselen kunnen verergeren. Als u met de behandeling wilt stoppen, moet u dit eerst met uw arts bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden bij dit geneesmiddel:

### **Ernstige bijwerkingen**

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

#### **Acute ademhalingsproblemen:**

- als u ademhalingsproblemen krijgt direct na het gebruik van Riltrava Aerosphere, zoals benauwdheid, hoesten, piepende ademhaling of kortademigheid, **stop dan met dit geneesmiddel en vertel het meteen aan uw arts.**

#### **Allergische reacties:**

- zwelling van uw gezicht, met name rond uw mond (zwelling van uw tong of keel kan het moeilijk maken om te slikken)
- huiduitslag of netelroos (galbulten) in combinatie met ademhalingsproblemen
- plotseling een gevoel van flauwte hebben

Deze verschijnselen kunnen tekenen zijn van een allergische reactie die ernstig kan worden. Stop met het gebruik van dit geneesmiddel en roep onmiddellijk medische hulp in als u de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt.

### **Andere bijwerkingen**

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- spruw in de mond (een schimmelinfectie). Spoel uw mond met water direct nadat u Riltrava Aerosphere heeft gebruikt om dit te helpen voorkomen
- angstig gevoel
- moeite met slapen
- misselijkheid
- hoofdpijn
- hoesten of een hese stem
- spierkrampen
- uw hart voelen kloppen (hartkloppingen)
- hoge bloedsuikerniveaus (zoals aangetoond in onderzoeken)
- vaak plassen en pijn tijdens het plassen (kunnen tekenen zijn van een urineweginfectie)
- longontsteking (infectie van de long)

Vertel het uw arts als u een van de volgende verschijnselen ervaart terwijl u Riltrava Aerosphere gebruikt. Het kunnen tekenen zijn van een longinfectie:

- koorts of koude rillingen
- toename van slijmproductie, veranderingen van de kleur van het slijm
- meer hoesten of toename van ademhalingsproblemen

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- schudden, beven of duizelig gevoel
- droge mond of lichte irritatie in de keel
- blauwe plekken
- rusteloos, nerveus of geagiteerd gevoel
- depressie
- snelle hartslag of onregelmatige hartslag
- pijn op de borst of benauwdheid (angina pectoris)

**Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- gedragsverandering
- een effect op de bijnier

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- dingen niet goed zien
- vertroebeling van de ooglenzen (tekenen van cataract)
- verhoogde druk in het oog (glaucoom)
- zwelling van uw gezicht, met name rond uw mond (zwelling van uw tong of keel kan het moeilijk maken om te slikken)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het zakje en het spuitbusje na 'EXP'. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening van het zakje moet de inhalator binnen 3 maanden gebruikt worden.

Bewaar de inhalator in het verzegelde zakje – verwijder de inhalator enkel vlak voor gebruik uit het verzegelde zakje. Schrijf de datum waarop het zakje is geopend op het etiket van de inhalator in de daarvoor bestemde ruimte.

Bewaren beneden 30°C. Op een droge plek bewaren.

Voor de beste resultaten dient de inhalator voor gebruik op kamertemperatuur te zijn.

Het spuitbusje niet breken, doorprikken of verbranden, zelfs als het leeg lijkt te zijn. Niet gebruiken of bewaren in de buurt van hitte of open vuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn formoterolfumaraatdihydraat, glycopyrronium en budesonide.

Elke afzonderlijke inhalatie biedt een afgeleverde dosis (de dosis die het mondstuk verlaat) van 5 microgram formoterolfumaraatdihydraat, 9 microgram glycopyrroniumbromide overeenkomend met 7,2 microgram glycopyrronium, en 160 microgram budesonide.

De andere stoffen in dit middel zijn norfluraan, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine en calciumchloride.

### Hoe ziet Riltrava Aerosphere eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Riltrava Aerosphere is een suspensie in een spuitbusje.

Riltrava Aerosphere wordt geleverd als een spuitbusje met een dosisindicator, voorzien van een gele plastic houder en een wit mondstuk. Het mondstuk is afgedekt met een grijze verwijderbare beschermkap.

Riltrava Aerosphere wordt geleverd in een foliezakje met een zakje droogmiddel en zit verpakt in een doos.

Elke inhalator bevat 120 pufjes. Daarnaast zijn er multiverpakkingen met 3 spuitbusjes met elk 120 pufjes.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

#### Fabrikant

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
Dunkerque  
59640  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### 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.  
+356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**Lees dit voordat u uw inhalator gebruikt**

## **GEBRUIKSAANWIJZING**

### **RILTRAVA AEROSPHERE**

(formoterolfumaraatdihydraat, glycopyrronium en budesonide)

Aerosol, suspensie

Voor inhalatie via de mond

**Lees deze instructies a.u.b. zorgvuldig.**

Uw Riltrava Aerosphere (“inhalator” genoemd in deze bijsluiter) kan anders zijn dan de inhalatoren die u eerder heeft gebruikt.

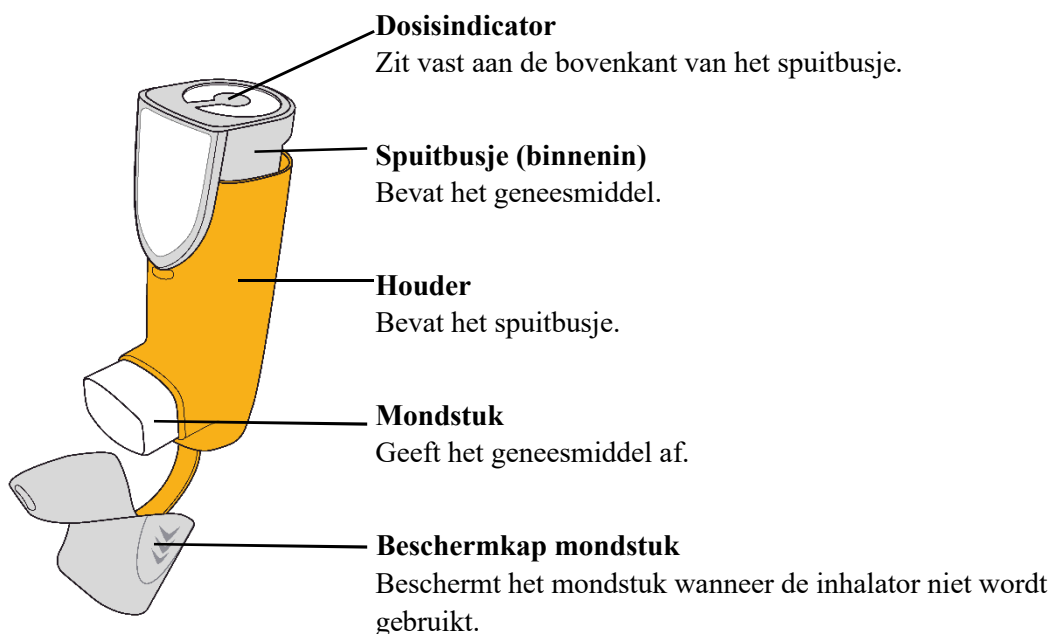
### **Belangrijke informatie**

- **Enkel voor inhalatie via de mond**
- **Maak uw inhalator klaar voordat u deze voor de eerste keer gebruikt**
- **Spoel uw gele houder wekelijks**
- **Neem 's morgens 2 puffjes van het geneesmiddel en 's avonds 2 puffjes van het geneesmiddel**

### **Uw inhalator bewaren**

- Bewaren beneden 30°C. Op een droge plek bewaren
- **Bewaar uw inhalator niet in een vochtige ruimte, zoals een badkamer**
- Houd uw inhalator en alle geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen

### **Onderdelen van uw inhalator**



## De dosisindicator aflezen

① De dosisindicator zal aftellen elke keer dat u een pufje van het geneesmiddel spuit.

### Pijl

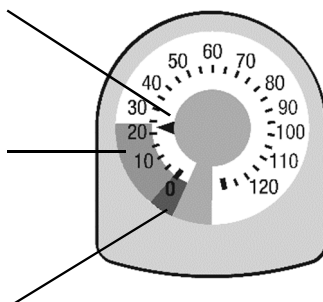
Wijst naar het aantal overblijvende pufjes

### Gele gebied

Bestel een nieuwe inhalator zodra de pijl in het gele gebied komt

### Rode gebied

Gooi uw inhalator weg wanneer de pijl op '0' staat in het rode gebied



① Probeer geen pufje te nemen als de pijl op '0' staat, omdat u dan geen volledige dosis zult krijgen.

## Een nieuwe inhalator bestellen

- Bestel een nieuwe inhalator wanneer de pijl op de dosisindicator in het gele gebied staat.

## Uw inhalator weggooien

Gooi uw inhalator weg volgens de lokale richtlijnen wanneer:

- de dosisindicator '0' aangeeft
- of
- **3 maanden** nadat uw inhalator uit het foliezakje is gehaald

**Gebruik de houder niet opnieuw of gebruik deze niet met geneesmiddelen spuitbusjes van andere inhalatoren.**

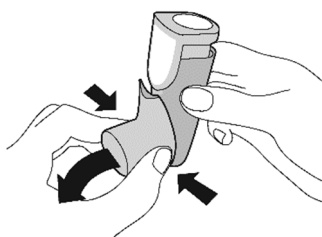
**Prik het spuitbusje niet door en gooi het niet in een vuur of verbrandingsoven.**

## **VOOR HET EERSTE GEBRUIK – Maak uw inhalator 4 keer klaar voor het eerste gebruik**

- Voordat u uw inhalator voor de eerste keer gebruikt, moet u deze klaarmaken zodat u de juiste hoeveelheid van het geneesmiddel krijgt wanneer u hem gebruikt.

### Klaarmaken 1

Haal het beschermkapje van het mondstuk.

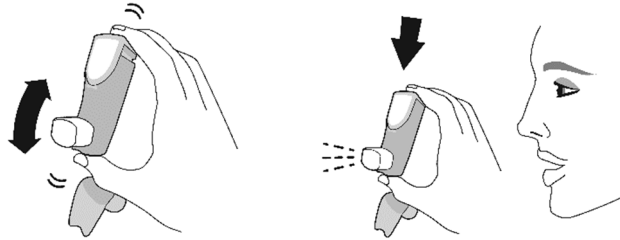




## Klaarmaken 2

Schud de inhalator goed en spuit **1 testpufje** weg in de lucht, van uw gezicht af. Herhaal dit voor in totaal **4 testpufjes**, waarbij u voorafgaand aan elk testpufje goed schudt.

In totaal **4x**  
schudden en wegsputen



ⓘ Er zijn extra pufjes aanwezig voor het klaarmaken. **Sla het klaarmaken niet over.**

### ⓘ **Maak uw inhalator opnieuw klaar:**

- nadat u de houder heeft gespoeld
- als hij is gevallen
- als hij meer dan 7 dagen niet is gebruikt

Om uw inhalator opnieuw klaar te maken, spuit u **2 testpufjes** weg, waarbij u voorafgaand aan elk testpufje goed schudt.

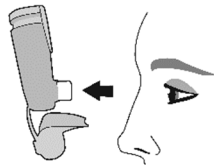
In totaal **2x**  
schudden en wegsputen

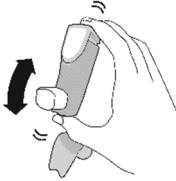
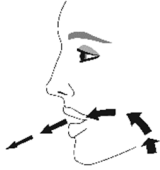



## **DAGELIJKS GEBRUIK, 's morgens en 's avonds – Inhaleer uw geneesmiddel**


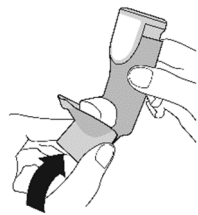
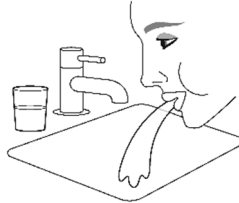
- **Dagelijkse dosis: 2 pufjes 's morgens en 2 pufjes 's avonds.**
- Spoel uw mond met water na de 2 pufjes om een schimmelinfectie te voorkomen.

### Stap 1

Haal het beschermkapje van het mondstuk. **Kijk of er geen vreemde voorwerpen in het mondstuk zitten en verwijder deze voorwerpen voor gebruik.**

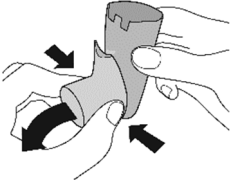


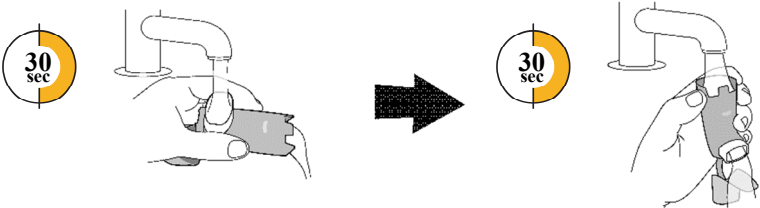

Stap 2				
<p>Schud de inhalator goed voorafgaand aan elk pufje.</p> 	<p>Adem volledig uit.</p> 	<p>Plaats het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen rond het mondstuk. Kantel uw hoofd naar achteren en houd uw tong onder het mondstuk.</p> 	<p>Begin langzaam en diep in te ademen terwijl u <b>1 pufje</b> spuit. Blijf inademen tot u niet meer kunt.</p> 	<p>Houd uw adem in zolang u kunt, tot <b>10 seconden</b>.</p> 


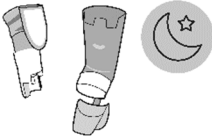
Stap 3	Stap 4	Stap 5
<p><b>Herhaal stap 2 voor een tweede pufje</b></p> 	<p>Plaats het beschermkapje terug op het mondstuk.</p> 	<p>Spoel uw mond met water. Spuug het water uit. <b>Slik het niet door.</b></p> 

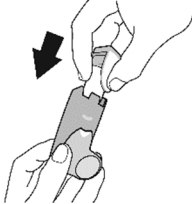
### **WEKELIJKS SCHOONMAKEN – Spoel uw houder eenmaal per week**

- Spoel de gele houder wekelijks zodat het geneesmiddel zich niet ophoopt en het spuiten via het mondstuk niet blokkeert.
- Zorg ervoor dat het spuitbusje niet nat wordt.
- Maak de inhalator opnieuw klaar na het spoelen.

Spoelen 1	Spoelen 2
<p>Haal het spuitbusje uit de houder en leg het opzij. <b>Zorg ervoor dat het spuitbusje niet nat wordt.</b></p> 	<p>Haal het beschermkapje van het mondstuk.</p> 

Spoelen 3	Spoelen 4
<p>Laat gedurende 30 seconden warm water door het mondstuk stromen en daarna 30 seconden door de bovenkant van de houder. <b>Spoel in totaal 60 seconden.</b></p> 	<p><b>Schud zoveel mogelijk water af.</b></p>  <p><b>Niet drogen met een handdoek of zakdoekje.</b></p>

Spoelen 5	Spoelen 6
<p>Kijk in de houder en het mondstuk om te zien of er ophoping van het geneesmiddel is. Als er sprake is van ophoping, herhaal dan stappen Spoelen 3 tot en met 5.</p> 	<p>Laat aan de lucht drogen, bij voorkeur 's nachts. <b>Plaats</b> het spuitbusje <b>niet</b> terug in de houder als deze nog nat is.</p> 

Spoelen 7	Spoelen 8
<p>Als de houder droog is, <b>plaats dan eerst het beschermkapje terug op het mondstuk</b> en duw het spuitbusje vervolgens voorzichtig naar beneden in de houder.</p> 	<p>Maak de inhalator opnieuw klaar door <b>2 testpufjes</b> weg te spuiten, waarbij u voorafgaand aan elk testpufje goed schudt.</p> <p><b>In totaal 2x schudden en wegspuiten</b></p>