

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramov/7,2 mikrogramov/160 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna dávka (podaná dávka z dávkovača) obsahuje 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, 9 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 7,2 mikrogramom glykopyrónia a 160 mikrogramov budezonidu.

To zodpovedá odmeranej dávke 5,3 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, 9,6 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 7,7 mikrogramom glykopyrónia a 170 mikrogramov budezonidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Biela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Riltrava Aerosphere je indikovaná na udržiavaciu liečbu dospelým pacientom so stredne závažnou až závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCBP), ktorí nie sú dostatočne liečení kombináciou inhalačného kortikosteroidu a dlhodobo pôsobiaceho beta₂-agonistu alebo kombináciou dlhodobo pôsobiaceho beta₂-agonistu a dlhodobo pôsobiaceho muskarínového antagonistu (účinky na kontrolu príznakov a prevenciu exacerbácií, pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná a maximálna dávka je dve inhalácie dvakrát denne (dve inhalácie ráno a dve inhalácie večer).

V prípade vynechania dávky je potrebné podať dávku čo najskôr a nasledujúca dávka sa má podať vo zvyčajnom čase. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Tento liek sa môže používať v odporúčanej dávke u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. V odporúčanej dávke sa môže používať aj u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcim dialýzu iba v prípade, že očakávaný prínos preváži možné riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Tento liek sa môže používať v odporúčanej dávke u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene. V odporúčanej dávke sa môže používať aj u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene iba v prípade, že očakávaný prínos preváži možné riziko (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie tohto lieku sa netýka detí a dospelých (vo veku do 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Návod na použitie

Na zabezpečenie správneho podania lieku je potrebné, aby lekár alebo iný zdravotnícky pracovník ukázal pacientovi, ako správne používať inhalátor a tiež aby pravidelne kontroloval správnosť inhalačnej techniky pacienta. Je potrebné pacienta poučiť, aby si pozorne prečítal písomnú informáciu pre používateľa a aby postupoval podľa návodu na použitie v písomnej informácii.

Poznámka: Je dôležité poučiť pacienta:

- aby nepoužíval inhalátor, ak sa vysúšadlo, ktoré je vo vnútri fóliového vrecka, vysypalo z vrečka. Pre optimálne výsledky sa má inhalátor pred použitím uchovávať pri izbovej teplote.
- aby inhalátor pripravil na použitie pretrepaním a štyrmi vstreknutiami do vzduchu pred prvým použitím, alebo dvoma vstreknutiami, ak sa inhalátor nepoužíval dlhšie ako sedem dní, taktiež po týždennom čistení alebo ak spadol.
- aby si po inhalácii dávky vypláchol ústa vodou, aby sa minimalizovalo riziko vzniku kandidózy orofaryngu. Vodu nemá prehĺtať.

Pri stlačení dávkovača inhalátora Riltrava Aerosphere sa z tlakového obalu uvoľní objem suspenzie. Keď pacient pri súčasnom stlačení dávkovača vdychuje cez náustok inhalátora, liečivo sa spolu s vdychovaným vzduchom dostáva do dýchacích ciest.

Pacienti, pre ktorých je ťažké skoordinať podanie dávky s inhaláciou, môžu používať Riltravu Aerosphere s inhalačným nastavcom na zabezpečenie správneho podania lieku. Riltrava Aerosphere sa môže používať s inhalačnými nastavcami vrátane Aerochamber Plus Flow-Vu (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek nie je určený na akútne použitie

Tento liek nie je indikovaný na liečbu akútnych epizód bronchospazmu, t.j. ako záchranná liečba.

Paradoxný bronchospazmus

Podanie formoterolu/glykopyrónia/budezonidu môže vyvolať paradoxný bronchospazmus so sipotom a dýchavičnosťou okamžite po podaní dávky, ktorý môže byť život ohrozujúci. Ak sa vyskytne paradoxný bronchospazmus, liečba týmto liekom sa má okamžite ukončiť. Je potrebné vyšetriť pacienta a podľa potreby začať alternatívnu liečbu.

Zhoršenie ochorenia

Odporúča sa, aby sa liečba týmto liekom neukončila náhle. Ak sa pacientom zdá, že liečba nie je účinná, majú pokračovať v liečbe, ale je potrebné vyhľadať lekársku starostlivosť. Častejšie používanie úľavových bronchodilatancií naznačuje zhoršenie primárneho ochorenia a nutnosť prehodnotenia liečby. Náhle a progresívne zhoršenie príznakov CHOCHP je potenciálne život ohrozujúce a pacient má podstúpiť okamžité lekárske vyšetrenie.

Kardiovaskulárne účinky

Po podaní antagonistov muskarínových receptorov a sympatomimetík, vrátane glykopyrónia a formoterolu, sa môžu pozorovať kardiovaskulárne účinky, ako sú srdcové arytmie, napr. atriálna fibrilácia a tachykardia. Tento liek sa má používať s opatnosťou u pacientov s klinicky významným, nekontrolovaným a závažným kardiovaskulárnym ochorením, ako je nestabilná ischemická choroba srdca, akútny infarkt myokardu, kardiomyopatia, srdcové arytmie a závažné srdcové zlyhávanie.

Opatnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov so známym alebo suspektným predĺžením intervalu QTc (QTc > 450 milisekúnd pre mužov alebo > 470 milisekúnd pre ženy), kongenitálnym alebo indukovaným liekmi.

Systémové kortikosteroidové účinky

Pri inhalačných kortikosteroidoch, najmä pri dlhodobom podávaní vysokých dávok, sa môžu objaviť systémové účinky. Výskyt týchto účinkov je oveľa menej pravdepodobný pri inhalačnej liečbe ako pri perorálnych kortikosteroidoch. Možné systémové účinky zahŕňajú Cushingov syndróm, cushingoidné prejavy, adrenálnu supresiu, zníženie hustoty kostných minerálov, kataraktu a glaukóm. Možné účinky na hustotu kostí sa majú zväziť predovšetkým u pacientov dlhodobo používajúcich vysoké dávky, u ktorých sú súčasne prítomné rizikové faktory pre osteoporózu.

Poruchy videnia

Pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov môžu byť hlásené poruchy videnia. Ak sa u pacienta objavia príznaky, ako rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, je potrebné pacienta odporučiť k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť katarakta, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je centrálna serózna chorioretinopatia (central serous chorioretinopathy, CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

Prechod z perorálnej liečby

Osobitná starostlivosť je potrebná u pacientov, ktorí prechádzajú na liečbu z perorálnych kortikosteroidov, pretože riziko poruchy funkcie nadobličiek môže u nich pretrvávajúť dlhšiu dobu. Tomuto riziku môžu byť vystavení aj pacienti, ktorí vyžadovali liečbu vysokými dávkami kortikosteroidov alebo dlhodobú liečbu najvyššou odporúčanou dávkou inhalačných kortikosteroidov. U týchto pacientov sa môžu objaviť prejavy a príznaky insuficiencie nadobličiek pri vystavení závažnému stresu. Počas obdobia stresu alebo elektívneho chirurgického zákroku sa má zväziť dodatočná liečba systémovými kortikosteroidmi.

Pneumónia u pacientov s CHOCHP

U pacientov s CHOCHP liečených inhalačnými kortikosteroidmi sa pozorovalo zvýšenie výskytu pneumónie, vrátane pneumónie vyžadujúcej hospitalizáciu. Existuje niekoľko dôkazov o zvýšenom riziku pneumónie so zvyšujúcou sa dávkou steroidu, ale nepreukázalo sa to presvedčivo naprieč všetkými štúdiami.

Neexistuje žiadny presvedčivý klinický dôkaz o rozdieloch v rozsahu rizika pneumónie v rámci skupiny inhalačných kortikosteroidov.

Pri pacientoch s CHOCHP majú byť lekári ostražití kvôli možnému vzniku pneumónie, pretože klinické prejavy takýchto infekcií sa prekrývajú s príznakmi exacerbácií CHOCHP.

Rizikové faktory vzniku pneumónie u pacientov s CHOCHP zahŕňajú fajčenie v súčasnosti, vyšší vek, nízky index telesnej hmotnosti (BMI) a závažnú CHOCHP.

Hypokaliémia

Liečba β_2 -agonistami môže mať za následok potenciálne závažnú hypokaliémiu. To môže vyvolať nežiaduce kardiovaskulárne účinky. Pri závažnej CHOCHP sa vyžaduje osobitná opatrnosť, pretože tento účinok môže byť zosilnený hypoxiou. Hypokaliémiu môže zvýšiť aj súbežná liečba inými liekmi, ktoré môžu indukovať hypokaliémiu, ako sú deriváty xantínu, steroidy a diuretiká (pozri časť 4.5).

Hyperglykémia

Inhalácia vysokých dávok β_2 -adrenergických agonistov môže vyvolať zvýšenie glukózy v plazme. Preto je potrebné počas liečby sledovať hladinu glukózy v krvi podľa zavedených odporúčaní pre pacientov s cukrovkou.

Súbežné ochorenia

Tento liek sa má používať opatrne u pacientov s tyreotoxikózou.

Anticholinergický účinok

Vzhľadom na anticholinergický účinok sa má tento liek používať s opatrnosťou u pacientov so symptomatickou hyperpláziou prostaty, retenciou moču alebo glaukómom s uzavretým uhlom. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch akútneho glaukómu s uzavretým uhlom a majú byť informovaní o tom, aby prestali používať tento liek a okamžite kontaktovali svojho lekára, ak sa niektorý z týchto prejavov alebo príznakov objaví.

Súbežné podávanie tohto lieku s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Keďže sa glykopyrónium vylučuje predovšetkým obličkami, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), vrátane pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcim dialýzu, sa má tento liek používať iba v prípade, že očakávaný prínos preváži možné riziko (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má tento liek používať iba v prípade, že očakávaný prínos preváži možné riziko (pozri časť 5.2). U týchto pacientov je potrebné sledovať možný výskyt nežiaducich reakcií.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Klinické liekové interakčné štúdie s týmto liekom sa neuskutočnili, avšak na základe *in vitro* štúdií je pravdepodobnosť metabolických interakcií považovaná za nízku (pozri časť 5.2).

Formoterol v terapeuticky významných koncentráciách neinhibuje enzýmy CYP450 (pozri časť 5.2). Budezonid a glykopyrónium v terapeuticky významných koncentráciách neinhibujú ani neindukujú enzýmy CYP450.

Metabolizmus budezonidu je primárne sprostredkovaný CYP3A4 (pozri časť 5.2). Očakáva sa, že súbežná liečba so silnými inhibítormi CYP3A, napr. itrakonazolom, ketokonazolom, inhibítormi HIV proteázy a liekmi obsahujúcimi kobicistát, zvyšuje riziko systémových nežiaducich účinkov a je potrebné sa im vyhnúť, pokiaľ prínos neprevažuje nad zvýšeným rizikom systémových nežiaducich účinkov kortikosteroidov, v takom prípade je potrebné pacientov sledovať kvôli systémovým nežiaducim účinkom kortikosteroidov. Pre krátkodobú liečbu (1-2 týždne) to má obmedzený klinický význam.

Obmedzené údaje o tejto interakcii pri vysokých dávkach inhalačného budezonidu naznačujú, že môže dôjsť k výraznému zvýšeniu plazmatických hladín (v priemere štvornásobnému), ak sa itrakonazol, 200 mg jedenkrát denne, podáva súbežne s inhalačným budezonidom (jednorazová dávka 1 000 mikrogramov).

Keďže sa glykopyrónium eliminuje hlavne renálnou cestou, liekové interakcie sa môžu potenciálne vyskytnúť s liekmi, ktoré ovplyvňujú mechanizmy renálnej exkrécie. Glykopyrónium je *in vitro* substrátom pre renálne transportéry OCT2 a MATE1/2K. Účinok cimetidínu, modelového inhibítora OCT2 a MATE1, na správanie glykopyrónia po inhalácii preukázal obmedzený nárast jeho celkovej systémovej expozície (AUC_{0-t}) o 22 % a mierny pokles renálneho klírensu o 23 % pri súbežnom podávaní cimetidínu.

Farmakodynamické interakcie

Iné antimuskariniká a sympatomimetiká

Súbežné podávanie tohto lieku s inými liekmi obsahujúcimi anticholinergiká a/alebo dlhodobé pôsobiace β_2 -adrenergické agonisty sa neskúmalo a neodporúča sa, pretože môže zosilňovať známe nežiaduce reakcie inhalačných muskarínových antagonistov alebo β_2 -adrenergických agonistov (pozri časť 4.4 a časť 4.9).

Súbežné používanie iných beta-adrenergických liekov môže mať potenciálne aditívne účinky; preto je potrebná opatrnosť, ak sa súbežne s formoterolom predpisujú iné beta-adrenergické lieky.

Liekmi indukovaná hypokaliémia

Možná počiatočná hypokaliémia môže byť zosilnená súbežnými liekmi, vrátane derivátov xantínu, steroidov a diuretik nešetriacich draslík (pozri časť 4.4). Hypokaliémia môže zvýšiť sklon k arytmiám u pacientov liečených srdcovými glykozidmi.

β -adrenergické blokátory

β -adrenergické blokátory (vrátane očných kvapiek) môžu oslabiť alebo inhibovať účinok formoterolu. Súbežnému používaniu β -adrenergických blokátorov sa treba vyhýbať, pokiaľ očakávaný prínos nepreváži možné riziko. Ak sa vyžaduje podávanie β -adrenergických blokátorov, uprednostňujú sa kardioselektívne β -adrenergické blokátory.

Iné farmakodynamické interakcie

Súbežná liečba chinidínom, dizopyramidom, prokaínamidom, antihistaminikami, inhibítormi monoaminoxidázy, tricyklickými antidepresívami a fenotiazínmi môže predĺžiť interval QT a zvýšiť riziko ventrikulárnych arytmií. Okrem toho L-dopa, L-tyroxín, oxytocín a alkohol môžu zhoršiť srdcovú toleranciu voči beta₂-sympatomimetikám.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy, vrátane liekov s podobnými vlastnosťami, ako je furazolidón a prokarbazín, môže vyvolať hypertenzné reakcie.

U pacientov, ktorí súbežne dostávajú anestéziu halogénovanými uhl'ovodíkmi, existuje zvýšené riziko arytmií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití budezonidu, glykopyrónia a formoterolu u gravidných žien.

Údaje o použití inhalačného budezonidu u viac ako 2 500 gravidných žien nenaznačujú žiadne zvýšené riziko teratogenity spojené s budezonidom. Štúdie s jednorazovou dávkou u ľudí preukázali, že veľmi malé množstvá glykopyrónia prechádzajú placentárnou bariérou.

Nie sú žiadne skúsenosti alebo nie sú známe problémy týkajúce sa bezpečnosti s použitím hnacieho plynu norfluránu (HFA134a) počas gravidity alebo laktácie. Štúdie vplyvu HFA134a na reprodukčnú funkciu a embryofetálny vývin u zvierat však neodhalili žiadne klinicky významné nepriaznivé účinky.

Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné toxikologické štúdie na zvieratách s týmto liekom. Preukázalo sa, že budezonid indukuje embryonálno-fetálnu toxicitu u potkanov a králikov, čo je skupinový účinok glukokortikoidov. Pri veľmi vysokých dávkach/hladinách systémovej expozície, formoterol spôsoboval implantačné straty rovnako ako aj zníženia pôrodnej hmotnosti a skorého postnatálneho prežívania, zatiaľ čo glykopyrónium nemalo žiadne významné účinky na reprodukciu (pozri časť 5.3).

Podávanie tohto lieku gravidným ženám sa má zväžiť len v prípade, že očakávaný prínos pre matku prevýši možné riziko pre plod.

Dojčenie

Klinická farmakologická štúdia preukázala, že inhalačný budezonid sa vylučuje do materského mlieka. Budezonid sa však nezistil vo vzorkách krvi dojčených novorodencov. Na základe farmakokinetických parametrov sa odhaduje, že plazmatická koncentrácia u detí bude menšia ako 0,17 % plazmatickej koncentrácie matky. V dôsledku toho sa neočakávajú žiadne účinky budezonidu na dojčené deti, ktorých matky užívajú terapeutické dávky tohto lieku. Nie je známe, či sa glykopyrónium alebo formoterol vylučujú do materského mlieka. Hlásil sa prechod glykopyrónia a formoterolu do materského mlieka u potkanov.

Podávanie tohto lieku ženám, ktoré dojčia, sa má zväžiť len v prípade, že očakávaný prínos pre matku prevýši akékoľvek možné riziko pre dieťa.

Fertilita

Štúdie na potkanoch preukázali nežiaduce účinky na fertilitu len pri hladinách dávky vyšších ako je maximálna expozícia formoterolu u ľudí (pozri časť 5.3). Budezonid a glykopyrónium jednotlivo nespôsobovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu u potkanov. Je nepravdepodobné, že by tento liek podávaný v odporúčanej dávke ovplyvňoval fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Riltrava Aerosphere nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Závrat je však menej častý nežiaduci účinok, ktorý sa má vziať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil je charakterizovaný skupinovými účinkami kortikosteroidov, anticholinergík a β_2 -adrenergík týkajúcich sa jednotlivých zložiek kombinácie. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov používajúcich tento liek boli pneumónia (4,6 %), bolesť hlavy (2,7 %) a infekcia močových ciest (2,7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií je založený na skúsenostiach s týmto liekom v klinických skúšaníach a skúsenostiach s jednotlivými zložkami.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná použitím nasledovného pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (TOS)

Trieda orgánových systémov	Preferovaný výraz	Frekvencia	
<i>Infekcie a nákazy</i>	orálna kandidóza pneumónia	časté	
<i>Poruchy imunitného systému</i>	precitlivenosť	menej časté	
	angioedém	neznáme	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	prejavy alebo príznaky systémových glukokortikosteroidových účinkov, napr. hypofunkcia nadobličky	veľmi zriedkavé	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hyperglykémia	časté	
<i>Psychické poruchy</i>	úzkosť insomnia	časté	
	depresia agitácia nepokoj nervozita	menej časté	
	nezvyčajné správanie	veľmi zriedkavé	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolesť hlavy	časté	
	závrat tras	menej časté	
<i>Poruchy oka</i>	rozmazané videnie (pozri časť 4.4) katarakta glaukóm	neznáme	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	palpitácie	časté	
	angina pectoris tachykardia srdcové arytmie (atriálna fibrilácia, supraventrikulárna tachykardia a extrasystoly)	menej časté	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	dysfónia kašeľ	časté	
	podráždenie hrdla bronchospazmus	menej časté	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	nevoľnosť	časté	
	sucho v ústach	menej časté	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	tvorba podliatin	menej časté	

<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	svalové kŕče	časté
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	infekcia močových ciest	časté
	retencia moču	menej časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	bolesť v hrudníku	menej časté

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Pneumónia

KRONOS bolo 24-týždňové skúšanie s celkovým počtom 1 896 pacientov so stredne závažnou až veľmi závažnou CHOCHP (priemerný FEV₁ po podaní bronchodilatancia v rámci skríningu 50 % predikovanej hodnoty, štandardná odchýlka [standard deviation, SD] 14 %), pričom u 26 % z nich sa vyskytla exacerbácia CHOCHP v roku pred vstupom do štúdie. Výskyt potvrdených udalostí pneumónie hlásených do 24 týždňov bol 1,9 % (12 pacientov) pre Riltravu Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 pacientov) pre dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogramov (n = 625), 1,9 % (6 pacientov) pre dihydrát formoterólium-fumarátu/budezonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogramov (n = 314) a 1,3 % (4 pacienti) pre otvorený (open-label) dihydrát formoterólium-fumarátu/budezonid Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 mikrogramov (n = 318). V štúdiu KRONOS neboli žiadne smrteľné prípady pneumónie v súvislosti s Riltravou Aerosphere.

ETHOS bolo 52-týždňové skúšanie s celkovým počtom 8 529 pacientov (v populácii hodnotenia bezpečnosti) so stredne závažnou až veľmi závažnou CHOCHP a s anamnézou stredne závažných alebo závažných exacerbácií v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov (priemerný FEV₁ po podaní bronchodilatancia v rámci skríningu 43 % predikovanej hodnoty, SD 10 %). Výskyt potvrdených prípadov pneumónie bol 4,2 % (90 pacientov) pre Riltravu Aerosphere (n = 2 144), 3,5 % (75 pacientov) pre dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium/budezonid (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 mikrogramov (n = 2 124), 2,3 % (48 osôb) pre FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogramov (n = 2 125) a 4,5 % (96 osôb) pre FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramov (n = 2 136). V štúdiu ETHOS sa počas liečebnej fázy štúdie vyskytlo päť smrteľných prípadov pneumónie (dva s FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, tri s FOR/GLY MDI a žiadny s Riltravou Aerosphere).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže viesť k zvýrazneným anticholinergickým a/alebo β_2 -adrenergickým prejavom a príznakom; medzi najčastejšie patrí rozmazané videnie, sucho v ústach, nevoľnosť, svalové kŕče, tras, bolesť hlavy, palpácie a systolická hypertenzia. Pri dlhodobom podávaní nadmerných dávok sa môžu objaviť systémové účinky glukokortikosteroidov.

Neexistuje špecifická liečba pri predávkovaní týmto liekom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má dostávať podpornú liečbu a podľa potreby má byť primerane sledovaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatiká, sympatomimetiká v kombinácii s anticholinergikami vrátane trojkombinácií s kortikosteroidmi, ATC kód: R03AL11

Mechanizmus účinku

Riltrava Aerosphere obsahuje budezonid, glukokortikosteroid, a dve bronchodilatanciá: glykopyrónium, dlhodobo pôsobiaci muskarínový antagonist (anticholinergikum) a formoterol, dlhodobo pôsobiaci β_2 -adrenergický agonista.

Budezonid je glukokortikosteroid, ktorý má pri inhalačnom podaní rýchly (v priebehu hodín) a dávkovo závislý protizápalový účinok v dýchacích cestách.

Glykopyrónium je dlhodobo pôsobiaci muskarínový antagonist, ktorý sa často označuje ako anticholinergikum. Hlavnými cieľmi anticholinergík sú muskarínové receptory nachádzajúce sa v respiračnom trakte. V dýchacích cestách vykazuje farmakologické účinky prostredníctvom inhibície M_3 receptora na hladkom svalstve, čo vedie k bronchodilatácii. Antagonizmus je kompetitívny a reverzibilný. Prevencia bronchokonstrikčných účinkov vyvolaných metylcholínom a acetylcholínom bola závislá od dávky a trvala viac ako 12 hodín.

Formoterol je selektívny β_2 -adrenergický agonista, ktorý pri inhalačnom podaní vyvoláva u pacientov s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest rýchlu a dlhotrvajúcu relaxáciu hladkého svalstva bronchov. Bronchodilatačný účinok je dávkovo závislý, s nástupom účinku v priebehu 1-3 minút po inhalácii. Trvanie účinku po podaní jednorazovej dávky je najmenej 12 hodín.

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť Riltravy Aerosphere sa hodnotila u pacientov so stredne závažnou až veľmi závažnou CHOCHP v dvoch randomizovaných skúšaní s paralelnými skupinami, ETHOS a KRONOS. Obe skúšaní boli multicentrové, dvojito zaslepené. Pacienti boli symptomatickí so skóre ≥ 10 v teste hodnotenia CHOCHP (COPD Assessment Test, CAT) počas toho, ako denne dostávali dve alebo viac udržiavacích terapií počas minimálne 6 týždňov pred skríningom.

ETHOS bolo 52-týždňové skúšanie (n = 8 588 randomizovaných; 60 % mužov, priemerný vek 65 rokov), ktoré porovnávalo dve inhalácie Riltravy Aerosphere dvakrát denne, dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 mikrogramov a dihydrát formoterólium-fumarátu/budezonid (FOR/BUD) MDI 5/160 mikrogramov. Pacienti mali stredne závažnú až veľmi závažnú CHOCHP (FEV₁ po podaní bronchodilatancia ≥ 25 % až < 65 % predikovanej hodnoty) a vyžadovalo sa, aby mali v anamnéze v priebehu roka pred skríningom jednu alebo viac stredne závažných alebo závažných exacerbácií CHOCHP. Podiel pacientov so stredne závažnou CHOCHP bol 29 %, so závažnou CHOCHP 61 % a veľmi závažnou CHOCHP 11 %. Priemerná východisková hodnota FEV₁ vo všetkých skupinách bola 1 021-1 066 ml a počas skríningu bolo priemerné percento predikovaného FEV₁ po podaní bronchodilatancia 43 % a priemerné skóre CAT bolo 19,6. Primárnym cieľovým ukazovateľom skúšania ETHOS bola miera stredne závažných alebo závažných exacerbácií CHOCHP pre Riltravu Aerosphere v porovnaní s FOR/GLY MDI a FOR/BUD MDI.

KRONOS bolo 24-týždňové skúšanie (n = 1 902 randomizovaných; 71 % mužov, priemerný vek 65 rokov), ktoré porovnávalo dve inhalácie Riltravy Aerosphere dvakrát denne, FOR/GLY MDI 5/7,2 mikrogramov, FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramov a otvorený aktívny komparátor dihydrát formoterólium-fumarátu/budezonid Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 mikrogramov. Pacienti mali stredne závažnú až veľmi závažnú CHOCHP (FEV₁ po podaní bronchodilatancia ≥ 25 % až < 80 % predikovanej hodnoty). Podiel pacientov so stredne závažnou CHOCHP bol 49 %, so závažnou CHOCHP 43 % a veľmi závažnou CHOCHP 8 %. Priemerná východisková hodnota FEV₁ vo všetkých skupinách bola 1 050-1 193 ml a počas skríningu bolo priemerné percento predikovaného FEV₁ po podaní bronchodilatancia 50 %. U viac ako 26 % pacientov sa v anamnéze zaznamenala jedna alebo viac stredne závažných alebo závažných exacerbácií CHOCHP v predchádzajúcom roku a priemerné skóre CAT bolo 18,3. U podskupiny osôb bolo skúšanie predĺžené o 28 týždňov, a to až na 52 týždňov liečby. Primárnymi cieľovými ukazovateľmi skúšania KRONOS bola plocha pod krivkou FEV₁ v rozmedzí 0-4 hodiny (FEV₁ AUC₀₋₄) počas 24 týždňov pre Riltravu Aerosphere

v porovnaní s FOR/BUD MDI a zmena od východiskovej hodnoty rannej najnižšej hodnoty FEV₁ pred podaním dávky počas 24 týždňov pre Riltravu Aerosphere v porovnaní s FOR/GLY MDI.

Pri vstupe do skúšaní boli v skúšaní ETHOS a KRONOS najčastejšie podávané lieky na CHOCHP ICS+LABA+LAMA (39 %, 27 % v uvedenom poradí), ICS+LABA (31 %, 38 % v uvedenom poradí) a LAMA+LABA (14 %, 20 % v uvedenom poradí).

Účinok na exacerbácie

Stredne závažné alebo závažné exacerbácie:

V 52-týždňovom skúšaní ETHOS Riltrava Aerosphere významne znížila ročnú mieru stredne závažných/závažných exacerbácií o 24 % (95 % IS: 17, 31; p < 0,0001) v porovnaní s FOR/GLY MDI (miera: 1,08 oproti 1,42 udalostí na patientsky rok) a o 13 % (95 % IS: 5, 21; p = 0,0027) v porovnaní s FOR/BUD MDI (miera: 1,08 oproti 1,24 udalostí na patientsky rok).

Prínosy týkajúce sa ročnej miery stredne závažných/závažných exacerbácií CHOCHP počas 24 týždňov pozorované v skúšaní KRONOS sa vo všeobecnosti zhodovali s prínosmi pozorovanými v skúšaní ETHOS. Zlepšenia v porovnaní s FOR/GLY MDI boli štatisticky významné; zlepšenia v porovnaní s FOR/BUD MDI a FOR/BUD TBH však nedosiahli štatistickú významnosť.

Závažné exacerbácie (vedúce k hospitalizácii alebo úmrtiu):

V skúšaní ETHOS Riltrava Aerosphere numericky znížila ročnú mieru závažných exacerbácií o 16 % (95 % IS: -3, 31; p = 0,0944) v porovnaní s FOR/GLY MDI (miera: 0,13 oproti 0,15 udalostí na patientsky rok) a významne znížila ročnú mieru závažných exacerbácií o 20 % (95 % IS: 3, 34; p = 0,0221) v porovnaní s FOR/BUD MDI (miera: 0,13 oproti 0,16 udalostí na patientsky rok).

V oboch skúšaní sa pozoroval prínos týkajúci sa exacerbácií u pacientov so stredne závažnou, závažnou a veľmi závažnou CHOCHP.

Účinky na funkciu pľúc

V skúšaní ETHOS a KRONOS Riltrava Aerosphere zlepšila funkciu pľúc (FEV₁) v porovnaní s FOR/GLY MDI a FOR/BUD MDI (pre skúšanie ETHOS pozri tabuľku 2 a pre skúšanie KRONOS tabuľku 3). V oboch skúšaní sa pozoroval trvalý účinok počas 24-týždňového obdobia liečby a počas 52 týždňov v skúšaní ETHOS.

Tabuľka 2: Analýzy funkcie pľúc – ETHOS (spirometrická podštúdia)

	Riltrava Aerosphere (n = 747)	FOR/GLY MDI (n = 779)	FOR/BUD MDI (n = 755)	Rozdiel v liečbe 95 % IS	
				Riltrava Aerosphere oproti FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere oproti FOR/BUD MDI
Minimálny FEV ₁ (ml) počas 24 týždňov; priemerná zmena LS oproti východiskovej hodnote (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 počas 24 týždňov; priemerná zmena LS oproti východiskovej hodnote (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-hodnota neupravená vzhľadom na multiplicitu v hierarchickom testovacom pláne

LS = najmenšie štvorce, SE = štandardná odchýlka, IS = interval spoľahlivosti, n = počet v populácii so zámerom liečiť (Intent-to-Treat)

Tabuľka 3: Analýzy funkcie pľúc - KRONOS

	Riltrava Aerosphere (n = 639)	FOR/GLY MDI (n = 625)	FOR/BUD MDI (n = 314)	FOR/BUD TBH (n = 318)	Rozdiel v liečbe 95 % IS		
					Riltrava Aerosphere oproti FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere oproti FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere oproti FOR/BUD TBH
Minimálny FEV ₁ (ml) počas 24 týždňov; priemerná zmena LS oproti východiskovej hodnote (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 počas 24 týždňov; priemerná zmena LS oproti východiskovej hodnote (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-hodnota neupravená vzhľadom na multiplicitu v hierarchickom testovacom pláne

LS = najmenšie štvorce, SE = štandardná odchýlka, IS = interval spoľahlivosti, n = počet v populácii so zámerom liečiť (Intent-to-Treat)

Úlava od príznakov

V skúšaní ETHOS sa východiskové priemerné skóre dyspnoe v liečebných skupinách pohybovali od 5,8 do 5,9. Riltrava Aerosphere významne zlepšila dýchavičnosť (merané použitím fokálneho skóre indikátora prechodného dyspnoe (Transition Dyspnoea Index, TDI) počas 24 týždňov) v porovnaní s FOR/GLY MDI (0,40 jednotky; 95 % IS: 0,24; 0,55; p < 0,0001) a v porovnaní s FOR/BUD MDI (0,31 jednotky; 95 % IS: 0,15; 0,46; p < 0,0001). Zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov. V skúšaní KRONOS sa východiskové priemerné skóre dyspnoe v liečebných skupinách pohybovali od 6,3 do 6,5. Riltrava Aerosphere významne zlepšila dýchavičnosť počas 24 týždňov v porovnaní s FOR/BUD TBH (0,46 jednotky; 95 % IS: 0,16; 0,77; p = 0,0031). Zlepšenia v porovnaní s FOR/GLY MDI a FOR/BUD MDI nedosiahli štatistickú významnosť.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V skúšaní ETHOS Riltrava Aerosphere významne zlepšila zdravotný stav charakteristický pre ochorenie (hodnotený podľa celkového skóre respiračného dotazníka nemocnice St. George's [St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ]) počas 24 týždňov v porovnaní s FOR/GLY MDI (zlepšenie -1,62; 95 % IS: -2,27; -0,97; p < 0,0001) a v porovnaní s FOR/BUD MDI (zlepšenie -1,38; 95 % IS: -2,02; -0,73; p < 0,0001). Zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov. V skúšaní KRONOS zlepšenia v porovnaní s FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI a FOR/BUD TBH nedosiahli štatistickú významnosť.

Použitie záchranej liečby

V skúšaní ETHOS Riltrava Aerosphere významne znížila použitie záchranej liečby počas 24 týždňov v porovnaní s FOR/GLY MDI (rozdiel v liečbe -0,51 vstrekov/deň; 95 % IS: -0,68; -0,34; p < 0,0001) a FOR/BUD MDI (rozdiel v liečbe -0,37 vstrekov/deň; 95 % IS: -0,54; -0,20; p < 0,0001). Zníženia pretrvávali počas 52 týždňov. V skúšaní KRONOS rozdiely v liečbe v porovnaní s FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI a FOR/BUD TBH neboli štatisticky významné.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s Riltravou Aerosphere vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre CHOCHP (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po inhalácii kombinácie formoterolu, glykopyrónia a budezonidu bola farmakokinetika každej zložky podobná farmakokinetike pozorovanej v prípade, keď sa každé liečivo podávalo samostatne.

Vplyv inhalačného nadstavca

Použitie tohto lieku s inhalačným nadstavcom Aerochamber Plus Flow-Vu zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov celkovú systémovú expozíciu (stanovenú ako AUC_{0-t}) budezonidu o 33 % a glykopyrónia o 55 %, zatiaľ čo expozícia formoterolu bola nezmenená. U pacientov so správnou inhalačnou technikou nebola s použitím inhalačného nadstavca zvýšená systémová expozícia.

Absorpcia

Budezonid

Po inhalačnom podaní tohto lieku u osôb s CHOCHP sa c_{max} budezonidu dosiahla v priebehu 20 až 40 minút. Rovnovážny stav sa dosiahne približne po 1 dni opakovaného podávania tohto lieku a rozsah expozície je približne 1,3-násobne vyšší ako po prvej dávke.

Glykopyrónium

Po inhalačnom podaní tohto lieku u osôb s CHOCHP sa c_{max} glykopyrónia dosiahla po 6 minútach. Rovnovážny stav sa dosiahne približne po 3 dňoch opakovaného podávania tohto lieku a rozsah expozície je približne 1,8-násobne vyšší ako po prvej dávke.

Formoterol

Po inhalačnom podaní tohto lieku u osôb s CHOCHP sa c_{max} formoterolu dosiahla v priebehu 40 až 60 minút. Rovnovážny stav sa dosiahne približne po 2 dňoch opakovaného podávania tohto lieku a rozsah expozície je približne 1,4-násobne vyšší ako po prvej dávke.

Distribúcia

Budezonid

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy je odhadovaný zdanlivý distribučný objem budezonidu v rovnovážnom stave 1 200 l. Rozsah väzby budezonidu na plazmatické proteíny je približne 90 %.

Glykopyrónium

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy je odhadovaný zdanlivý distribučný objem glykopyrónia v rovnovážnom stave 5 500 l. V rámci rozsahu koncentrácií 2-500 nmol/l bol rozsah väzby glykopyrónia na plazmatické proteíny od 43 % do 54 %.

Formoterol

Podľa populačnej farmakokinetickej analýzy je odhadovaný zdanlivý distribučný objem formoterolu v rovnovážnom stave 2 400 l. V rámci rozsahu koncentrácií 10-500 nmol/l bol rozsah väzby formoterolu na plazmatické proteíny od 46 % do 58 %.

Biotransformácia

Budezonid

Budezonid podlieha rozsiahlemu stupňu (približne 90 %) biotransformácie pri prvom prechode pečeňou na metabolity s nízkou glukokortikosteroidovou aktivitou. Glukokortikosteroidová aktivita hlavných metabolitov, 6 β -hydroxy-budezonidu a 16 α -hydroxy-prednizolónu, je menej ako 1 % aktivity budezonidu.

Glykopyrónium

Na základe literatúry a štúdie na ľudských hepatocytoch *in vitro* metabolizmus zohráva menej významnú úlohu v celkovej eliminácii glykopyrónia. Zistilo sa, že CYP2D6 je prevládajúci enzým zapojený do metabolizmu glykopyrónia.

Formoterol

Primárny metabolizmus formoterolu je prostredníctvom priamej glukuronidácie a O-demetylácie nasledovanej konjugáciou na neaktívne metabolity. Sekundárne metabolické dráhy zahŕňajú deformyláciu a sulfátovú konjugáciu. CYP2D6 a CYP2C boli identifikované ako primárne zodpovedné za O-demetyláciu.

Eliminácia

Budezonid

Budezonid sa eliminuje prostredníctvom metabolizmu katalyzovaného najmä enzýmom CYP3A4. Metabolity budezonidu sa vylučujú močom ako také alebo v konjugovanej forme. V moči boli zachytené iba zanedbateľné množstvá nezmeneného budezonidu. Efektívny terminálny eliminačný polčas budezonidu, odvodený na základe populačnej farmakokinetickej analýzy, bol 5 hodín.

Glykopyrónium

Po i.v. podaní dávky 0,2 mg rádioaktívne značeného glykopyrónia sa 85 % dávky zachytilo v moči v priebehu 48 hodín po podaní dávky a určitá časť rádioaktivity sa zachytila tiež v žlči. Efektívny terminálny eliminačný polčas glykopyrónia, odvodený na základe populačnej farmakokinetickej analýzy, bol 15 hodín.

Formoterol

Exkrécia formoterolu sa skúmala u šiestich zdravých osôb po súbežnom podaní rádioaktívne značeného formoterolu perorálnou a i.v. cestou. V tejto štúdiu sa 62 % rádioaktívne značeného formoterolu vylúčilo v moči, zatiaľ čo 24 % sa vylúčilo v stolici. Efektívny terminálny eliminačný polčas formoterolu, odvodený na základe populačnej farmakokinetickej analýzy, bol 10 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie, rasa/etnická príslušnosť a telesná hmotnosť

Na základe vplyvu veku, pohlavia alebo telesnej hmotnosti na farmakokinetické parametre budezonidu, glykopyrónia a formoterolu nie sú potrebné žiadne úpravy dávky. Medzi zdravými osobami japonského, čínskeho a západného etnika sa pre žiadne z liečiv nepozorovali žiadne významné rozdiely v celkovej systémovej expozícii (AUC). K dispozícii nie sú dostatočné farmakokinetické údaje u iných etník alebo rás.

Porucha funkcie pečene

Nevykonal sa žiadne farmakokinetické štúdie s týmto liekom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Keďže sa však budezonid aj formoterol eliminujú predovšetkým hepatálnym metabolizmom, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene možno očakávať zvýšenú expozíciu. Glykopyrónium sa zo systémovej cirkulácie odstraňuje predovšetkým renálnou exkréciou a preto sa neočakáva, že porucha funkcie pečene bude ovplyvňovať systémovú expozíciu.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonal sa žiadne štúdie na vyhodnotenie vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku budezonidu, glykopyrónia a formoterolu.

Vplyv poruchy funkcie obličiek na expozíciu budezonidu, glykopyrónia a formoterolu počas 24 týždňov sa hodnotil v populačnej farmakokinetickej analýze. Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) sa pohybovala v rozsahu 31-192 ml/min, čo predstavuje rozsah pri stredne závažnej až žiadnej poruche funkcie obličiek. Simulácia systémovej expozície (AUC₀₋₁₂) u osôb s CHOCHP so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 45 ml/min) naznačuje zvýšenie približne o 68 % pre glykopyrónium v porovnaní s osobami s CHOCHP s normálnou funkciou obličiek (eGFR > 90 ml/min). Zistilo sa, že funkcia obličiek nemá vplyv na expozíciu budezonidu ani formoterolu. U osôb s CHOCHP s nízkou telesnou hmotnosťou a zároveň stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek môže byť systémová expozícia glykopyrónia približne dvojnásobná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

S kombináciou budezonidu, glykopyrónia a formoterolu sa nevykonali žiadne štúdie týkajúce sa genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu.

V reprodukčných štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že glukokortikosteroidy, ako napríklad budezonid, indukujú malformácie (rázštep podnebia, skeletálne malformácie). Tieto experimentálne výsledky u zvierat však nie sú pri odporúčaných dávkach pre ľudí relevantné (pozri časť 4.6). Budezonid nepreukázal žiadny tumorigénny potenciál u myší. U potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt hepatocelulárnych nádorov, čo je považované za skupinový účinok u potkanov po dlhodobej expozícii kortikosteroidom.

Reprodukčné štúdie na zvieratách s formoterolom preukázali mierne zníženú fertilitu u samcov potkana pri vysokých systémových expozíciách a straty pri implantácii rovnako ako aj znížené skoré postnatálne prežívanie a pôrodnú hmotnosť pri značne vyšších systémových expozíciách ako sú expozície dosahované pri klinickom použití. U potkanov a myší liečených formoterolom sa pozorovalo mierne zvýšenie výskytu leiomyómov maternice; tento účinok sa považuje za skupinový účinok u hlodavcov po dlhodobej expozícii vysokým dávkam β_2 -adrenergických agonistov.

Reprodukčné štúdie na zvieratách s glykopyróniom preukázali zníženú hmotnosť plodov u potkanov a králikov a nízky prírastok telesnej hmotnosti u mláďat potkanov pri značne vyšších systémových expozíciách ako sú expozície dosahované pri klinickom použití. U potkanov a myší sa nepozoroval žiadny dôkaz karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

norflurán
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín
chlorid vápenatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Spotrebujte do 3 mesiacov od otvorenia vächika.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Nevystavujúte teplotám vyšším ako 50 °C. Tlakový obal neprepichujúte. Uchovávajúte na suchom mieste.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Riltrava Aerosphere je tlakový inhalátor s odmeranou dávkou, ktorý sa skladá z potiahnutého hliníkového tlakového obalu, žltého plastového dávkovača a bieleho náustku s pripevneným sivým

plastovým krytom a indikátora dávky. Každý inhalátor je individuálne zabalený vo vâčiku z laminátovej fólie obsahujúcom vrecko s vysúšadlom a je balený v škatuli.

Veľkosť balenia po 1 tlakovom obale so 120 inhalačnými dávkami.

Viacnásobné balenia s 360 (3 tlakové obaly, každý so 120) inhalačnými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tlakový obal sa nesmie poškodzovať, prepichovať ani spáliť, aj napriek tomu, že sa zdá byť prázdny.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/21/1604/001 120 dávok

EU/1/21/1604/002 360 dávok (3 balenia so 120 dávkami)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. január 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA – JEDEN INHALÁTOR

1. NÁZOV LIEKU

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium/budezonid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna inhalačná dávka obsahuje 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, 9 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 7,2 mikrogramom glykopyrónia a 160 mikrogramov budezonidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Norflurán, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín a chlorid vápenatý.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale
120 dávok (1 inhalátor)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie
Tu otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 3 mesiacov od otvorenia vāčika

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.
Tlakový obal neprepichujte.
Uchovávajúte na suchom mieste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1604/001 120 dávok

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

riltrava aerosphere

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VIACNÁSOBNÉ BALENIE – S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium/budezonid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna inhalačná dávka obsahuje 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, 9 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 7,2 mikrogramom glykopyrónia a 160 mikrogramov budezonidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Norflurán, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín a chlorid vápenatý.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale
Viacnásobné balenie: 360 dávok (3 balenia po 120)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Inhalačné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 3 mesiacov od otvorenia váčika.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.
Tlakový obal neprepichujte.
Uchovávajte na suchom mieste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1604/002 360 dávok (3 balenia po 120)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

riltrava aerosphere

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA PRE VIACNÁSOBNÉ BALENIE (BEZ BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium/budezonid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna inhalačná dávka obsahuje 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, 9 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 7,2 mikrogramom glykopyrónia a 160 mikrogramov budezonidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Norflurán, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín a chlorid vápenatý.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale

120 dávok (1 inhalátor). Súčasť viacnásobného balenia. Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím dobre pretrepte.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Inhalačné použitie

Tu otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Spotrebujte do 3 mesiacov od otvorenia váčika.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Nevystavujte teplotám vyšším ako 50 °C.

Tlakový obal neprepichujte.

Uchovávajúte na suchom mieste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/21/1604/002 360 dávok (3 balenia po 120)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

riltrava aerosphere

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIOVÝ VÁČIK

1. NÁZOV LIEKU

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium/budezonid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 3 mesiacov od otvorenia váčika

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Inhalačné použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Pred použitím dobre pretrepte.
Vysúšadlo nekonzumujte.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INHALÁTORA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalačná suspenzia v tlakovom obale
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 dávok

6. INÉ

AstraZeneca

Otvorené dňa:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK TLAKOVÉHO OBALU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalačná suspenzia v tlakovom obale
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Inhalačné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

120 dávok

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramov/7,2 mikrogramov/160 mikrogramov inhalačná suspenzia v tlakovom obale

dihydrát formoterólium-fumarátu/glykopyrónium/budezonid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Riltrava Aerosphere a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Riltravu Aerosphere
3. Ako používať Riltravu Aerosphere
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Riltravu Aerosphere
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
Návod na použitie

1. Čo je Riltrava Aerosphere a na čo sa používa

Riltrava Aerosphere obsahuje tri liečivá: dihydrát formoterólium-fumarátu, glykopyrónium a budezonid.

- Dihydrát formoterólium-fumarátu a glykopyrónium patria do skupiny liekov nazývanej „bronchodilatanciá“. Účinkujú rôznymi spôsobmi s cieľom zabrániť stiahnutiu svalstva okolo dýchacích ciest, čo uľahčuje prúdenie vzduchu do pľúc a z pľúc.
- Budezonid patrí do skupiny liekov nazývanej „kortikosteroidy“. Tieto lieky účinkujú tak, že zmiernujú zápal vo vašich pľúcach.

Riltrava Aerosphere je inhalačný liek, ktorý sa používa u dospelých s pľúcnym ochorením nazývaným „chronická obštrukčná choroba pľúc“ (alebo „CHOCHP“), dlhodobé ochorenie dýchacích ciest v pľúcach.

Riltrava Aerosphere sa používa na uľahčenie dýchania a zlepšenie príznakov CHOCHP ako je dýchavičnosť, sipot a kašeľ. Riltrava Aerosphere môže tiež pomôcť predchádzať zhoršeniam (exacerbáciám) príznakov CHOCHP.

Riltrava Aerosphere dodáva liečivá do vašich pľúc pri nádychu. Ak používate tento liek pravidelne dvakrát denne, pomôže to zmierniť vplyv CHOCHP na váš každodenný život.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Riltravu Aerosphere

Nepoužívajte Riltravu Aerosphere

- ak ste alergický na dihydrát formoterólium-fumarátu, glykopyrónium, budezonid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Riltrava Aerosphere sa používa na dlhodobú udržiavaciu liečbu CHOCHP. **Nepoužívajte ju na liečbu náhlych záchvatov dýchavičnosti alebo sipotu.**

Náhle ťažkosti s dýchaním

Ak sa u vás vyskytne tlak na hrudi, kašeľ, sipot alebo dýchavičnosť okamžite po použití Riltravy Aerosphere, **prestaňte ju používať a ihneď to povedzte svojmu lekárovi** (pre viac informácií pozri „Závažné vedľajšie účinky“ na začiatku časti 4).

Ak sa dýchavičnosť, tlak na hrudi, sipot alebo kašeľ zhoršujú počas používania Riltravy Aerosphere, pokračujte v používaní Riltravy Aerosphere, ale čo najskôr sa spojte so svojim lekárom, pretože budete možno potrebovať ďalšiu liečbu.

Predtým, ako začnete používať Riltravu Aerosphere, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte vysoký krvný tlak alebo problémy so srdcom,
- ak máte cukrovku,
- ak máte infekciu pľúc,
- ak máte problémy so štítnou žľazou,
- ak máte nízku hladinu draslíka v krvi,
- ak máte problémy s prostatou alebo akékoľvek problémy s močením,
- ak máte problém s očami nazývaný „glaukóm s uzavretým uhlom“,
- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou.

Ak si myslíte, že sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Deti a dospelávajúci

Riltrava Aerosphere sa neskúmala u detí a dospelávajúcich. Nedávajte tento liek deťom ani dospelávajúcim vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Riltrava Aerosphere

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis a rastlinných liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Riltrava Aerosphere môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých liekov. Taktiež niektoré lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku Riltravy Aerosphere alebo zvyšovať pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak používate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky nazývané betablokátory (ako je atenolol alebo propranolol), ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov so srdcom, alebo na liečbu glaukómu (zeleného očného zákalu) (ako je timolol),
- lieky používané na liečbu plesňových infekcií - ako je ketokonazol alebo itrakonazol,
- lieky používané na liečbu infekcie HIV - ako je ritonavir alebo kobicistát,
- lieky, ktoré znižujú hladinu draslíka v krvi, ako sú:
 - kortikosteroidy užívané ústami (ako je prednizolón),
 - diuretiká – lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (ako je furosemid alebo hydrochlórtiazid), ktoré sa môžu používať na liečbu vysokého krvného tlaku,
 - niektoré lieky používané na liečbu problémov s dýchaním (ako je teofylín) – nazývané „metylxantíny“,
- akékoľvek lieky, ktoré účinkujú rovnakým spôsobom ako Riltrava Aerosphere – ako je tiotropium, ipratropium, aklidínium, umeklidínium alebo salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol alebo indakaterol. Nepoužívajte Riltravu Aerosphere, ak už používate tieto lieky.
- lieky používané na liečbu problémov so srdcovým rytmom – ako je amiodarón,
- lieky, ktoré môžu ovplyvniť elektrickú činnosť srdca (nazývanú „interval QT“) – ako sú lieky na:
 - depresiu (ako sú inhibitory monoaminoxidázy alebo tricyklické antidepresíva),
 - bakteriálne infekcie (ako je erytromycín, klaritromycín alebo telitromycín),
 - alergické reakcie (antihistaminiká).

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného alebo si nie ste istý, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať Riltravu Aerosphere.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nepoužívajte Riltravu Aerosphere, ak ste tehotná, pokiaľ vám lekár nepovie, že môžete.

Nepoužívajte tento liek, ak dojčíte, pokiaľ vám lekár nepovie, že môžete.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by tento liek ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Závrat je však menej častý vedľajší účinok, ktorý je potrebné vziať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

3. Ako používať Riltravu Aerosphere

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku používať

Odporúčaná dávka je dva vstreky dvakrát denne – dva vstreky ráno a dva vstreky večer.

Je dôležité používať Riltravu Aerosphere každý deň - aj vtedy, keď nemáte žiadne príznaky CHOCHP.

Nezabudnite: Vždy si po použití Riltravy Aerosphere vypláchnite ústa vodou. Je to kvôli tomu, aby ste sa zbavili akýchkoľvek zvyškov lieku z vašich úst. Túto vodu vyplňte – neprehltajte ju.

Ako liek používať

Riltrava Aerosphere je určená na inhalačné použitie.

Prečítajte si, prosím, „Návod na použitie“ na konci tejto písomnej informácie. Ak si nie ste istý, ako sa Riltrava Aerosphere používa, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Používanie Riltravy Aerosphere s inhalačným nadstavcom

Súčasný vdychovanie a stláčanie inhalátora môže spôsobovať ťažkosti. Ak sa vás to týka, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Môže vám pomôcť používanie inhalačného nadstavca spolu s vašim inhalátorom.

Ak použijete viac Riltravy Aerosphere, ako máte

Ak ste použili viac Riltravy Aerosphere, ako ste mali, okamžite to povedzte lekárovi alebo lekárnikovi. Môžete potrebovať zdravotnú starostlivosť. Môže sa u vás objaviť rýchlejší tlkot srdca, ako zvyčajne, pocit chvenia, problémy s videním, sucho v ústach, bolesť hlavy alebo nevoľnosť (nauzea).

Ak zabudnete použiť Riltravu Aerosphere

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Užite ju ihneď, ako si spomeniete.

Ak však už je takmer čas na vašu nasledujúcu dávku, vynechanú dávku preskočte. Neužívajte viac ako dve vstreknutia dvakrát denne v ten istý deň.

Ak prestanete používať Riltravu Aerosphere

Tento liek je určený na dlhodobé používanie. Používajte tento liek tak dlho, ako vám to nariadil váš lekár. Bude účinný iba vtedy, keď ho budete používať.

Neprestávajújte liek používať, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár – aj v prípade, že sa cítite lepšie – keďže vaše príznaky sa môžu zhoršiť. Ak chcete ukončiť liečbu, porozprávajte sa najprv so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. V súvislosti s týmto liekom sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Náhle ťažkosti s dýchaním:

- ak sa u vás objavia ťažkosti s dýchaním bezprostredne po použití Riltravy Aerosphere, ako je tlak na hrudi, kašeľ, sipot alebo pocit dýchavičnosti, **prestaňte používať tento liek a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Alergické reakcie:

- opuch tváre, najmä v okolí úst (opuch jazyka alebo hrdla môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním),
- vyrážka alebo žihľavka spolu s dýchacími ťažkosťami,
- náhly pocit mdloby.

Tieto príznaky môžu byť prejavmi alergickej reakcie, ktorá môže byť závažná. Ak sa u vás objavia závažné vedľajšie účinky uvedené vyššie, prestaňte používať tento liek a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- múčnivka v ústach (plesňová infekcia, kandidóza). Zabrániť tomu môže vypláchnutie úst vodou ihneď po použití Riltravy Aerosphere.
- pocit úzkosti,
- ťažkosti so spánkom,
- nevoľnosť (nauzea),
- bolesť hlavy,
- kašeľ alebo zachrípnutý hlas,
- svalové kŕče,
- uvedomenie si tlkotu vášho srdca (búšenie srdca),
- vysoké hladiny cukru v krvi (preukáza sa vo vyšetreniach),
- bolestivé a časté močenie (môže byť prejavom infekcie močových ciest),
- zápal pľúc (infekcia pľúc).

Ak sa u vás počas používania Riltravy Aerosphere objaví ktorékoľvek z nasledujúceho, povedzte to svojmu lekárovi. Môžu to byť príznaky infekcie pľúc:

- horúčka alebo zimnica,
- zvýšená tvorba hlienu, zmena sfarbenia hlienu,
- zhoršenie kašľa alebo zhoršené dýchacie ťažkosti.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- chvenie, tras alebo pocit závratu,
- sucho v ústach alebo mierne podráždenie hrdla,

- tvorba podliatin na koži,
- pocit nepokoja, nervozity alebo rozrušenia,
- depresia,
- rýchly tlkot srdca alebo nepravidelný tlkot srdca,
- bolesť v hrudníku alebo tlak na hrudi (*angina pectoris*).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- zmeny správania,
- účinok na nadobličky.

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- rozmazané videnie,
- zakalenie očných šošoviek (prejav katarakty),
- zvýšený očný tlak (glaukóm),
- opuch tváre, najmä v okolí úst (opuch jazyka alebo hrdla môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Riltravu Aerosphere

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, váčiku a tlakovom obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po otvorení váčika sa musí obsah inhalátora spotrebovať do 3 mesiacov.

Inhalátor uchovávajú vo vnútri zapečateného váčika – inhalátor vyberte z váčika len bezprostredne pred prvým použitím. V deň otvorenia váčika si poznačte dátum na štítok inhalátora na určené miesto.

Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajú na suchom mieste.

Pre lepšie výsledky sa má inhalátor pred použitím uchovávať pri izbovej teplote.

Tlakový obal nepoškodzuje, neprepichuje ani nespáľuje, aj napriek tomu, že sa zdá byť prázdny. Nepoužívajte ho ani ho neuchovávajú v blízkosti zdrojov tepla alebo otvoreného ohňa.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Riltrava Aerosphere obsahuje

Liečivá sú dihydrát formoterólium-fumarátu, glykopyrónium a budezonid.

Jedna inhalácia poskytuje podanú dávku (dávka uvoľnená z náustku inhalátora) 5 mikrogramov dihydrátu formoterólium-fumarátu, 9 mikrogramov glykopyrónium-bromidu, čo zodpovedá 7,2 mikrogramom glykopyrónia a 160 mikrogramom budezonidu.

Ďalšie zložky sú norflurán, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholín a chlorid vápenatý.

Ako vyzerá Riltrava Aerosphere a obsah balenia

Riltrava Aerosphere je inhalačná suspenzia v tlakovom obale.

Riltrava Aerosphere sa dodáva v tlakovom obale s indikátorom dávky, so žltým plastovým dávkovačom a bielym náustkom. Náustok je zakrytý snímateľným sivým ochranným krytom.

Riltrava Aerosphere sa dodáva vo fóliovom vâčiku, ktorý obsahuje vrečko s vysúšadlom a je zabalený v škatuli.

Každý inhalátor obsahuje 120 dávok. Okrem toho sa dodávajú aj viacnásobné balenia obsahujúce 3 tlakové obaly, pričom každý obsahuje 120 dávok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Pred použitím inhalátora si prečítajte tieto informácie

NÁVOD NA POUŽITIE

RILTRAVA AEROSPHERE

(díhydrát formoterólium-fumarátu, glykopyrónium a budezonid)

Inhalačná suspenzia v tlakovom obale

Na perorálne inhalačné použitie (vdychovanie ústami)

Prečítajte si, prosím, pozorne tento návod.

Váš inhalátor Riltrava Aerosphere (v tejto písomnej informácii nazývaný ako „inhalátor“) sa môže líšiť od inhalátorov, ktoré ste používali predtým.

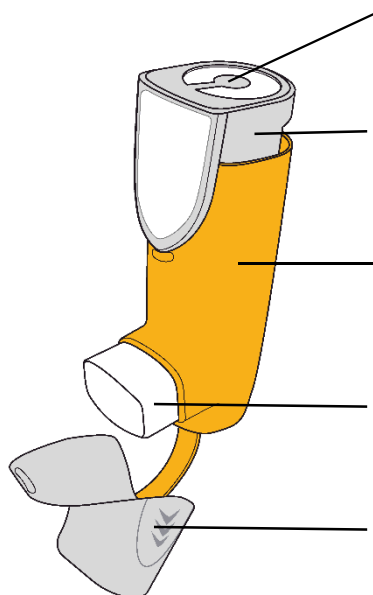
Dôležité informácie

- **Iba na perorálne inhalačné použitie**
- **Pred prvým použitím pripravte váš inhalátor na podanie lieku**
- **Žltý dávkovač čistite jedenkrát týždenne**
- **Užite 2 vstreky ráno a 2 vstreky večer**

Uchovávanie vášho inhalátora

- Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajte na suchom mieste.
- **Neuchovávajte ho vo vlhkom prostredí, ako napríklad v kúpeľni.**
- Váš inhalátor a všetky lieky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Časti vášho inhalátora



Indikátor dávok

Pripevnený k vrchnej časti tlakového obalu.

Tlakový obal (vnútro)

Obsahuje liek.

Dávkovač

Obsahuje tlakový obal.

Náustok

Rozprašuje liek.

Kryt náustku

Chráni náustok, keď sa inhalátor nepoužíva.

Odčítavanie indikátora dávok

① Počet dávok na indikátore sa zníži o 1 zakaždým, keď sa z inhalátora uvoľní vstreky lieku.

Ukazovateľ

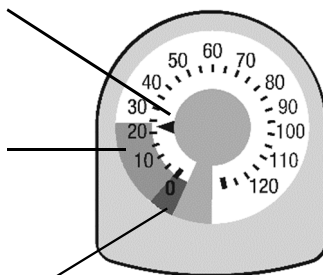
Ukazuje počet zostávajúcich vstrekov

Žltá zóna

Keď je ukazovateľ v žltej zóne, nechajte si predpísať nový inhalátor

Červená zóna

Keď ukazovateľ ukazuje „0“ v červenej zóne, inhalátor zlikvidujte



① Nepokúšajte sa podať si dávku, keď ukazovateľ ukazuje „0“, pretože nedostanete úplnú dávku.

Predpísanie nového inhalátora

- Keď je ukazovateľ na indikátore dávok v žltej zóne, nechajte si predpísať nový inhalátor.

Likvidácia vášho inhalátora

Inhalátor zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami, keď:

- indikátor dávok ukazuje „0“
alebo
- 3 mesiace po tom, ako ste inhalátor vybrali z fóliového vächika

Dávkovač nepoužívajte opätovne, ani ho nepoužívajte v kombinácii s tlakovými obalmi iných inhalačných liekov.

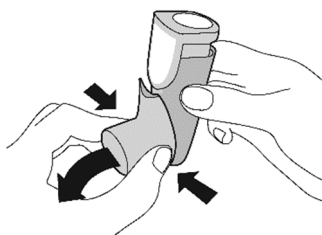
Tlakový obal neprepichujte, ani ho nelikvidujte vyhodením do ohňa, či spaľovne.

PRED PRVÝM POUŽITÍM – Pred prvým použitím váš inhalátor pripravte na použitie 4 stlačeníami

- Pred prvým použitím vášho inhalátora ho pripravte na použitie tak, aby ste pri používaní dostali správne množstvo lieku.

Príprava 1

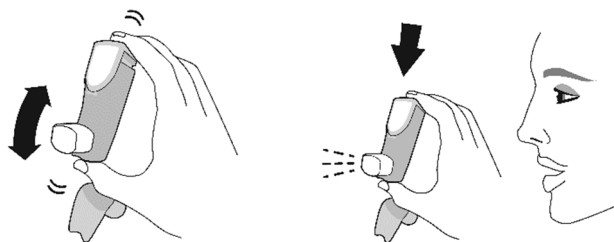
Snímte kryt náustku.



Príprava 2

Inhalátor dobre pretrepte a do vzduchu smerom od vašej tváre uvoľnite **1 skúšobný vstrek**. Zopakujte to, aby ste uvoľnili celkovo **4 skúšobné vstreky**, pričom pred každým skúšobným vstrekom inhalátor pretrepte.

Celkovo 4x
Pretrepte a uvoľnite skúšobný vstrek



① Pre prípravu inhalátora sú k dispozícii vstreky navyše. **Nevynechajte prípravu inhalátora na použitie.**

① **Opätovne pripravte váš inhalátor na použitie:**

- po prepláchnutí dávkovača
- v prípade, že vám spadol
- ak ste ho nepoužívali dlhšie ako 7 dní

Pri opätovnej príprave inhalátora na použitie uvoľnite **2 skúšobné vstreky**, pričom pred každým skúšobným vstrekom inhalátor pretrepte.

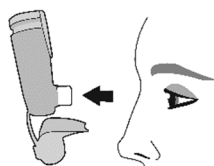
Celkovo 2x
Pretrepte a uvoľnite skúšobný vstrek

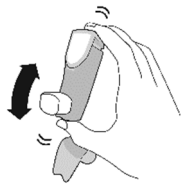
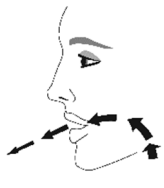
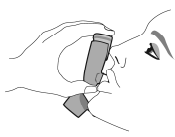
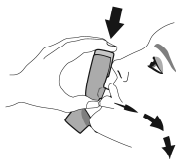
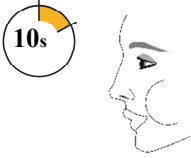
DENNÉ POUŽÍVANIE (ráno a večer) – Inhalujte váš liek



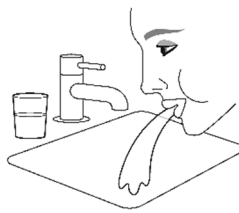
- **Denná dávka: 2 vstreky ráno a 2 vstreky večer.**
- Po 2 vstrekoch si vypláchnite ústa vodou, aby ste predišli hubovej infekcii.

Krok 1

Snímte kryt náustku. **Skontrolujte, či náustok neobsahuje cudzie predmety a pred použitím ich odstráňte.**

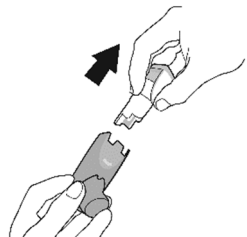
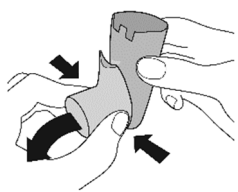


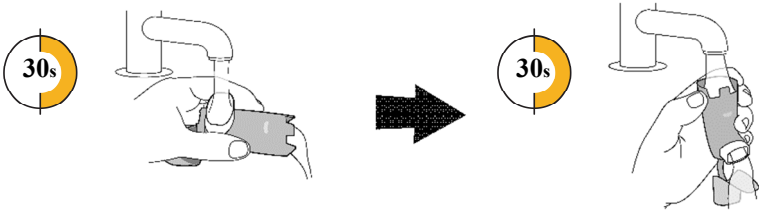

Krok 2				
<p>Pred každým vstrekom inhalátor dobre pretrepte.</p> 	<p>Úplne vydýchnite.</p> 	<p>Náustok si umiestnite do úst a zovrite okolo neho pery. Zakloňte hlavu dozadu a jazyk držte pod náustkom.</p> 	<p>Začnite pomaly a zhlboka vdychovať, zatiaľ čo uvoľníte 1 vstreč. Pokračujte vo vdychovaní, až kým už ďalej nevládzete.</p> 	<p>Zadržte dych tak dlho, ako zvládnete, až na 10 sekúnd.</p> 


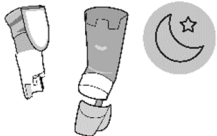
Krok 3	Krok 4	Krok 5
<p>Zopakujte krok 2 pre druhý vstreč</p> 	<p>Opätovne nasadíte kryt náustku.</p> 	<p>Vypláchnite si ústa vodou. Vodu vyplújete. Neprehítajte.</p> 

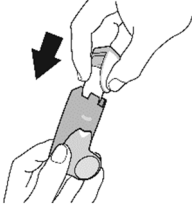
TÝŽDENNÉ ČISTENIE – Dávkovač preplachujte jedenkrát týždenne

- **Žltý inhalátor preplachujte jedenkrát týždenne tak, aby sa v ňom liek neusadzoval a nebránil tak rozprašovaniu cez náustok.**
- **Zabráňte kontaktu tlakového obalu s vodou.**
- **Po prepláchnutí inhalátor opätovne pripravte na použitie.**

Čistenie 1	Čistenie 2
<p>Vyberte tlakový obal a odložte ho bokom. Zabráňte kontaktu tlakového obalu s vodou.</p> 	<p>Snímate kryt náustku.</p> 

Čistenie 3	Čistenie 4
<p>Náustok prepláchnite teplou vodou počas 30 sekúnd a následne prepláchnite aj vrchnú časť dávkovača počas 30 sekúnd. Celkovo preplachujte 60 sekúnd.</p> 	<p>Z dávkovača straste čo najviac vody.</p>  <p>Neutierajte ho uterákom ani vreckovkou.</p>

Čistenie 5	Čistenie 6
<p>Pohľadom do dávkovača a náustku skontrolujte prípadnú usadeninu lieku. V prípade akejkoľvek usadeniny zopakujte kroky pre čistenie 3 až 5.</p> 	<p>Dávkovač nechajte voľne vyschnúť, najlepšie počas noci. Tlakový obal nekladajte naspäť do dávkovača, ak je stále vlhký.</p> 

Čistenie 7	Čistenie 8
<p>Po vysušení najprv opätovne nasadíte kryt náustku a následne jemne zatlačte tlakový obal smerom nadol do dávkovača.</p> 	<p>Inhalátor opätovne pripravte na použitie tým, že uvoľníte 2 skúšobné vstreky, pričom pred každým skúšobným vstrekom inhalátor pretrepte.</p> <div data-bbox="893 1512 1305 1646" style="background-color: #FFC000; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Celkovo 2x Pretrepte a uvoľnite skúšobný vstrek</p> </div>