

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramów/7,2 mikrograma/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika) zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 mikrogramom glikopironium, i 160 mikrogramów budezonidu.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 5,3 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9,6 mikrograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,7 mikrogramom glikopironium, i 170 mikrogramów budezonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Riltrava Aerosphere jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego (wpływ na kontrolę objawów i zapobieganie zaostrzeniom, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę (dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem).

Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek,

wymagających dializy, tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu POChP.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja stosowania

Aby zapewnić właściwe podanie produktu leczniczego, lekarz lub inny członek fachowego personelu medycznego powinien pokazać pacjentowi, jak prawidłowo używać inhalatora oraz regularnie sprawdzać poprawność techniki inhalacji stosowanej przez pacjenta. Należy także doradzić pacjentowi uważne przeczytanie ulotki dołączonej do opakowania i przestrzeganie instrukcji użycia podanej w ulotce.

Ważne jest poinstruowanie pacjentów, że:

- Nie należy używać inhalatora, jeżeli substancja pochłaniająca wilgoć znajdująca się w torebce foliowej wydostała się z opakowania. Aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia, inhalator powinien przed użyciem mieć temperaturę pokojową.
- Należy przygotować inhalator do użycia mocno nim potrząsając i uruchomić go w powietrze cztery razy przed pierwszym użyciem lub dwa razy, jeżeli inhalator nie był używany przez ponad siedem dni, był poddany cotygodniowemu myciu lub został upuszczony.
- Należy przepłukać jamę ustną wodą po wziewnym przyjęciu dawki, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła. Nie należy połykać wody.

Po uruchomieniu produktu leczniczego Riltrava Aerosphere, odmierzona objętość zawiesiny jest uwalniana z pojemnika ciśnieniowego. Gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik w tym samym czasie, w którym uruchamia inhalator, substancja trafia do dróg oddechowych razem z wdychanym powietrzem.

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizacją uruchomienia inhalatora i wykonania wdechu, mogą stosować produkt leczniczy Riltrava Aerosphere z komorą inhalacyjną (spejserem) w celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego. Produkt leczniczy Riltrava Aerosphere może być używany z komorą inhalacyjną, w tym typu Aerochamber Plus Flow-Vu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować do łagodzenia objawów ostrych

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tj. jako lek doraźny.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podanie formoterolu/glikopirionium/budezonidu może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, z wystąpieniem świszczącego oddechu i duszności bezpośrednio po podaniu dawki leku i stan ten może zagrażać życiu. Jeżeli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, leczenie tym produktem leczniczym należy natychmiast przerwać. Należy ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wdrożyć alternatywne leczenie.

Pogorszenie choroby

Zaleca się, aby nie przerywać nagle leczenia tym produktem leczniczym. Jeśli pacjent uzna leczenie za nieskuteczne, powinien kontynuować leczenie, jednak konieczne jest zgłoszenie się do lekarza. Zwiększenie stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę leczenia. Nagłe i postępujące nasilenie objawów POChP stanowi potencjalne zagrożenie życia, a pacjenta należy pilnie poddać ocenie medycznej.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym glikopirionium i formoterolu, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy, taki jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardię. Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z klinicznie istotną, niekontrolowaną i ciężką chorobą układu krążenia, taką jak niestabilna choroba niedokrwienna serca, ostry zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca i ciężka niewydolność serca.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc > 450 milisekund u mężczyzn lub > 470 milisekund u kobiet), które jest wrodzone lub wywołane stosowaniem produktów leczniczych.

Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów

Po zastosowaniu każdego kortykosteroidu wziewnego mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne w przypadku leczenia wziewnego niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Możliwy wpływ na gęstość kości należy wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów leczonych dużymi dawkami przez dłuższy czas, u których współistnieją czynniki ryzyka osteoporozy.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), którą zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów zmieniających leczenie ze steroidów doustnych, ponieważ przez dłuższy czas mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy. Na to ryzyko mogą być narażeni pacjenci, którzy byli leczeni dużą dawką kortykosteroidów lub otrzymywali najwyższą zalecaną dawkę kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas. U tych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności kory nadnerczy po

narażeniu na silny stres. Należy rozważyć dodatkową osłonę kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w okresach stresu lub planowego zabiegu chirurgicznego.

Zapalenie płuc u pacjentów z POChP

U pacjentów z POChP otrzymujących wziewne kortykosteroidy zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia płuc, w tym zapalenia płuc wymagającego hospitalizacji. Istnieją pewne dowody na zwiększone ryzyko zapalenia płuc wraz ze zwiększeniem dawki steroidów, ale nie zostało to jednoznacznie wykazane we wszystkich badaniach.

Nie ma jednoznacznych dowodów klinicznych na występowanie różnic między produktami zawierającymi wziewne kortykosteroidy, dotyczące stopnia ryzyka wystąpienia zapalenia płuc.

Lekarze powinni szczególnie wnikliwie obserwować pacjentów z POChP, czy nie rozwija się u nich zapalenie płuc, ponieważ kliniczne objawy takich zakażeń oraz zaostrzenia POChP często się nakładają.

Do czynników ryzyka zapalenia płuc u pacjentów z POChP należą: aktualne palenie tytoniu, starszy wiek, niski wskaźnik masy ciała (BMI) i ciężka postać POChP.

Hipokaliemia

Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię, która może wywoływać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zaleca się szczególną ostrożność w ciężkiej postaci POChP, ponieważ to działanie może być nasilone przez niedotlenienie narządów i tkanek. Hipokaliemię może również nasilać jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi, które mogą ją wywoływać, takimi jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

Wziewne stosowanie dużych dawek agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Z tego względu należy kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas leczenia, zgodnie z ustalonymi wytycznymi postępowania u pacjentów z cukrzycą.

Choroby współistniejące

Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z tyreotoksykozą.

Działanie przeciwcholinergiczne

Z powodu działania przeciwcholinergicznego, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z objawowym rozrostem gruczołu krokowego, zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania stosowania tego produktu leczniczego i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych lub podmiotowych.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwcholinergicznym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, dlatego pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), w tym pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, powinni być leczeni tym produktem leczniczym tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ten produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjentów tych należy monitorować w kierunku możliwych działań niepożądanych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji leków z tym produktem leczniczym, jednak na podstawie badań w warunkach *in vitro* uznaje się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych jest mała (patrz punkt 5.2).

Formoterol w stężeniach istotnych terapeutycznie nie hamuje aktywności enzymów CYP450 (patrz punkt 5.2). Budezonid i glikopironium w stężeniach istotnych terapeutycznie nie hamują i nie indukują aktywności enzymów CYP450.

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Należy oczekiwać, że jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A, np. itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV i produktami zawierającymi kobicystat spowoduje zwiększenie ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych i należy go unikać, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów; w takim przypadku pacjentów należy monitorować pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Ma to ograniczone znaczenie kliniczne w krótkotrwałym leczeniu (trwającym 1-2 tygodnie).

Ograniczone dane dotyczące interakcji z budezonidem wziewnym stosowanym w dużych dawkach wskazują, że może wystąpić znaczne zwiększenie jego stężenia w osoczu (średnio 4-krotne) w przypadku jednoczesnego podawania itrakonazolu w dawce 200 mg raz na dobę z wziewnym budezonidem (dawka pojedyncza 1000 mikrogramów).

Ponieważ glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi, które wpływają na mechanizm wydalania przez nerki. W warunkach *in vitro* glikopironium jest substratem dla białek transportowych w nerkach OCT2 i MATE1/2K. Wpływ cymetydyny, doświadczonego inhibitora OCT2 i MATE1, na dystrybucję glikopironium podanego wziewnie powodował ograniczone zwiększenie jego całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{0-t}) o 22% i niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny.

Interakcje farmakodynamiczne

Inne leki przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

Nie badano i nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami przeciwocholinergicznymi i (lub) długo działającymi lekami z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, gdyż może on nasilać znane działania niepożądane wziewnych antagonistów receptorów muskarynowych lub agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych będących agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może mieć potencjalne działanie addycyjne; z tego względu konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych będących agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych z formoterolem.

Hipokaliemia wywołana produktami leczniczymi

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze, w tym pochodne ksantyny, steroidy i diuretyki nieoszczędzające potasu mogą nasilać możliwe początkowe działanie hipokaliemiczne (patrz punkt

4.4). Hipokaliemia może zwiększać skłonność do zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Leki β -adrenolityczne

Leki β -adrenolityczne (w tym w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków β -adrenolitycznych, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Jeśli stosowanie leków β -adrenolitycznych jest konieczne, preferuje się kardioselektywne leki β -adrenolityczne.

Inne interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne leczenie chinidyną, dizopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoaminooksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i fenotiazynami może wydłużać odstępek QT i zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii komorowych. Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszyć tolerancję serca na agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoaminooksydazy, w tym produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Ryzyko wystąpienia arytmii jest zwiększone u pacjentów otrzymujących jednocześnie znieczulenie z zastosowaniem węglowodorów halogenowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania budezonidu, glikopirionium i formoterolu u kobiet w okresie ciąży.

Dane dotyczące wziewnego stosowania budezonidu u ponad 2500 kobiet w ciąży wskazują na brak zwiększonego ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem budezonidu. Badania po podaniu pojedynczej dawki u ludzi wykazały, że bardzo mała ilość glikopirionium przenika przez barierę łożyskową.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu propelentu HFO-1234ze(E) u ludzi w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jednak badania dotyczące wpływu HFO-1234ze(E) na reprodukcję oraz rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały klinicznie znaczących działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu tego produktu leczniczego na reprodukcję zwierząt. Wykazano, że budezonid ma toksyczny wpływ na zarodek i płód u szczurów i królików, co jest działaniem klasy glikokortykosteroidów. Po podaniu bardzo dużych dawek/przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej formoterol powoduje utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną masę urodzeniową i mniejszą przeżywalność potomstwa we wczesnym okresie pourodzeniowym, natomiast glikopirionium nie miało znamionnego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważać wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewana korzyść dla matki uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Farmakologiczne badanie kliniczne wykazało, że budezonid podawany wziewnie przenika do mleka kobiecego. Jednak w próbkach krwi niemowląt karmionych piersią budezonid nie był wykrywany. Na podstawie parametrów farmakokinetycznych oszacowano, że stężenie w osoczu dziecka stanowi mniej niż 0,17% stężenia w osoczu matki. W związku z tym nie należy spodziewać się działań wywołanych

budezonidem u dzieci karmionych piersią, których matki otrzymują terapeutyczne dawki tego produktu leczniczego. Nie wiadomo, czy glikopironium lub formoterol przenikają do mleka ludzkiego. Zgłoszono dowody świadczące o przenikaniu glikopironium i formoterolu do mleka samic szczurów.

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią należy rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania na szczurach wykazały niepożądany wpływ na płodność tylko podczas podawania dawek większych niż maksymalna ekspozycja na formoterol u ludzi (patrz punkt 5.3). Podawanie budezonidu i glikopironium w monoterapii nie miało niepożądanego wpływu na płodność szczurów. Jest mało prawdopodobne, aby ten produkt leczniczy podawany w zalecanej dawce wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Riltrava Aerosphere nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia niezbyt częstego działania niepożądanego – zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwocholinergicznych i β_2 -mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy były: zapalenie płuc (4,6%), kandydoza jamy ustnej (3,0%), ból głowy (2,7%) i zakażenie układu moczowego (2,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem tego produktu leczniczego w badaniach klinicznych oraz na doświadczeniu ze stosowaniem jego poszczególnych składników oddzielnie.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość występowania
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie płuc Zakażenie układu moczowego Kandydoza jamy ustnej	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania	Bardzo rzadko

	glikokortykosteroidów, np. niedoczynność nadnerczy	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperglikemia	Często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niepokój Bezsenna	Często
	Depresja Pobudzenie Niepokój, zwłaszcza ruchowy Nerwowość	Niezbyt często
	Nietypowe zachowanie	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy Drżenie	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	Jaskra Zaćma Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	Kołatanie serca	Często
	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe) Tachykardia	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Dysfonia Kaszel	Często
	Skurcz oskrzeli Podrażnienie gardła	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Powstawanie wybroczyn (siniaków)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni	Często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie płuc

Badanie KRONOS było 24-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 1896 pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (średnia wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 50% wartości należytnej, odchylenie standardowe [SD] 14%), z których u 26% wystąpiło zaostrzenie POChP w roku poprzedzającym przystąpienie do badania. Częstość występowania potwierdzonych zdarzeń zapalenia płuc zgłaszanych do 24. tygodnia wyniosła 1,9% (12 pacjentów) w grupie stosującej produkt leczniczy Riltrava Aerosphere (n=639); 1,6% (10 pacjentów) w grupie stosującej formoterolu fumaran dwuwodny/glikopirynium (FOR/GLY) w dawce 5/7,2 mikrogramów z użyciem inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (ang. metered dose inhaler, MDI) (n=625); 1,9% (6 pacjentów) w grupie stosującej formoterolu fumaran dwuwodny/budezonid (FOR/BUD) MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=314) i 1,3% (4 pacjentów) w grupie otwartego leczenia formoterolu fumaranem dwuwodnym/budezonidem w Turbuhalerze (FOR/BUD) TBH w dawce 6/200 mikrogramów (n=318).

Badanie ETHOS było 52-tygodniowym badaniem, w którym łącznie uczestniczyło 8529 pacjentów (w populacji do oceny bezpieczeństwa) z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego oraz z umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie, występującymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy (średnia wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela na wizycie przesiewowej wyniosła 43% wartości należnej, SD 10%). Częstość występowania potwierdzonego zapalenia płuc wyniosła 4,2% (90 pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Riltrava Aerosphere (n=2144); 3,5% (75 pacjentów) w grupie otrzymującej formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid (FOR/GLY/BUD) MDI w dawce 5/7,2/80 mikrogramów (n=2124); 2,3% (48 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/GLY MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów (n=2125) oraz 4,5% (96 pacjentów) w grupie otrzymującej FOR/BUD MDI w dawce 5/160 mikrogramów (n=2136).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nasilonych objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych ze stosowaniem leków przeciwocholinergicznych i (lub) β_2 -mimetyków, wśród których najczęściej występują: niewyraźne widzenie, suchość w jamie ustnej, nudności, skurcze mięśni, drżenie, ból głowy, kołatanie serca i skurczowe nadciśnienie tętnicze. W przypadku przewlekłego stosowania zbyt dużych dawek mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe glikokortykosteroidu.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania tego produktu leczniczego. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające wraz z właściwym monitorowaniem stanu pacjenta, w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL11

Mechanizm działania

Riltrava Aerosphere zawiera budezonid, glikokortykosteroid oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (lek przeciwocholinergiczny) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów β_2 -adrenergicznych.

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje szybkie (występujące w ciągu kilku godzin) i zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych.

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, często nazywanym także lekiem przeciwocholinergicznym. Głównym celem działania leków przeciwocholinergicznych są receptory muskarynowe znajdujące się w układzie oddechowym. W drogach oddechowych glikopironium wykazuje działanie farmakologiczne przez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich, co powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie antagonistyczne jest kompetycyjne i

odwracalne. Zapobieganie zwężeniu oskrzeli wywołanemu przez metylocholinę i acetylocholinę było zależne od dawki i utrzymywało się przez ponad 12 godzin.

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, który po podaniu wziewnym powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, a jego początek następuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji. Działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Riltrava Aerosphere oceniono u pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego w dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych, ETHOS i KRONOS. Oba badania były badaniami wieloośrodkowymi, prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. U pacjentów występowały objawy choroby, a wynik punktowy Testu Oceny POChP (ang. COPD Assessment Test, CAT) wynosił ≥ 10 podczas codziennego otrzymywania dwóch lub więcej terapii podtrzymujących przez co najmniej 6 tygodni poprzedzających badanie przesiewowe.

Badanie ETHOS było 52-tygodniowym badaniem (N=8588 zrandomizowanych pacjentów; 60% mężczyzn, średni wiek 65 lat), w którym porównywano dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę produktu leczniczego Riltrava Aerosphere, formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopirynium (FOR/GLY) MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów i formoterolu fumaranu dwuwodnego/budezonidu (FOR/BUD) MDI w dawce 5/160 mikrogramów. U pacjentów występowała POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wynosiła od $\geq 25\%$ do $< 65\%$ wartości należnej), a warunkiem koniecznym była obecność w wywiadzie jednego lub więcej umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP w roku poprzedzającym badanie przesiewowe. Odsetek pacjentów z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP wynosił odpowiednio 29%, 61% i 11%. Średnia początkowa wartość FEV_1 we wszystkich grupach wynosiła 1021-1066 ml, natomiast podczas badań przesiewowych średnia wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 43% wartości należnej, a średni wynik CAT wyniósł 19,6. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania ETHOS była częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP podczas leczenia w grupie otrzymującej produkt Riltrava Aerosphere w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI.

Badanie KRONOS było 24-tygodniowym badaniem (N=1 902 zrandomizowanych pacjentów; 71% mężczyzn, średni wiek 65 lat), w którym porównywano dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę produktu leczniczego Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI w dawce 5/7,2 mikrogramów, FOR/BUD MDI w dawce 5/160 mikrogramów oraz otwarte leczenie aktywnym lekiem porównawczym formoterolu fumaranem dwuwodnym/budezonidem podawanym przez Turbuhaler (FOR/BUD TBH) w dawce 6/200 mikrogramów. U pacjentów występowała POChP o nasileniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego (wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła od $\geq 25\%$ do $< 80\%$ wartości należnej). Odsetek pacjentów z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP wyniósł odpowiednio 49%, 43% i 8%. Średnia początkowa wartość FEV_1 we wszystkich grupach wyniosła 1050-1193 ml, a podczas badań przesiewowych średnia wartość FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 50% wartości należnej, ponad 26% pacjentów zgłaszało w wywiadzie jedno lub więcej umiarkowanych bądź ciężkich zaostrzeń POChP w ciągu poprzedzającego roku, a średni wynik CAT wyniósł 18,3. W podgrupie pacjentów kontynuowano obserwację przez 28 tygodni, do upływu 52 tyg. leczenia. Pierwszorzędnymi punktami końcowymi w badaniu KRONOS były: pole pod krzywą FEV_1 od 0 do 4 godzin (FEV_1 AUC₀₋₄) podczas leczenia w okresie 24 tygodni w odniesieniu do produktu Riltrava Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD MDI oraz spowodowana leczeniem zmiana względem wartości początkowych w porannej minimalnej wartości FEV_1 przed podaniem dawki w okresie 24 tygodni w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI.

W momencie włączenia do badania najczęstszym leczeniem podtrzymującym w POChP zgłaszanym w badaniach ETHOS i KRONOS były ICS + LABA + LAMA (odpowiednio 39%, 27%), ICS + LABA (odpowiednio 31%, 38%) i LAMA + LABA (odpowiednio 14%, 20%).

Wpływ na zaostrzenia choroby

Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia

W 52-tygodniowym badaniu ETHOS produkt leczniczy Riltrava Aerosphere istotnie zmniejszał roczną częstość występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń podczas leczenia o 24% (95% CI: 17, 31; $p < 0,0001$) w porównaniu z FOR/GLY MDI (częstość występowania; 1,08 w porównaniu z 1,42 zdarzenia na pacjento-rok) oraz o 13% (95% CI: 5, 21; $p = 0,0027$) w porównaniu z FOR/BUD MDI (częstość występowania; 1,08 w porównaniu z 1,24 zdarzenia na pacjento-rok).

Korzyści obserwowane w badaniu KRONOS w odniesieniu do rocznej częstości występowania umiarkowanych/ciężkich zaostrzeń POChP w okresie 24 tygodni były na ogół spójne z korzyściami obserwowanymi w badaniu ETHOS. Poprawa w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI była istotna statystycznie; jednak poprawa w porównaniu z leczeniem FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ciężkie zaostrzenia (będące przyczyną hospitalizacji lub zgonu)

W badaniu ETHOS produkt leczniczy Riltrava Aerosphere powodował zmniejszenie rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń podczas leczenia o 16% (95% CI: -3, 31; $p = 0,0944$) w porównaniu z leczeniem FOR/GLY MDI (częstość występowania; 0,13 w porównaniu z 0,15 zdarzenia na pacjento-rok) i o 20% (95% CI: 3, 34; $p = 0,0221$, nieuznane za statystycznie znamienne po uwzględnieniu wielokrotnych porównań) w porównaniu z leczeniem FOR/BUD MDI (częstość występowania; 0,13 w porównaniu z 0,16 zdarzenia na pacjento-rok).

W obu badaniach zaobserwowano korzyści w zakresie zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń u pacjentów z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką postacią POChP.

Wpływ na czynność płuc

W badaniach ETHOS i KRONOS produkt leczniczy Riltrava Aerosphere powodował podczas leczenia poprawę czynności płuc (FEV_1) w porównaniu z FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI (wyniki badania ETHOS, patrz Tabela 2, a wyniki badania KRONOS, patrz Tabela 3). Działanie to utrzymywało się w 24-tygodniowym okresie leczenia w obu badaniach oraz przez 52 tygodnie w badaniu ETHOS.

Tabela 2: Analizy czynności płuc – badanie ETHOS (dodatkowe badanie ze spirometrią)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/GLY MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Różnica między grupami terapeutycznymi 95% CI	
				Riltrava Aerosphere w porównaniu z FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD MDI
Wartość FEV_1 mierzona przy małym stężeniu leku („trough”) (ml) w ciągu 24 tygodni, średnia zmiana LS względem wartości początkowej (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 w ciągu 24 tygodni; średnia zmiana LS względem wartości początkowej (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p<0,0001
--	-----------	-----------	-----------	---	-----------------------------

wartość p-nieskorygowana o liczebność w hierarchicznym planie testowania

LS = metoda najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy, CI = przedziały ufności, N = liczba w populacji Intent-to-Treat

Tabela 3: Analizy czynności płuc – badanie KRONOS

	Riltrava Aerosphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Różnica między grupami terapeutycznymi 95% CI		
					Riltrava Aerosphere w porównaniu z FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere w porównaniu z FOR/BUD TBH
Wartość FEV ₁ mierzona przy małym stężeniu leku („trough”) (ml) w ciągu 24 tygodni, średnia zmiana LS względem wartości początkowej (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 w ciągu 24 tygodni; średnia zmiana LS względem wartości początkowej (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

wartość p nieskorygowana o liczebność w hierarchicznym planie testowania

LS = metoda najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy, CI = przedziały ufności, N = liczba w populacji Intent-to-Treat

Złagodzenie objawów

W badaniu ETHOS średni wyjściowy indeks duszności wynosił od 5,8 do 5,9 we wszystkich grupach terapeutycznych. Produkt leczniczy Riltrava Aerosphere znamienne łagodził duszność (mierzoną za pomocą wskaźnika nasilenia duszności TDI [ang. Transition Dyspnoea Index] w ciągu 24 tygodni) w porównaniu z FOR/GLY MDI (0,40 jednostki; 95% CI: 0,24; 0,55; p<0,0001) i w porównaniu z FOR/BUD MDI (0,31 jednostki; 95% CI: 0,15; 0,46; p<0,0001). Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie. W badaniu KRONOS średni wyjściowy indeks duszności wynosił od 6,3 do 6,5 we wszystkich grupach wiekowych. Produkt leczniczy Riltrava Aerosphere spowodował istotne złagodzenie duszności w okresie 24 tygodni w porównaniu z FOR/BUD TBH (0,46 jednostki; 95% CI: 0,16; 0,77; p=0,0031). Poprawa w porównaniu z FOR/GLY MDI i FOR/BUD MDI nie osiągnęła istotności statystycznej.

Jakość życia związana ze stanem zdrowia

W badaniu ETHOS produkt leczniczy Riltrava Aerosphere znamienne poprawiał stan zdrowia związany z chorobą (oceniany na podstawie łącznej punktacji za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego [ang. St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ]) w ciągu 24 tygodni w porównaniu z

FOR/GLY MDI (poprawa -1,62; 95% CI: -2,27; -0,97; $p < 0,0001$) i w porównaniu z FOR/BUD MDI (poprawa -1,38, 95% CI: -2,02; -0,73; $p < 0,0001$). Poprawa ta utrzymywała się przez 52 tygodnie. W badaniu KRONOS poprawa względem leczenia FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nie osiągnęła istotności statystycznej.

Stosowanie terapii doraźnej

W badaniu ETHOS produkt leczniczy Riltrava Aerosphere powodował znamienne zmniejszenie stosowania terapii doraźnej podczas leczenia w ciągu 24 tygodni w porównaniu z FOR/GLY MDI (różnica między grupami terapeutycznymi -0,51 rozpylenia/dobę; 95% CI: -0,68; -0,34; $p < 0,0001$) i FOR/BUD MDI (różnica między grupami terapeutycznymi -0,37 rozpylenia/dobę; 95% CI: -0,54; -0,20; $p < 0,0001$). Zmniejszenie zużycia tych leków utrzymywało się przez 52 tygodnie. W badaniu KRONOS różnice względem leczenia FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI i FOR/BUD TBH nie były istotne statystycznie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Riltrava Aerosphere we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w POChP (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wziewnym przyjęciu skojarzenia formoterolu, glikopirionium i budezonidu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej były podobne do właściwości obserwowanych dla każdej substancji czynnej podawanej oddzielnie.

Wpływ komory inhalacyjnej

Stosowanie tego produktu leczniczego z komorą inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu u zdrowych ochotników nie prowadziło do zwiększenia całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (mierzonej za pomocą $AUC_{0-\infty}$) na budezonid, glikopirionium lub formoterol. Zwiększenie C_{max} zaobserwowano po zastosowaniu komory inhalacyjnej dla budezonidu, glikopirionium i formoterolu odpowiednio o 27%, 88% i 50%. U pacjentów z małą ekspozycją bez komory inhalacyjnej (prawdopodobnie z powodu nieprawidłowej techniki inhalacyjnej) występował większy wzrost całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej podczas korzystania z komory inhalacyjnej.

Wchłanianie

Budezonid

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z POChP, stężenie maksymalne (C_{max}) budezonidu występowało w ciągu 20 do 40 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 1 dniu wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,3 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Glikopirionium

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z POChP C_{max} glikopirionium występowało po 6 minutach. Stan stacjonarny jest osiągany po około 3 dniach wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,8 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Formoterol

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z POChP C_{max} formoterolu występowało w ciągu 40 do 60 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 2 dniach wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,4 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Budezonid

Szacowana pozorna objętość dystrybucji budezonidu w stanie stacjonarnym wynosi 1200 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Budezonid wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Glikopironium

Szacowana pozorna objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wynosi 5500 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 2-500 nmol/l wiązanie glikopironium z białkami osocza wynosiło od 43% do 54%.

Formoterol

Szacowana pozorna objętość dystrybucji formoterolu w stanie stacjonarnym wynosi 2400 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 10-500 nmol/l wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosiło od 46% do 58%.

Metabolizm

Budezonid

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Glikopironium

Jak wynika z literatury i badania w warunkach *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, metabolizm odgrywa niewielką rolę w całkowitej eliminacji glikopironium. Głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie glikopironium jest CYP2D6.

Formoterol

Główny metabolizm formoterolu zachodzi na drodze bezpośredniej glukuronidacji i O-demetylacji, po których następuje sprzęganie i powstanie nieaktywnych metabolitów. Drugorzędowe szlaki metaboliczne obejmują deformylację i sprzęganie z siarczanami. CYP2D6 i CYP2C zostały zidentyfikowane jako odpowiedzialne w największym stopniu za O-demetylację.

Eliminacja

Budezonid

Budezonid jest wydalany w drodze przemian metabolicznych katalizowanych głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane z moczem w postaci wolnej lub sprzężonej. W moczu wykryto tylko nieznaczną ilość budezonidu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji budezonidu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił 5 godzin.

Glikopironium

Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg glikopironium znakowanego radioizotopem 85% dawki podanego leku wykryto w moczu 48 godzin po podaniu; część radioaktywności wykryto także w żółci. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji glikopironium, ustalony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił 15 godzin.

Formoterol

Wydalanie formoterolu badano u sześciu zdrowych osób po jednoczesnym podaniu doustnym i dożylnym formoterolu znakowanego radioizotopem. W tym badaniu 62% formoterolu znakowanego radioizotopem było wydalone z moczem, natomiast 24% było wydalone z kałem. Okres półtrwania

w końcowej fazie eliminacji formoterolu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wyniósł 10 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa/grupa etniczna i masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki na podstawie wpływu wieku, płci lub masy ciała na parametry farmakokinetyczne budezonidu, glikopironium i formoterolu. Nie obserwowano znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla wszystkich związków pomiędzy zdrowymi Japończykami, Chińczykami a osobami z krajów zachodnich. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak, ponieważ zarówno budezonid, jak i formoterol są wydalane przede wszystkim na drodze metabolizmu wątrobowego, można oczekiwać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwane z krążenia układowego przede wszystkim przez nerki, dlatego nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne budezonidu, glikopironium i formoterolu.

Wpływ zaburzeń czynności nerek na ekspozycję na budezonid, glikopironium i formoterol w okresie do 24 tygodni oceniano w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR) wynosił od 31 do 192 ml/min, co odzwierciedla stan od umiarkowanych zaburzeń czynności nerek do braku zaburzeń czynności nerek. Symulacja ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC₀₋₁₂) u pacjentów z POChP z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 45 ml/min) wskazuje na około 68% zwiększenie ekspozycji na glikopironium w porównaniu z pacjentami z POChP z prawidłową czynnością nerek (eGFR >90 ml/min). Nie wykazano wpływu czynności nerek na ekspozycję na budezonid lub formoterol. U pacjentów z POChP z małą masą ciała i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja ogólnoustrojowa na glikopironium może być około dwukrotnie większa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem skojarzenia budezonidu, glikopironium i formoterolu dotyczących działania genotoksycznego, rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa.

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję, prowadzonych na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady wrodzone (rozszerzenie podniebienia, zniekształcenia układu kostnego). Nie wydaje się jednak, aby wyniki badań na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi stosujących lek w zalecanych dawkach (patrz punkt 4.6). Budezonid nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy. U szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątrobowokomórkowych, co uważa się za efekt klasy u szczurów związany z długotrwałym narażeniem na kortykosteroidy.

Badania dotyczące wpływu formoterolu na reprodukcję u zwierząt wykazały nieznacznie zmniejszoną płodność u samców szczurów w przypadku dużej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną przeżywalność potomstwa we wczesnym okresie po urodzeniu i zmniejszenie masy urodzeniowej przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania leku w warunkach klinicznych. Niewielkie zwiększenie częstości występowania mięśniaków macicy obserwowano u szczurów i myszy leczonych formoterolem; działanie to uważa się za efekt klasy u gryzoni po długotrwałej ekspozycji na duże dawki agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Badania dotyczące wpływu glikopironium na reprodukcję u zwierząt wykazały zmniejszoną masę płodów szczurów i królików oraz małe przyrosty masy ciała potomstwa szczurów przed zakończeniem karmienia piersią po znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania u ludzi. U szczurów i myszy nie obserwowano dowodów na rakotwórcze działanie glikopironium.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

HFO-1234ze(E)
1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina
Wapnia chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Nie narażać na działanie temperatur wyższych niż 50°C. Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Riltrava Aerosphere to inhalator ciśnieniowy odmierzający dawkę, złożony z pojemnika pokrytego aluminium, z żółtym plastikowym urządzeniem dawkującym i ustnikiem z dołączoną szarą, plastikową nasadką chroniącą przed zakurzeniem, i ze wskaźnika dawki. Każdy inhalator jest pakowany osobno w torebkę z folii laminowanej, zawierającą saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz w pudełko tekturowe.

Opakowanie zawierające 1 pojemnik ze 120 dawkami.
Opakowania zbiorcze zawierające 360 dawek (3 pojemniki po 120 dawek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Pojemnika ciśnieniowego nie należy łamać, przebijać ani palić, nawet jeżeli jest pusty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/001 120 dawek
EU/1/21/1604/002 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 stycznia 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramów/14,4 mikrograma/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika) zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 18 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 14,4 mikrogramom glikopironium, i 160 mikrogramów budesonidu.

Odpowiada to dawce odmierzonej zawierającej 5,3 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 19,1 mikrograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 15,3 mikrogramom glikopironium, i 170 mikrogramów budesonidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Biała zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Riltrava Aerosphere jest wskazany w leczeniu podtrzymującym astmy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których choroba nie jest odpowiednio kontrolowana skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego w średniej dawce z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 .

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka to dwie inhalacje dwa razy na dobę (dwie inhalacje rano i dwie inhalacje wieczorem).

Pacjentów należy poinformować, aby przyjmowali produkt Riltrava Aerosphere codziennie, nawet jeśli nie występują objawy choroby.

Jeżeli dawka została pominięta, należy przyjąć ją jak najszybciej, a kolejną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku 65 lat i starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagających dializy, tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ten produkt leczniczy można stosować w zalecanej dawce u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Może on być także stosowany w zalecanej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowania dawki w leczeniu astmy u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Riltrava Aerosphere u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie wziewne.

Instrukcja stosowania

Aby zapewnić właściwe podanie produktu leczniczego, lekarz lub inny członek fachowego personelu medycznego powinien pokazać pacjentowi, jak prawidłowo używać inhalatora oraz regularnie sprawdzać poprawność techniki inhalacji stosowanej przez pacjenta. Należy także doradzić pacjentowi uważne przeczytanie ulotki dołączonej do opakowania i przestrzeganie instrukcji użycia podanej w ulotce.

Ważne jest poinstruowanie pacjentów, że:

- Nie należy używać inhalatora, jeżeli substancja pochłaniająca wilgoć znajdująca się w torebce foliowej wydostała się z opakowania. Aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia, inhalator powinien przed użyciem mieć temperaturę pokojową.
- Należy przygotować inhalator do użycia mocno nim potrząsając i uruchomić go w powietrze cztery razy przed pierwszym użyciem lub dwa razy, jeżeli inhalator nie był używany przez ponad siedem dni, był poddany cotygodniowemu myciu lub został upuszczony.
- Należy przepłukać jamę ustną wodą po wziewnym przyjęciu dawki, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia pleśniawek jamy ustnej i gardła. Nie należy połykać wody.

Po uruchomieniu produktu leczniczego Riltrava Aerosphere, odmierzona objętość zawiesiny jest uwalniana z pojemnika ciśnieniowego. Gdy pacjent wykonuje wdech przez ustnik w tym samym czasie, w którym uruchamia inhalator, substancja trafia do dróg oddechowych razem z wdychanym powietrzem.

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizacją uruchomienia inhalatora i wykonania wdechu, mogą stosować produkt leczniczy Riltrava Aerosphere z komorą inhalacyjną (spejserem) w celu zapewnienia właściwego podania produktu leczniczego. Riltrava Aerosphere może być używany z komorą inhalacyjną, w tym typu Aerochamber Plus Flow-Vu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stosować do łagodzenia objawów ostrych

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany w leczeniu ostrych epizodów skurczu oskrzeli, tj. jako lek doraźny.

Paradoksalny skurcz oskrzeli

Podanie formoterolu/glikopirynium/budezonidu może wywołać paradoksalny skurcz oskrzeli, z wystąpieniem świszczącego oddechu i duszności bezpośrednio po podaniu dawki leku i stan ten może zagrażać życiu. Jeżeli wystąpi paradoksalny skurcz oskrzeli, leczenie tym produktem leczniczym należy natychmiast przerwać. Należy ocenić stan pacjenta i w razie konieczności wdrożyć alternatywne leczenie.

Pogorszenie choroby

Zaleca się, aby nie przerywać nagle leczenia tym produktem leczniczym. Jeśli pacjent uzna leczenie za nieskuteczne, powinien kontynuować leczenie, jednak konieczne jest zgłoszenie się do lekarza. Zwiększenie stosowania doraźnych leków rozszerzających oskrzela wskazuje na pogorszenie choroby podstawowej i uzasadnia ponowną ocenę leczenia. Nagłe i postępujące nasilenie objawów astmy stanowi potencjalne zagrożenie życia, a pacjenta należy pilnie poddać ocenie medycznej.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Po podaniu antagonistów receptora muskarynowego i leków sympatykomimetycznych, w tym glikopirynium i formoterolu, można zaobserwować wpływ na układ sercowo-naczyniowy, taki jak zaburzenia rytmu serca, np. migotanie przedsionków i tachykardię. Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z klinicznie istotną, niekontrolowaną i ciężką chorobą układu krążenia, taką jak niestabilna choroba niedokrwienna serca, ostry zawał mięśnia sercowego, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca i ciężka niewydolność serca.

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z rozpoznanym lub podejrzanym wydłużeniem odstępu QTc (QTc >450 milisekund u mężczyzn lub >470 milisekund u kobiet), które jest wrodzone lub wywołane stosowaniem produktów leczniczych.

Ogólnoustrojowe działanie kortykosteroidów

Po zastosowaniu każdego kortykosteroidu wziewnego mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Wystąpienie tych działań jest dużo mniej prawdopodobne w przypadku leczenia wziewnego niż po zastosowaniu kortykosteroidów doustnych. Do możliwych działań ogólnoustrojowych należą: zespół Cushinga, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaćma i jaskra. Możliwy wpływ na gęstość kości należy wziąć pod uwagę szczególnie u pacjentów leczonych dużymi dawkami przez dłuższy czas, u których współistnieją czynniki ryzyka osteoporozy.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), którą zgłaszano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów (patrz punkt 4.8).

Zmiana z leczenia doustnego

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów zmieniających leczenie ze steroidów doustnych, ponieważ przez dłuższy czas mogą być narażeni na ryzyko zaburzeń czynności nadnerczy. Na to ryzyko mogą być narażeni pacjenci, którzy byli leczeni dużą dawką kortykosteroidów lub otrzymywali najwyższą zalecaną dawkę kortykosteroidów wziewnych przez dłuższy czas. U tych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności kory nadnerczy po narażeniu na silny stres. Należy rozważyć dodatkową osłonę kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym w okresach stresu lub planowego zabiegu chirurgicznego.

Hipokaliemia

Leczenie agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować potencjalnie ciężką hipokaliemię, która może wywoływać działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zaleca się szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką postacią astmy, ponieważ to działanie może być nasilone przez niedotlenienie narządów i tkanek. Hipokaliemię może również nasilać jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi, które mogą ją wywoływać, takimi jak pochodne ksantyny, steroidy i leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Hiperglikemia

Wziewne stosowanie dużych dawek agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych może powodować zwiększenie stężenia glukozy w osoczu. Z tego względu należy kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas leczenia, zgodnie z ustalonymi wytycznymi postępowania u pacjentów z cukrzycą.

Choroby współistniejące

Ten produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów z tyreotoksykozą.

Działanie przeciwocholinergiczne

Z powodu działania przeciwocholinergicznego, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z objawowym rozrostem gruczołu krokowego, zatrzymaniem moczu lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania oraz o konieczności przerwania stosowania tego produktu leczniczego i natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów przedmiotowych lub podmiotowych.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwocholinergicznym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, dlatego pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), w tym pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, powinni być leczeni tym produktem leczniczym tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ten produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjentów tych należy monitorować w kierunku możliwych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Zaleca się regularne monitorowanie wzrostu u dzieci otrzymujących długotrwałe leczenie wziewnymi kortykosteroidami. W przypadku spowolnienia wzrostu należy dokonać ponownej oceny leczenia

mającej na celu zmniejszenie dawki kortykosteroidu wziewnego do najmniejszej dawki pozwalającej utrzymać skuteczną kontrolę astmy, jeśli jest to możliwe. Należy dokonać starannej oceny korzyści z leczenia kortykosteroidem względem możliwego ryzyka zahamowania wzrostu. Ponadto należy rozważyć skierowanie pacjenta do pulmonologa dziecięcego.

Ograniczone dane z badań długoterminowych sugerują, że większość dzieci i młodzieży leczonych budezonidem wziewnym ostatecznie osiągnie swój docelowy wzrost osoby dorosłej. Obserwowano jednak początkowe niewielkie, ale przemijające zmniejszenie wzrostu (o około 1 cm). Na ogół występuje ono w pierwszym roku leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji leków z tym produktem leczniczym, jednak na podstawie badań w warunkach *in vitro* uznaje się, że możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych jest mała (patrz punkt 5.2).

Formoterol w stężeniach istotnych terapeutycznie nie hamuje aktywności enzymów CYP450 (patrz punkt 5.2). Budezonid i glikopironium w stężeniach istotnych terapeutycznie nie hamują i nie indukują aktywności enzymów CYP450.

Metabolizm budezonidu przebiega głównie z udziałem CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Należy oczekiwać, że jednoczesne leczenie silnymi inhibitorami CYP3A, np. itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV i produktami zawierającymi kobicystat spowoduje zwiększenie ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych i należy go unikać, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów; w takim przypadku pacjentów należy monitorować pod kątem ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. Ma to ograniczone znaczenie kliniczne w krótkotrwałym leczeniu (trwającym 1-2 tygodnie).

Ograniczone dane dotyczące interakcji z budezonidem wziewnym stosowanym w dużych dawkach wskazują, że może wystąpić znaczne zwiększenie jego stężenia w osoczu (średnio 4-krotne) w przypadku jednoczesnego podawania itrakonazolu w dawce 200 mg raz na dobę z wziewnym budezonidem (dawka pojedyncza 1000 mikrogramów).

Ponieważ glikopironium jest wydalone głównie przez nerki, mogą wystąpić interakcje z produktami leczniczymi, które wpływają na mechanizm wydalania przez nerki. W warunkach *in vitro* glikopironium jest substratem dla białek transportowych w nerkach OCT2 i MATE1/2K. Wpływ cymetydyny, doświadczonego inhibitora OCT2 i MATE1, na dystrybucję glikopironium podanego wziewnie powodował ograniczone zwiększenie jego całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC_{0-t}) o 22% i niewielkie zmniejszenie klirensu nerkowego o 23%, spowodowane jednoczesnym podawaniem cymetydyny.

Interakcje farmakodynamiczne

Inne leki przeciwmuskarynowe i sympatykomimetyczne

Nie badano i nie zaleca się jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z innymi lekami przeciwocholinergicznymi i (lub) długo działającymi lekami z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, gdyż może on nasilać znane działania niepożądane wziewnych antagonistów receptorów muskarynowych lub agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych będących agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych może mieć potencjalne działanie addycyjne; z tego względu konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych będących agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych z formoterolem.

Hipokaliemia wywołana produktami leczniczymi

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze, w tym pochodne ksantyny, steroidy i diuretyki nieoszczędzające potasu mogą nasilać możliwe początkowe działanie hipokaliemiczne (patrz punkt 4.4). Hipokaliemia może zwiększać skłonność do zaburzeń rytmu serca u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy.

Leki β -adrenolityczne

Leki β -adrenolityczne (w tym w postaci kropli do oczu) mogą osłabiać lub hamować działanie formoterolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania leków β -adrenolitycznych, chyba że spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Jeśli stosowanie leków β -adrenolitycznych jest konieczne, preferuje się kardioselektywne leki β -adrenolityczne.

Inne interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne leczenie chinidyną, dizopiramidem, prokainamidem, lekami przeciwhistaminowymi, inhibitorami monoamino oksydazy, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i fenotiazynami może wydłużać odstęp QT i zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii komorowych. Ponadto, L-dopa, L-tyroksyna, oksytocyna i alkohol mogą zmniejszyć tolerancję serca na agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Jednoczesne leczenie inhibitorami monoamino oksydazy, w tym produktami leczniczymi o podobnych właściwościach, takimi jak furazolidon i prokarbazyna, może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Ryzyko wystąpienia arytmii jest zwiększone u pacjentów otrzymujących jednocześnie znieczulenie z zastosowaniem węglowodorów halogenowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania budezonidu, glikopirionium i formoterolu u kobiet w okresie ciąży.

Dane dotyczące wziewnego stosowania budezonidu u ponad 2 500 kobiet w ciąży wskazują na brak zwiększonego ryzyka działań teratogennych związanych ze stosowaniem budezonidu. Badania po podaniu pojedynczej dawki u ludzi wykazały, że bardzo mała ilość glikopirionium przenika przez barierę łożyskową.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu ani danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania propelentu norfluranu (HFA-134a) u ludzi w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jednak badania dotyczące wpływu HFA-134a na reprodukcję oraz rozwój zarodka i płodu u zwierząt nie wykazały klinicznie znaczących działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu tego produktu leczniczego na reprodukcję zwierząt. Wykazano, że budezonid ma toksyczny wpływ na zarodek i płód u szczurów i królików, co jest działaniem klasy glikokortykosteroidów. Po podaniu bardzo dużych dawek/przy bardzo dużej ekspozycji ogólnoustrojowej formoterol powoduje utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną masę urodzeniową i mniejszą przeżywalność potomstwa we wczesnym okresie pourodzeniowym, natomiast glikopirionium nie miało znamionnego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom w ciąży należy rozważać wyłącznie w sytuacji, gdy spodziewana korzyść dla matki uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Farmakologiczne badanie kliniczne wykazało, że budezonid podawany wziewnie przenika do mleka kobiecego. Jednak w próbkach krwi niemowląt karmionych piersią budezonid nie był wykrywany. Na podstawie parametrów farmakokinetycznych oszacowano, że stężenie w osoczu dziecka stanowi mniej niż 0,17% stężenia w osoczu matki. W związku z tym nie należy spodziewać się działań wywołanych budezonidem u dzieci karmionych piersią, których matki otrzymują terapeutyczne dawki tego produktu leczniczego. Nie wiadomo, czy glikopironium lub formoterol przenikają do mleka ludzkiego. Zgłoszono dowody świadczące o przenikaniu glikopironium i formoterolu do mleka samic szczurów.

Podawanie tego produktu leczniczego kobietom karmiącym piersią należy rozważyć tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania na szczurach wykazały niepożądany wpływ na płodność tylko podczas podawania dawek większych niż maksymalna ekspozycja na formoterol u ludzi (patrz punkt 5.3). Podawanie budezonidu i glikopironium w monoterapii nie miało niepożądanego wpływu na płodność szczurów. Jest mało prawdopodobne, aby ten produkt leczniczy podawany w zalecanej dawce wpływał na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Riltrava Aerosphere nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia niezbyt częstego działania niepożądanego – zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa charakteryzuje się efektem klasy kortykosteroidów, leków przeciwocholinergicznych i β_2 -mimetyków, związanym z poszczególnymi składnikami skojarzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów z astmą były: ból głowy (2,2%), dysfonia (1,9%) i zakażenie układu moczowego (1,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych opiera się na doświadczeniu ze stosowaniem tego produktu leczniczego w badaniach klinicznych oraz na doświadczeniu ze stosowaniem jego poszczególnych składników oddzielnie.

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowany termin	Częstość występowania
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zakażenie układu moczowego Kandydoza jamy ustnej	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana

<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Objawy przedmiotowe i podmiotowe ogólnoustrojowego działania glikokortykosteroidów, np. niedoczynność nadnerczy	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hiperglikemia	Często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niepokój Bezsenna	Często
	Depresja Pobudzenie Niepokój, zwłaszcza ruchowy Nerwowość	Niezbyt często
	Nietypowe zachowanie	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy Drżenie	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	Jaskra Zaćma Niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	Kołatanie serca	Często
	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków, częstoskurcz nadkomorowy i skurcze dodatkowe) Tachykardia	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Dysfonia Kaszel	Często
	Skurcz oskrzeli Podrażnienie gardła	Niezbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności	Często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Powstawanie wybroczyn (siniaków)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Skurcze mięśni	Często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często

Dzieci i młodzież

Łącznie 128 pacjentów z populacji młodzieży z niekontrolowaną astmą, w wieku od 12 do <18 lat zostało włączonych do dwóch badań KALOS i LOGOS, trwających od 24 do 52 tygodni we wszystkich grupach terapeutycznych (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa stosowania u młodzieży był podobny jak w całej populacji badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do nasilonych objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych ze stosowaniem leków przeciwocholinergicznych i (lub) β_2 -mimetyków, wśród których najczęściej występują: niewyraźne widzenie, suchość w jamie ustnej, nudności, skurcze mięśni, drżenie, ból głowy, kołatanie serca i skurczowe nadciśnienie tętnicze. W przypadku przewlekłego stosowania zbyt dużych dawek mogą wystąpić działania ogólnoustrojowe glikokortykosteroidu.

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania tego produktu leczniczego. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie wspomagające wraz z właściwym monitorowaniem stanu pacjenta, w razie konieczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, leki adrenergiczne w skojarzeniu z lekami przeciwocholinergicznymi, w tym potrójne skojarzenia z kortykosteroidami, kod ATC: R03AL11

Mechanizm działania

Riltrava Aerosphere zawiera budezonid, glikokortykosteroid oraz dwa leki rozszerzające oskrzela: glikopironium, długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (lek przeciwocholinergiczny) i formoterol, długo działającego agonistę receptorów β_2 -adrenergicznych.

Budezonid jest glikokortykosteroidem, który po podaniu wziewnym wykazuje szybkie (występujące w ciągu kilku godzin) i zależne od dawki działanie przeciwzapalne w drogach oddechowych.

Glikopironium jest długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych, często nazywanym także lekiem przeciwocholinergicznym. Głównym celem działania leków przeciwocholinergicznych są receptory muskarynowe znajdujące się w układzie oddechowym. W drogach oddechowych glikopironium wykazuje działanie farmakologiczne przez zahamowanie receptora M3 w mięśniach gładkich, co powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie antagonistyczne jest kompetycyjne i odwracalne. Zapobieganie zwężeniu oskrzeli wywołanemu przez metylocholiny i acetylocholiny było zależne od dawki i utrzymywało się przez ponad 12 godzin.

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów β_2 -adrenergicznych, który po podaniu wziewnym powoduje szybkie i długotrwałe rozluźnienie mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela jest zależne od dawki, a jego początek następuje w ciągu 1-3 minut po inhalacji. Działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

Działanie farmakodynamiczne

W dwóch badaniach III fazy trwających od 24 do 52 tygodni (KALOS i LOGOS) wszystkie grupy terapeutyczne wykazywały szybki początek działania leku, co zostało wykazane poprzez poprawę wartości FEV₁ po 5 minutach w dniu 1. w porównaniu z wartością początkową. W przypadku produktu Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów średnia zmiana względem wartości początkowej w obrębie grupy wyniosła 161 ml (95% CI: 145, 177) i 180 ml (95% CI: 162, 197) odpowiednio w badaniach KALOS i LOGOS.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Riltrava Aerosphere oceniono u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z niewystarczająco kontrolowaną astmą w dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby, KALOS i LOGOS.

Badania KALOS i LOGOS były dwoma badaniami trwającymi od 24 do 52 tygodni (KALOS: 2 144 uczestników poddanych randomizacji i leczeniu; 65% kobiet, średni wiek 52 lata [zakres: od 12 do 80 lat], 24% uczestników w wieku 65 lat i starszych; i LOGOS: 2 167 uczestników poddanych randomizacji i leczeniu; 61% kobiet, średni wiek 52 lata [zakres: od 12 do 80 lat], 19% uczestników w wieku 65 lat i starszych), obejmującymi cztery grupy terapeutyczne, w których porównywano dwie inhalacje podawane dwa razy na dobę produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów, produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów, formoterolu fumaranu dwuwodnego/budezonidu podawanych w inhalatorze ciśnieniowym z dozownikiem (ang. metered dose inhaler, MDI) (FOR/BUD MDI) 5/160 mikrogramów oraz FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów. Przed randomizacją pacjenci otrzymywali FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów w dawce dwie inhalacje dwa razy na dobę podczas 4-tygodniowego okresu wstępnego w obu badaniach. Do podawania FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów wykorzystywano taki sam inhalator i technologię Aerosphere dostarczania leku, jak w produkcie Riltrava Aerosphere.

Oba badania przeprowadzono u pacjentów z astmą w wieku 12 lat i starszych, u których nadal występowały objawy choroby i którzy nie uzyskali wystarczającej kontroli astmy, co zostało potwierdzone całkowitym wynikiem kwestionariusza kontroli astmy (ang. Asthma Control Questionnaire, ACQ)-7 $\geq 1,5$ pomimo leczenia średnią lub dużą dawką kortykosteroidu wziewnego (ang. inhaled corticosteroid, ICS)/długo działającego agonisty receptorów β_2 -adrenergicznych (ang. long-acting β_2 -agonist, LABA) i wartością FEV₁ przed przyjęciem leku rozszerzającego oskrzela wynoszącą <80% wartości należnej u uczestników w wieku ≥ 18 lat lub <90% wartości należnej u uczestników w wieku od 12 do <18 lat.

Mediana czasu trwania astmy u pacjentów uczestniczących w badaniu KALOS wynosiła 16 lat (zakres: 1-74), wyjściowa średnia wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 59% wartości należnej (odchylenie standardowe [SD] 12%), a wyjściowy średni wynik kwestionariusza ACQ-5 wyniósł 2,49 (SD 0,66). W roku poprzedzającym przystąpienie do badania 33% pacjentów doświadczyło 0 ciężkich zaostrzeń, u 46% pacjentów wystąpiło 1 ciężkie zaostrzenie, a u 21% pacjentów wystąpiły ≥ 2 ciężkie zaostrzenia. W chwili włączenia do badania 57% pacjentów stosowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 43% pacjentów stosowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA.

Mediana czasu trwania astmy u pacjentów uczestniczących w badaniu LOGOS wynosiła 15 lat (zakres: 1-76), wyjściowa średnia wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 59% wartości należnej (SD 13%), a wyjściowy średni wynik kwestionariusza ACQ-5 wyniósł 2,49 (SD 0,66). W roku poprzedzającym przystąpienie do badania 51% pacjentów doświadczyło 0 ciężkich zaostrzeń, u 40% pacjentów wystąpiło 1 ciężkie zaostrzenie, a u 9% pacjentów wystąpiły ≥ 2 ciężkie zaostrzenia. W chwili włączenia do badania 73% pacjentów stosowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 26% pacjentów stosowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA.

W łącznej populacji badań KALOS i LOGOS w roku poprzedzającym przystąpienie do badania 42% pacjentów doświadczyło 0 ciężkich zaostrzeń, u 43% pacjentów wystąpiło 1 ciężkie zaostrzenie, a ≥ 2 ciężkie zaostrzenia wystąpiły u 15% pacjentów. W chwili włączenia do badania 65% pacjentów stosowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 34% pacjentów stosowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w poszczególnych badaniach, KALOS i LOGOS, była zmiana względem wartości początkowych w porannej minimalnej wartości FEV₁ przed podaniem dawki w okresie 24 tygodni podczas stosowania produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu ze zbiorczymi danymi grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD.

Pierwszorzędowym zbiorczym punktem końcowym w oparciu o połączoną analizę badań KALOS i LOGOS była częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy podczas stosowania produktu Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu ze zbiorczymi danymi grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD.

Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach KALOS i LOGOS była zmiana $FEV_1 AUC_{0-3}$ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych podczas stosowania produktu Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu ze zbiorczymi danymi grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD.

Wpływ na czynność płuc

W obu badaniach KALOS i LOGOS leczenie produktem Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z połączonymi grupami terapeutycznymi otrzymującymi FOR/BUD spowodowało statystycznie istotną poprawę zmiany w porannej minimalnej wartości FEV_1 przed podaniem dawki oraz zmiany $FEV_1 AUC_{0-3}$ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych (patrz tabela 2).

Tabela 2: Analizy czynności płuc – badania KALOS i LOGOS

	KALOS		LOGOS	
Leczenie ¹	Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 µg (N=594)	FOR/BUD zbiorczo ² (N=1 208)	Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 µg (N=585)	FOR/BUD zbiorczo ² (N=1 192)
Zmiana w porannej minimalnej wartości FEV ₁ (ml) przed przyjęciem dawki w okresie 24 tygodni względem wartości początkowej				
n	593	1 204	582	1 183
Średnia zmiana LS	155	99	171	74
Różnica	56		97	
95% CI	(31, 82)		(70, 123)	
Wartość p	<0,001 ³		<0,001 ³	
Zmiana w FEV ₁ AUC ₀₋₃ (ml) w okresie 24 tygodni względem wartości początkowej				
n	593	1 205	582	1 186
Średnia zmiana LS	308	239	345	232
Różnica	69		112	
95% CI	(44, 94)		(87, 138)	
Wartość p	<0,001 ³		<0,001 ³	

¹Podawane jako dwie inhalacje dwa razy na dobę

²Zbiorczo dla FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów i FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów

³Statystycznie istotna według procedury kontrolnej błędów I rodzaju

AUC_{0-3} =pole pod krzywą 0 do 3 godzin; CI=przedział ufności; FEV_1 =natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej; n=liczba pacjentów bez brakującej wartości w okresie 24 tygodni

W połączonej analizie badań KALOS i LOGOS leczenie produktem Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów (N=1 179) spowodowało zwiększenie porannej minimalnej wartości FEV_1 przed przyjęciem dawki w okresie 24 tygodni o 166 ml względem wartości początkowej (średnia zmiana LS) w porównaniu z 90 ml w połączonych grupach terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (różnica: 76 ml, 95% CI: 57, 94). Podobną poprawę zaobserwowano w odniesieniu do zmiany $FEV_1 AUC_{0-3}$ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych w połączonej analizie badań KALOS i LOGOS, porównując Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów z połączonymi grupami otrzymującymi FOR/BUD (różnica: 90 ml, 95% CI: 72, 108). Poprawa czynności płuc utrzymywała się przez okres 52 tygodni.

Wpływ na ciężkie zaostrzenia choroby

Występowanie zaostrzeń astmy oceniano w całym 52-tygodniowym okresie leczenia. Ciężkie zaostrzenia astmy zdefiniowano jako nasilenie objawów astmy wymagające leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym przez co najmniej 3 dni, wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej wizyty lekarskiej z leczeniem kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym, hospitalizacji i (lub) zakończone zgonem.

W połączonej analizie badań KALOS i LOGOS leczenie produktem Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie (14%) rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w porównaniu z wynikiem uzyskanym w połączonych grupach terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (patrz tabela 3).

Tabela 3: Częstość występowania ciężkich zaostrzeń – połączona analiza badań KALOS i LOGOS

	Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 µg	FOR/BUD¹ zbiorczo
Calkowita populacja	N=1 179	N=2 400
Liczba (%) pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	398 (34%)	914 (38%)
Liczba zdarzeń	612	1 444
Skorygowana roczna częstość zdarzeń	0,54	0,63
Współczynnik częstości w porównaniu z grupą porównawczą (95% CI)	0,86 (0,76; 0,97)	
Wartość p	0,012 ²	
Pacjenci z ≥1 ciężkimi zaostrzeniami w poprzednim roku	N=665	N=1 367
Liczba (%) pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	255 (38%)	590 (43%)
Liczba zdarzeń	419	976
Skorygowana roczna częstość zdarzeń	0,62	0,72
Współczynnik częstości w porównaniu z grupą porównawczą (95% CI)	0,86 (0,74; 1,00)	
Pacjenci bez ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku	N=514	N=1 033
Liczba (%) pacjentów z co najmniej 1 zdarzeniem	143 (28%)	324 (31%)
Liczba zdarzeń	193	468
Skorygowana roczna częstość zdarzeń	0,46	0,55
Współczynnik częstości w porównaniu z grupą porównawczą (95% CI)	0,83 (0,68; 1,02)	

CI=przedział ufności; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej

¹:Zbiorczo dla FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów i FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów

²: Statystycznie istotna według procedury kontrolnej błędów I rodzaju.

Kontrola astmy i jakość życia związana ze stanem zdrowia

Kontrolę astmy i jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano w każdym badaniu za pomocą kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-5 i ACQ-7) oraz kwestionariusza oceny jakości życia z astmą (ang. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ+12).

W połączonej analizie badań KALOS i LOGOS wszystkie grupy terapeutyczne wykazywały poprawę wyników dotyczących kontroli objawów i jakości życia związanej ze stanem zdrowia względem oceny początkowej, na co wskazywały zmiany w wynikach ACQ-7 i AQLQ+12. Odsetek pacjentów, u których uzyskano minimalną klinicznie istotną różnicę (ang. minimum clinically important difference, MCID; ≥0,5) w ACQ-7, wyniósł 70% dla produktu Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w

porównaniu z 65% dla połączonych grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD w okresie 24 tygodni (iloraz szans [OR] 1,26; 95% CI: 1,08; 1,47). Odsetek pacjentów, u których uzyskano MCID $\geq 0,5$ w AQLQ+12, wyniósł 58% dla produktu Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z 57% dla połączonych grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD w okresie 24 tygodni (OR 1,10; 95% CI: 0,94; 1,29). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, oceniana za pomocą kwestionariusza ACQ-5 (zawierającego 5 pytań dotyczących objawów z kwestionariusza ACQ-7) był podobny jak w przypadku kwestionariusza ACQ-7 w okresie 24 tygodni.

Dzieci i młodzież

Łącznie 128 pacjentów z populacji młodzieży w wieku od 12 do <18 lat z niekontrolowaną astmą zostało zrandomizowanych w badaniach KALOS i LOGOS oraz było leczonych dwiema inhalacjami dwa razy na dobę produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów (N=30) lub produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów (N=19) w porównaniu z dwiema inhalacjami dwa razy na dobę FOR/BUD MDI 5/160 mikrogramów lub FOR/BUD MDI 4,5/160 mikrogramów,).

W badaniach KALOS i LOGOS, przed rozpoczęciem badania, 72% pacjentów z populacji młodzieży przyjmowało średnią dawkę ICS w skojarzeniu z LABA, a 27% przyjmowało dużą dawkę ICS w skojarzeniu z LABA. Zmiana względem wartości początkowych w porannej minimalnej wartości FEV₁ przed podaniem dawki w okresie 24 tygodni wyniosła 344 ml podczas stosowania produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów w porównaniu z 289 ml zbiorczo dla grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (różnica 55 ml, 95% CI: -58, 169). Zmiana FEV₁ AUC₀₋₃ w okresie 24 tygodni względem wartości początkowych dla produktu leczniczego Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów wyniosła 459 ml w porównaniu z 404 ml zbiorczo dla grup terapeutycznych przyjmujących FOR/BUD (różnica 56 ml, 95% CI: -51, 162). U pacjentów z populacji młodzieży, którzy otrzymali leczenie produktem Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów, częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy wyniosła 0,19 w porównaniu z 0,38 zbiorczo dla grup terapeutycznych otrzymujących FOR/BUD (współczynnik częstości 0,51, 95% CI: 0,18; 1,48). W zbiorczej analizie badań KALOS i LOGOS nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami z populacji młodzieży a całą populacją badania.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w astmie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wziewnym przyjęciu skojarzenia formoterolu, glikopironium i budezonidu właściwości farmakokinetyczne każdej substancji czynnej były podobne do właściwości obserwowanych dla każdej substancji czynnej podawanej oddzielnie.

Wpływ komory inhalacyjnej

Stosowanie tego produktu leczniczego z komorą inhalacyjną Aerochamber Plus Flow-Vu u zdrowych ochotników zwiększyło całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową (mierzoną za pomocą AUC_{0-t}) na budezonid i glikopironium odpowiednio o 33% i 55%, natomiast ekspozycja na formoterol nie zmieniła się. U zdrowych ochotników z dobrą techniką inhalacyjną ekspozycja ogólnoustrojowa nie zwiększyła się podczas korzystania z komory inhalacyjnej.

Wchłanianie

Budezonid

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z astmą, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia budezonidu w osoczu (T_{max}) wyniosła około 40 minut. Stan stacjonarny jest

osiągany po około 1 dniu wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,3 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Glikopironium

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z astmą $T_{\max}$ glikopironium wyniósł około 6 minut. Stan stacjonarny jest osiągany po około 2,4 dnia wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 2 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Formoterol

Po wziewnym podaniu tego produktu leczniczego pacjentom z astmą $T_{\max}$ formoterolu wyniósł około 1,5 godziny. Stan stacjonarny jest osiągany po około 2 dniach wielokrotnego podawania tego produktu leczniczego, a stopień ekspozycji jest około 1,9 razy większy niż po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Budezonid

Szacowana pozorna objętość dystrybucji budezonidu w stanie stacjonarnym wynosi około 930 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Budezonid wiąże się z białkami osocza w około 90%.

Glikopironium

Szacowana pozorna objętość dystrybucji glikopironium w stanie stacjonarnym wynosi około 5 000 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 2-500 nmol/l wiązanie glikopironium z białkami osocza wynosiło od 43% do 54%.

Formoterol

Szacowana pozorna objętość dystrybucji formoterolu w stanie stacjonarnym wynosi około 2 700 l, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. W zakresie stężeń 10-500 nmol/l wiązanie formoterolu z białkami osocza wynosiło od 46% do 58%.

Metabolizm

Budezonid

W wyniku efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, budezonid w znacznym stopniu (około 90%) podlega przemianie do metabolitów o małej aktywności glikokortykosteroidowej. Aktywność glikokortykosteroidowa głównych metabolitów budezonidu, 6 β -hydroksybudezonidu i 16 α -hydroksyprednizolonu, wynosi mniej niż 1% aktywności budezonidu.

Glikopironium

Jak wynika z literatury i badania w warunkach *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, metabolizm odgrywa niewielką rolę w całkowitej eliminacji glikopironium. Głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie glikopironium jest CYP2D6.

Formoterol

Główny metabolizm formoterolu zachodzi na drodze bezpośredniej glukuronidacji i O-demetylacji, po których następuje sprzęganie i powstanie nieaktywnych metabolitów. Drugorzędowe szlaki metaboliczne obejmują deformylację i sprzęganie z siarczanami. CYP2D6 i CYP2C zostały zidentyfikowane jako odpowiedzialne w największym stopniu za O-demetylację.

Eliminacja

Budezonid

Budezonid jest wydalany w drodze przemian metabolicznych katalizowanych głównie przez enzym CYP3A4. Metabolity budezonidu są wydalane z moczem w postaci wolnej lub sprzężonej. W moczu wykryto tylko nieznaczną ilość budezonidu w postaci niezmienionej. Efektywny okres półtrwania

budezonidu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił około 5,2 godziny.

Glikopironium

Po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg glikopironium znakowanego radioizotopem 85% dawki podanego leku wykryto w moczu 48 godzin po podaniu; część radioaktywności wykryto także w żółci. Efektywny okres półtrwania glikopironium, ustalony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wynosił około 12 godzin.

Formoterol

Wydalenie formoterolu badano u sześciu zdrowych osób po jednoczesnym podaniu doustnym i dożylnym formoterolu znakowanego radioizotopem. W tym badaniu 62% formoterolu znakowanego radioizotopem było wydalone z moczem, natomiast 24% było wydalone z kałem. Efektywny okres półtrwania formoterolu, określony na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wyniósł około 11 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa/grupa etniczna i masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki na podstawie wpływu wieku, płci lub masy ciała na parametry farmakokinetyczne budezonidu, glikopironium i formoterolu. Nie obserwowano znaczących różnic w całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) dla wszystkich związków pomiędzy zdrowymi Japończykami, Chińczykami a osobami z krajów zachodnich. Dane farmakokinetyczne dla innych grup etnicznych lub ras są niewystarczające.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań właściwości farmakokinetycznych tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak, ponieważ zarówno budezonid, jak i formoterol są wydalone przede wszystkim na drodze metabolizmu wątrobowego, można oczekiwać zwiększonej ekspozycji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Glikopironium jest usuwane z krążenia układowego przede wszystkim przez nerki, dlatego nie przewiduje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na właściwości farmakokinetyczne budezonidu, glikopironium i formoterolu.

Ekspozycja na budezonid, glikopironium i formoterol u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek oraz z zaburzeniami czynności nerek do stopnia umiarkowanego (początkowy szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego [ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR] 40-221 ml/min) była badana u ograniczonej liczby pacjentów z astmą w badaniu farmakokinetyki populacyjnej. Czynność nerek nie miała wpływu na ekspozycję na budezonid, glikopironium i formoterol, jednak wyniki te należy interpretować z zachowaniem ostrożności z powodu małej wielkości próby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem skojarzenia budezonidu, glikopironium i formoterolu dotyczących działania genotoksycznego, rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa.

W badaniach dotyczących wpływu na reprodukcję, prowadzonych na zwierzętach wykazano, że glikokortykosteroidy, takie jak budezonid, powodują wady wrodzone (rozszerzenie podniebienia,

znieskształcenia układu kostnego). Nie wydaje się jednak, aby wyniki badań na zwierzętach miały znaczenie dla ludzi stosujących lek w zalecanych dawkach (patrz punkt 4.6). Budezonid nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy. U szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątrobowokomórkowych, co uważa się za efekt klasy u szczurów związany z długotrwałym narażeniem na kortykosteroidy.

Badania dotyczące wpływu formoterolu na reprodukcję u zwierząt wykazały nieznacznie zmniejszoną płodność u samców szczurów w przypadku dużej ekspozycji ogólnoustrojowej oraz utratę zarodków po implantacji, jak również zmniejszoną przeżywalność potomstwa we wczesnym okresie po urodzeniu i zmniejszenie masy urodzeniowej przy znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania leku w warunkach klinicznych. Niewielkie zwiększenie częstości występowania mięśniaków macicy obserwowano u szczurów i myszy leczonych formoterolem; działanie to uważa się za efekt klasy u gryzoni po długotrwałej ekspozycji na duże dawki agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

Badania dotyczące wpływu glikopironium na reprodukcję u zwierząt wykazały zmniejszoną masę płodów szczurów i królików oraz małe przyrosty masy ciała potomstwa szczurów przed zakończeniem karmienia piersią po znacząco większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż ekspozycja osiągnięta podczas stosowania u ludzi. U szczurów i myszy nie obserwowano dowodów na rakotwórcze działanie glikopironium.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Norfluran
1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina
Wapnia chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur wyższych niż 50°C. Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Riltrava Aerosphere to inhalator ciśnieniowy odmierzający dawkę, złożony z pojemnika pokrytego aluminium, z żółtym plastikowym urządzeniem dawkującym i ustnikiem z dołączoną szarą, plastikową nasadką chroniącą przed zakurzeniem, i ze wskaźnika dawki. Każdy inhalator jest pakowany osobno w torebkę z folii laminowanej, zawierającą saszetkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz w pudełko tekturowe.

Opakowanie zawierające 1 pojemnik ze 120 dawkami.
Opakowania zbiorcze zawierające 360 dawek (3 pojemniki po 120 dawek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Pojemnika ciśnieniowego nie należy łamać, przebijać ani palić, nawet jeżeli jest pusty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/003 120 dawek
EU/1/21/1604/004 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 stycznia 2022
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – POJEDYNCZY INHALATOR****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopironium/budezonidu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda pojedyncza dawka zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku odpowiadające 7,2 mikrograma glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

HFO-1234ze(E), 1,2-distearoil-3-sn-glicero-3-fosfocholiny i wapnia chlorek. Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina
120 dawek (1 inhalator)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne
Tutaj otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur powyżej 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/001 120 dawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

riltrava aerosphere 5/7,2/160 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda pojedyncza dawka zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku odpowiadające 7,2 mikrogramom glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

HFO-1234ze(E), 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina i wapnia chlorek.
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Opakowanie zbiorcze: 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur powyżej 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/002 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

riltrava aerosphere 5/7,2/160 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda pojedyncza dawka zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku odpowiadające 7,2 mikrograma glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

HFO-1234ze(E), 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina i wapnia chlorek. Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina
120 dawek (1 inhalator). Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne
Tutaj otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur powyżej 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/002 360 dawek (3 opakowania po 120)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

riltrava aerosphere 5/7,2/160 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TOREBKA FOLIOWA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie wziewne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA INHALATORA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg aerozol inhalacyjny
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 dawek

6. INNE

AstraZeneca

Otwarto w dniu:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA POJEMNIKA CIŚNIENIOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg aerozol inhalacyjny
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 dawek

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – POJEDYNCZY INHALATOR****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda pojedyncza dawka zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 18 mikrogramów glikopironiowego bromku odpowiadające 14,4 mikrograma glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Norfluran, 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina i wapnia chlorek.
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina
120 dawek (1 inhalator)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne
Tutaj otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur powyżej 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/003 120 dawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

riltrava aerosphere 5/14,4/160 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaranu dwuwodnego/glikopirynium/budezonidu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda pojedyncza dawka zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 18 mikrogramów glikopiryniowego bromku odpowiadające 14,4 mikrogramom glikopirynium i 160 mikrogramów budezonidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Norfluran, 1,2-distearoilu-sn-glicero-3-fosfocholiny i wapnia chlorek.
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Opakowanie zbiorcze: 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur powyżej 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/004 360 dawek (3 opakowania po 120 dawek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

riltrava aerosphere 5/14,4/160 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaranu dwuwodny/glikopironium/budezonid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda pojedyncza dawka zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 18 mikrogramów glikopironiowego bromku odpowiadające 14,4 mikrograma glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Norfluran, 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina i wapnia chlorek.
Zawiera fluorowane gazy cieplarniane.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Aerozol inhalacyjny, zawiesina
120 dawek (1 inhalator). Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie wziewne
Tutaj otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie narażać na działanie temperatur powyżej 50°C.
Nie przekłuwać pojemnika ciśnieniowego.
Przechowywać w suchym miejscu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1604/004 360 dawek (3 opakowania po 120)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

riltrava aerosphere 5/14,4/160 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TOREBKA FOLIOWA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 mikrogramów aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Należy zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia torebki

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie wziewne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Energicznie wstrząsnąć przed użyciem.

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA INHALATORA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 µg aerozol inhalacyjny
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 dawek

6. INNE

AstraZeneca

Otwarto w dniu:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA POJEMNIKA CIŚNIENIOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Riltrava Aerosphere 5/14,4/160 µg aerozol inhalacyjny
formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium/budesonidum
Podanie wziewne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 dawek

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramów/7,2 mikrograma/160 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, zawiesina

formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Riltrava Aerosphere i w jakim celu się go stosuje
 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Riltrava Aerosphere
 3. Jak stosować lek Riltrava Aerosphere
 4. Możliwe działania niepożądane
 5. Jak przechowywać lek Riltrava Aerosphere
 6. Zawartość opakowania i inne informacje
- Instrukcja obsługi

1. Co to jest lek Riltrava Aerosphere i w jakim celu się go stosuje

Lek Riltrava Aerosphere zawiera trzy substancje czynne: formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium i budezonid.

- Formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium należą do grupy leków zwanych „lekami rozszerzającymi oskrzela”. Działają one w różny sposób, aby zapobiec zaciskaniu się mięśni wokół dróg oddechowych, ułatwiając przepływ powietrza do płuc i z płuc.
- Budezonid należy do grupy leków zwanych „kortykosteroidami”. Działają one przez zmniejszanie stanu zapalnego w płucach.

Lek Riltrava Aerosphere to inhalator stosowany u osób dorosłych z chorobą płuc zwaną „przewlekłą obturacyjną chorobą płuc” (lub „POChP”), która jest przewlekłą chorobą dróg oddechowych znajdujących się w płucach.

Lek Riltrava Aerosphere stosuje się w celu ułatwienia oddychania i złagodzenia takich objawów POChP, jak duszność, świszczący oddech i kaszel. Lek Riltrava Aerosphere może także zapobiegać zaostrzeniom POChP.

Riltrava Aerosphere dostarcza substancje czynne do płuc podczas wdechu. Lek stosowany regularnie dwa razy na dobę pomaga zmniejszyć wpływ POChP na codzienne życie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Riltrava Aerosphere

Kiedy nie stosować leku Riltrava Aerosphere:

- jeśli pacjent ma uczulenie na formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium, budezonid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Riltrava Aerosphere jest stosowana w długotrwałym leczeniu podtrzymującym POChP. **Nie należy stosować tego leku w leczeniu nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.**

Nagle trudności w oddychaniu

Jeśli bezpośrednio po zastosowaniu leku Riltrava Aerosphere u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność, **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem** (więcej informacji, patrz „Ciężkie działania niepożądane” na początku punktu 4).

Jeśli podczas stosowania leku Riltrava Aerosphere nasila się duszność, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech lub kaszel, należy kontynuować stosowanie leku Riltrava Aerosphere, ale jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne dodatkowe leczenie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Riltrava Aerosphere należy omówić to z lekarzem, jeżeli:

- pacjent ma wysokie ciśnienie krwi lub problemy z sercem
- pacjent ma cukrzycę
- pacjent ma zakażenie płuc
- pacjent ma zaburzenia czynności tarczycy
- pacjent ma małe stężenia potasu we krwi
- pacjent ma problemy z prostatą lub trudności w oddawaniu moczu
- pacjent ma chorobę oczu zwaną „jaskrą zamykającego się kąta”
- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

Jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego którekolwiek z tych zaburzeń, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Dzieci i młodzież

Lek Riltrava Aerosphere nie był badany u dzieci i młodzieży. Nie należy podawać tego leku dzieciom lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Riltrava Aerosphere a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Wynika to z możliwości oddziaływania leku Riltrava Aerosphere na sposób działania niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Riltrava Aerosphere lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki zwane beta-adrenolitykami (takie jak atenolol lub propranolol), które mogą być stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi lub chorób serca, bądź w leczeniu jaskry (takie jak tymolol)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych – takie jak ketokonazol lub itraconazol
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV – takie jak rytonawir lub kobicystat
- leki, które zmniejszają stężenie potasu we krwi, takie jak:
 - kortykosteroidy przyjmowane doustnie (takie jak prednizolon),
 - leki moczopędne – leki zwiększające wytwarzanie moczu (takie jak furosemid lub hydrochlorotiazyd), które mogą być stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi,
 - niektóre leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego (takie jak teofilina) – zwane „metyloksantynami”,
- wszelkie leki, które działają w taki sam sposób, jak lek Riltrava Aerosphere – takie jak tiotropium, ipratropium, aklidyna, umeklidyna lub salmeterol, arformoterol, wilanterol, olodaterol lub indakaterol. Nie należy stosować leku Riltrava Aerosphere, jeśli pacjent już przyjmuje te leki.
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca – takie jak amiodaron

- leki, które mogą zmieniać pewną aktywność elektryczną serca (zwaną „odstępem QT”) – takie jak leki stosowane w leczeniu:
 - depresji (takie jak inhibitory monoaminooksydazy lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne),
 - zakażeń bakteryjnych (takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna),
 - reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe).

Jeżeli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta lub jeżeli pacjent ma wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania leku Riltrava Aerosphere.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Riltrava Aerosphere, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Nie należy stosować tego leku, jeżeli pacjentka karmi piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak zawroty głowy są występującym niezbyt często działaniem niepożądanym, które należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Riltrava Aerosphere

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku stosować

Zalecana dawka to dwa rozpylenia dwa razy na dobę – dwa rozpylenia rano i dwa rozpylenia wieczorem.

Ważne jest, aby stosować lek Riltrava Aerosphere codziennie – nawet, jeżeli w tym czasie u pacjenta nie występują objawy POChP.

Uwaga: Należy zawsze przepłukać jamę ustną wodą po przyjęciu leku Riltrava Aerosphere. Ma to na celu usunięcie leku, który pozostał w jamie ustnej. Należy wypluć tę wodę – nie należy jej połykać.

Jak stosować lek

Lek Riltrava Aerosphere jest przeznaczony do stosowania wziewnego.

Należy zapoznać się z „Instrukcją obsługi” zamieszczoną na końcu tej ulotki. W razie wątpliwości dotyczących stosowania leku Riltrava Aerosphere należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Riltrava Aerosphere z komorą inhalacyjną

Niektórzy pacjenci mogą mieć trudności z jednoczesnym wykonaniem wdechu i naciśnięciem inhalatora. W takiej sytuacji należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Pomocne może być zastosowanie komory inhalacyjnej z inhalatorem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Riltrava Aerosphere

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Riltrava Aerosphere, należy natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Pacjent może potrzebować pomocy medycznej. U pacjenta może wystąpić szybsze niż zwykle bicie serca, drżenie, zaburzenia widzenia, suchota w jamie ustnej lub ból głowy bądź nudności.

Pominięcie zastosowania leku Riltrava Aerosphere

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pominiętą dawkę należy przyjąć tak szybko, jak to będzie możliwe.

Jednak, jeżeli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować więcej niż dwóch rozpyleń dwa razy na dobę.

Przerwanie stosowania leku Riltrava Aerosphere

Ten lek jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Należy stosować ten lek tak długo, jak to zalecił lekarz. Lek jest skuteczny tylko w czasie jego stosowania.

Nie należy przerywać stosowania tego leku, o ile lekarz nie zaleci inaczej - nawet jeżeli pacjent poczuje się lepiej - ponieważ objawy mogą się nasilić. Jeśli pacjent zamierza przerwać leczenie, powinien najpierw porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po zastosowaniu tego leku mogą wystąpić wymienione niżej działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

Natychmiastowe trudności w oddychaniu:

- jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu bezpośrednio po zastosowaniu leku Riltrava Aerosphere, takie jak ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność, **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Reakcje alergiczne:

- obrzęk twarzy, zwłaszcza wokół ust (obrzęk języka lub gardła może utrudniać przełykanie)
- wysypka lub pokrzywka z towarzyszącymi trudnościami w oddychaniu
- nagłe omdlenie

Te objawy mogą być oznakami reakcji alergicznej, która może być ciężka. Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast wezwać pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpią wymienione wyżej ciężkie działania niepożądane.

Inne działania niepożądane

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- pleśniawki w jamie ustnej (zakażenie grzybicze). Wypłukanie jamy ustnej wodą bezpośrednio po przyjęciu leku Riltrava Aerosphere może pomóc temu zapobiec.
- uczucie niepokoju
- trudności ze snem
- nudności
- ból głowy
- kaszel lub chrypka
- skurcze mięśni
- odczucie bicia serca (kołatania)
- duże stężenie cukru we krwi (wykazane w badaniach)
- bolesne i częste oddawanie moczu (mogą to być objawy zakażenia układu moczowego)

- zapalenie płuc (zakażenie płuc).

Jeśli podczas stosowania leku Riltrava Aerosphere wystąpi którykolwiek z podanych niżej objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Mogą to być objawy zakażenia płuc:

- gorączka lub dreszcze
- zwiększone wydzielanie płwociny, zmiana zabarwienia płwociny
- nasilenie kaszlu lub nasilenie trudności w oddychaniu.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- drżenie lub zawroty głowy
- suchość w jamie ustnej lub łagodne podrażnienie gardła
- powstawanie siniaków
- uczucie niepokoju, zwłaszcza ruchowego, nerwowość lub pobudzenie
- depresja
- szybkie bicie serca lub nieregularne bicie serca
- ból w klatce piersiowej lub ucisk w klatce piersiowej (dławica piersiowa)
- trudności w oddawaniu moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- zmiany zachowania
- wpływ na nadnercza.

Częstość nieznana (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- niewyraźne widzenie
- zmętnienie soczewki oka (objawy zaćmy)
- zwiększone ciśnienie w oku (jaskra)
- obrzęk twarzy, zwłaszcza wokół ust (obrzęk języka lub gardła może utrudniać przełykanie).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Riltrava Aerosphere

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Riltrava Aerosphere po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, torebce i pojemniku ciśnieniowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po otwarciu torebki zawartość inhalatora należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Inhalator należy przechowywać w szczelnie zamkniętej torebce – należy wyjąć inhalator ze szczelnie zamkniętej torebki bezpośrednio przed pierwszym użyciem. Należy zapisać datę otwarcia torebki na etykiecie inhalatora w miejscu do tego przeznaczonym.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w suchym miejscu.

W celu uzyskania najlepszych wyników leczenia inhalator przed użyciem powinien mieć temperaturę pokojową.

Nie rozbijać, nie dziurawić ani nie palić pojemnika ciśnieniowego, nawet jeżeli jest pusty. Nie używać ani nie przechowywać w pobliżu źródeł ciepła lub otwartego ognia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Riltrava Aerosphere

Substancjami czynnymi leku są formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium i budezonid.

Każde pojedyncze podanie wziewne dostarcza dawkę (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 mikrogramom glikopironium, i 160 mikrogramów budezonidu.

Odpowiada to dawce odmierzonej (tj. dawce uwalnianej przez zawór) zawierającej 5,3 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9,6 mikrograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,7 mikrogramom glikopironium, oraz 170 mikrogramów budezonidu.

Pozostałe składniki to: HFO-1234ze(E), 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina i wapnia chlorek.

Ten lek zawiera fluorowane gazy cieplarniane. Każdy inhalator zawiera 9,5 g HFO-1234ze(E), co odpowiada 0,000013 tony równoważnika CO₂ (współczynnik globalnego ocieplenia GWP = 1,37). HFO-1234ze(E) jest propelentem, który umożliwia dostarczenie leku do płuc pacjenta.

Jak wygląda lek Riltrava Aerosphere i co zawiera opakowanie

Lek Riltrava Aerosphere to aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Riltrava Aerosphere znajduje się w pojemniku ze wskaźnikiem dawki, zaopatrzonym w żółty, plastikowy dozownik i ustnik. Ustnik jest przykryty zdejmowaną szarą nasadką ochronną.

Riltrava Aerosphere jest dostarczana w foliowej torebce z opakowaniem osuszającym (środkiem pochłaniającym wilgoć), umieszczonej w tekturowym pudełku.

Riltrava Aerosphere jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 inhalator ze 120 rozpyleniami oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 pudełka tekturowe, z których każde zawiera 1 inhalator ze 120 rozpyleniami. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Przeczytać przed użyciem inhalatora

INSTRUKCJA UŻYCIA

RILTRAVA AEROSPHERE

formoterolu fumaran dwuwodny/ glikopironium/budezonid

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Podanie wziewne

Należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję.

Inhalator Riltrava Aerosphere (zwany „inhalatorem” w dalszej części tej ulotki) może różnić się od inhalatorów używanych wcześniej przez pacjenta.

Ważne informacje

- **Wyłącznie podanie wziewne.**
- **Przed pierwszym użyciem konieczne jest przygotowanie inhalatora.**
- **Należy co tydzień płukać żółty dozownik.**
- **Należy przyjmować 2 rozpylenia leku rano i 2 rozpylenia leku wieczorem.**

Przechowywanie inhalatora

- Nie przechowywać inhalatora w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w suchym miejscu.
- **Nie przechowywać inhalatora w wilgotnych pomieszczeniach, np. w łazience.**
- Inhalator i wszystkie leki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Części inhalatora



Odczytywanie wskazań wskaźnika rozpyleń

① Wskaźnik rozpyleń pokazuje liczbę rozpyleń, która zmniejsza się o 1 po każdym rozpyleniu leku.

Wskazówka

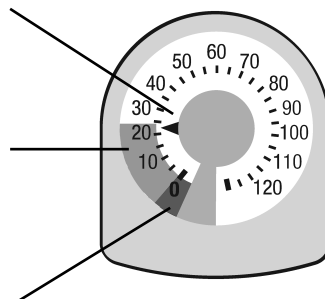
Wskazuje liczbę rozpyleń pozostałych do wykorzystania.

Żółta strefa

Gdy wskazówka znajdzie się w żółtej strefie, należy zamówić nowy inhalator.

Czerwona strefa

Gdy wskazówka wskaże 0 w czerwonej strefie, należy wyrzucić inhalator.



① Nie należy próbować rozpylać leku, gdy wskazówka wskazuje 0, ponieważ pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

Zamówienie nowego inhalatora

- Należy zamówić nowy inhalator, gdy wskazówka na wskaźniku rozpyleń znajduje się w żółtej strefie.

Wyrzucenie inhalatora

Należy wyrzucić inhalator zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami, gdy:

- wskaźnik rozpyleń wskazuje 0
- lub
- po 3 miesiącach od wyjęcia inhalatora z torebki foliowej.

Nie należy używać ponownie dozownika lub używać dozownika z pojemnikami zawierającymi lek z innych inhalatorów.

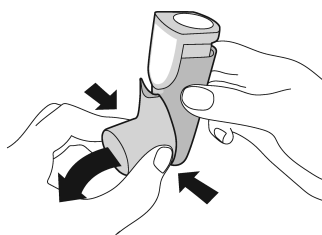
Nie należy przebijać pojemnika ani wrzucać go do ognia lub miejsca spalania odpadów.

PRZED PIERWSZYM UŻYCIEM – Przed pierwszym użyciem należy uruchomić inhalator 4 razy

- Przed pierwszym użyciem inhalatora należy go przygotować, aby podawał właściwą ilość leku w trakcie jego używania.

Wstępne użycie – krok 1

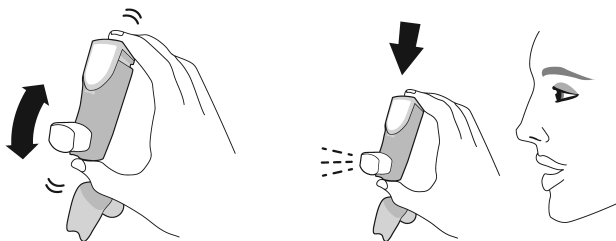
Zdjąć nasadkę z ustnika.



Wstępne użycie – krok 2

Energicznie wstrząsnąć inhalatorem, a następnie rozpylić **1 rozpylenie próbne** w powietrze, trzymając inhalator z dala od twarzy. Powtórzyć rozpylenia próbne łącznie **4 razy**, wstrząsając inhalatorem przed każdym rozpyleniem próbnym.

x4 łącznie
Należy wstrząsnąć i
wykonać rozpylenia próbne



❶ W inhalatorze przewidziane są dodatkowe rozpylenia próbne. **Nie należy pomijać tego kroku.**

❶ Ponownie przygotować inhalator do użycia:

- po przepłukaniu dozownika
- po upuszczeniu na ziemię
- jeśli inhalator nie był używany przez ponad 7 dni.

Aby ponownie przygotować inhalator, należy rozpylić **2 rozpylenia próbne**, wstrząsając inhalatorem przez każdym rozpyleniem próbnym.

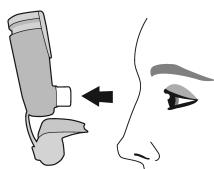
x2 łącznie
Należy wstrząsnąć i
wykonać rozpylenia
próbne

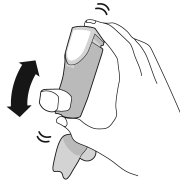
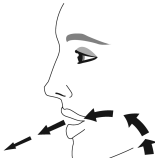
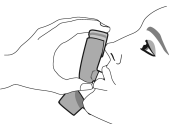
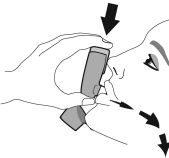
CODZIENNE UŻYWANIE, rano i wieczorem – Wziewne przyjmowanie leku

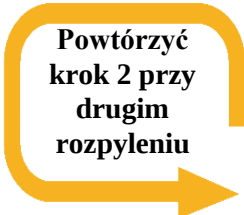
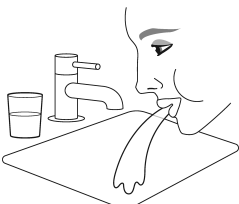
- **Dawka dobową: 2 rozpylenia rano i 2 rozpylenia wieczorem.**
- Po każdym 2 rozpyleniach należy przepłukać jamę ustną wodą, aby uniknąć zakażenia grzybiczego.

Krok 1

Zdjąć nasadkę z ustnika. **Przed użyciem sprawdzić, czy w ustniku nie znajdują się ciała obce i usunąć je.**

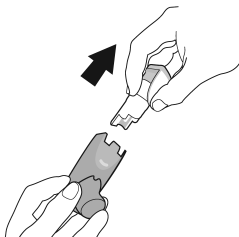
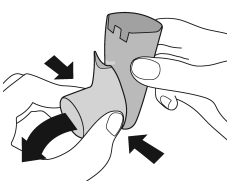


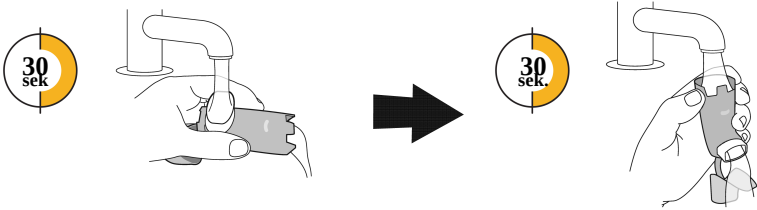
Krok 2				
Przed każdym rozpyleniem energicznie wstrząsnąć inhalatorem. 	Wykonać pełny wydech. 	Włożyć ustnik do ust i zaciśnąć wargi wokół ustnika. Odchylić głowę do tyłu, trzymając język poniżej ustnika. 	Rozpocząć powolny, głęboki wdech i w tym czasie wykonać 1 rozpylenie. Kontynuować wdech aż do czasu, gdy nie będzie to już możliwe. 	Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, maksymalnie przez 10 sekund. 

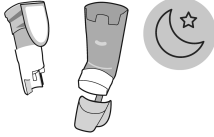
Krok 3	Krok 4	Krok 5
	Nałożyć nasadkę z powrotem na ustnik. 	Wypłukać jamę ustną wodą. Wypłuć wodę. Nie połykać. 

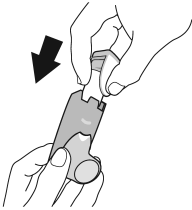
PLUKANIE DOZOWNIKA RAZ NA TYDZIEŃ – Należy raz na tydzień przepłukać dozownik

- Należy co tydzień przepłukać żółty dozownik, aby lek nie gromadził się i nie blokował wydostawania się aerozolu przez ustnik.
- Należy uważać, by nie zamoczyć pojemnika.
- Po przepłukaniu dozownika należy ponownie przygotować inhalator.

Plukanie – krok 1	Plukanie – krok 2
Odłączyć pojemnik i odłożyć na bok. Uważać, by nie zamoczyć pojemnika. 	Zdjąć nasadkę z ustnika. 

Płukanie – krok 3	Płukanie – krok 4
Płukać ustnik pod bieżącą, ciepłą wodą przez 30 sekund, a następnie płukać górną część dozownika przez 30 sekund. Płukać łącznie przez 60 sekund. 	Strząsnąć możliwie największą ilość wody z dozownika.  Nie suszyć dozownika ręcznikiem ani chusteczką.

Płukanie – krok 5	Płukanie – krok 6
Obejrzeć środek dozownika i ustnik sprawdzając, czy nie doszło do nagromadzenia leku. Jeśli tak, powtórzyć płukanie wykonując kroki od 3 do 5 włącznie. 	Pozostawić do wyschnięcia na powietrzu, najlepiej na noc. Nie wkładać pojemnika z powrotem do dozownika, jeśli dozownik jest nadal mokry. 

Płukanie – krok 7	Płukanie – krok 8
Po wyschnięciu najpierw założyć z powrotem nasadkę na ustnik, a następnie delikatnie nacisnąć pojemnik do dołu umieszczając go w dozowniku. 	Ponownie przygotować inhalator wykonując 2 rozpylenia próbne, wstrząsając inhalatorem przed każdym rozpyleniem próbnym. x2 łącznie Należy wstrząsnąć i wykonać rozpylenia próbne

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Riltrava Aerosphere 5 mikrogramów/14,4 mikrograma/160 mikrogramów, aerozol inhalacyjny, zawiesina formoterolu fumaran dwuwodny/glikopironium/budezonid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Riltrava Aerosphere i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Riltrava Aerosphere
3. Jak stosować lek Riltrava Aerosphere
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Riltrava Aerosphere
6. Zawartość opakowania i inne informacje
Instrukcja obsługi

1. Co to jest lek Riltrava Aerosphere i w jakim celu się go stosuje

Lek Riltrava Aerosphere zawiera trzy substancje czynne: formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium i budezonid.

- Formoterolu fumaran dwuwodny i glikopironium należą do grupy leków zwanych „lekami rozszerzającymi oskrzela”. Działają one w różny sposób, aby zapobiec zaciskaniu się mięśni wokół dróg oddechowych, ułatwiając przepływ powietrza do płuc i z płuc.
- Budezonid należy do grupy leków zwanych „kortykosteroidami”. Działają one przez zmniejszanie stanu zapalnego w płucach.

Lek Riltrava Aerosphere to inhalator stosowany u pacjentów w wieku 12 lat i starszych do regularnego leczenia choroby płuc zwanej „astmą”.

Lek Riltrava Aerosphere może łagodzić i zapobiegać zaostrzeniom astmy. Astma jest poważną, przewlekłą chorobą płuc, w której mięśnie otaczające mniejsze drogi oddechowe kurczą się (zwięźnienie oskrzeli) i rozwija się w nich stan zapalny. Objawy choroby pojawiają się i ustępują, a należy do nich: duszność, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej i kaszel.

Lek Riltrava Aerosphere należy stosować codziennie, a nie tylko w chwili wystąpienia problemów oddechowych lub innych objawów astmy. Takie postępowanie zapewni właściwą kontrolę astmy. Nie należy stosować tego leku w celu złagodzenia nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Riltrava Aerosphere

Kiedy nie stosować leku Riltrava Aerosphere:

- jeśli pacjent ma uczulenie na formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium, budezonid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Riltrava Aerosphere jest stosowany w długotrwałym leczeniu podtrzymującym astmy. **Nie należy stosować tego leku w leczeniu nagłego napadu duszności lub świszczącego oddechu.**

Nagle trudności w oddychaniu

Jeśli bezpośrednio po zastosowaniu leku Riltrava Aerosphere u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność, **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem** (więcej informacji, patrz „Ciężkie działania niepożądane” na początku punktu 4).

Jeśli podczas stosowania leku Riltrava Aerosphere nasila się duszność, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech lub kaszel, należy kontynuować stosowanie leku Riltrava Aerosphere, ale jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne dodatkowe leczenie.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Riltrava Aerosphere należy omówić to z lekarzem, jeżeli:

- pacjent ma wysokie ciśnienie krwi lub problemy z sercem
- pacjent ma cukrzycę
- pacjent ma zakażenie płuc
- pacjent ma zaburzenia czynności tarczycy
- pacjent ma małe stężenia potasu we krwi
- pacjent ma problemy z prostatą lub trudności w oddawaniu moczu
- pacjent ma chorobę oczu zwaną „jaskrą zamykającego się kąta”
- pacjent ma zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

Jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego którekolwiek z tych zaburzeń, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Riltrava Aerosphere dzieciom w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie był on badany w tej grupie wiekowej.

Lek Riltrava Aerosphere a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych. Wynika to z możliwości oddziaływania leku Riltrava Aerosphere na sposób działania niektórych leków. Również niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Riltrava Aerosphere lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki zwane beta-adrenolitykami (takie jak atenolol lub propranolol), które mogą być stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi lub chorób serca, bądź w leczeniu jaskry (takie jak tymolol)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych – takie jak ketokonazol lub itraconazol
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV – takie jak rytonawir lub kobicystat
- leki, które zmniejszają stężenie potasu we krwi, takie jak:
 - kortykosteroidy przyjmowane doustnie (takie jak prednizolon),
 - leki moczopędne – leki zwiększające wytwarzanie moczu (takie jak furosemid lub hydrochlorotiazyd), które mogą być stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi,
 - niektóre leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego (takie jak teofilina) – zwane „metyloksantynami”,
- wszelkie leki, które działają w taki sam sposób, jak lek Riltrava Aerosphere – takie jak tiotropium, ipratropium, aklidyna, umeklidyna lub salmeterol, arformoterol, wilanterol, olodaterol lub indakaterol. Nie należy stosować leku Riltrava Aerosphere, jeśli pacjent już przyjmuje te leki.
- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca – takie jak amiodaron

- leki, które mogą zmieniać pewną aktywność elektryczną serca (zwaną „odstępem QT”) – takie jak stosowane w leczeniu:
 - depresji (takie jak inhibitory monoaminooksydazy lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne),
 - zakażeń bakteryjnych (takie jak erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna),
 - reakcji alergicznych (leki przeciwhistaminowe).

Jeżeli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta lub jeżeli pacjent ma wątpliwości, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania leku Riltrava Aerosphere.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Riltrava Aerosphere, jeśli pacjentka jest w ciąży, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Nie należy stosować tego leku, jeżeli pacjentka karmi piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak zawroty głowy są występującym niezbyt często działaniem niepożądanym, które należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Riltrava Aerosphere

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku stosować

Zalecana dawka to dwa rozpylenia dwa razy na dobę – dwa rozpylenia rano i dwa rozpylenia wieczorem.

Ważne jest, aby stosować lek Riltrava Aerosphere codziennie – nawet wtedy, gdy u pacjenta nie występują objawy astmy.

Uwaga: Należy zawsze przepłukać jamę ustną wodą po przyjęciu leku Riltrava Aerosphere. Ma to na celu usunięcie leku, który pozostał w jamie ustnej. Należy wypłuć tę wodę – nie należy jej połykać.

Jak stosować lek

Lek Riltrava Aerosphere jest przeznaczony do stosowania wziewnego.

Należy zapoznać się z „Instrukcją obsługi” zamieszczoną na końcu tej ulotki. W razie wątpliwości dotyczących stosowania leku Riltrava Aerosphere należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Riltrava Aerosphere z komorą inhalacyjną

Niektórzy pacjenci mogą mieć trudności z jednoczesnym wykonaniem wdechu i naciśnięciem inhalatora. W takiej sytuacji należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Pomocne może być zastosowanie komory inhalacyjnej z inhalatorem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Riltrava Aerosphere

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Riltrava Aerosphere, należy natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Pacjent może potrzebować pomocy medycznej. U pacjenta może wystąpić szybsze niż zwykle bicie serca, drżenie, zaburzenia widzenia, suchota w jamie ustnej lub ból głowy bądź nudności.

Pominięcie zastosowania leku Riltrava Aerosphere

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pominiętą dawkę należy przyjąć tak szybko, jak to będzie możliwe.

Jednak, jeżeli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować więcej niż dwóch rozpyleń dwa razy na dobę.

Przerwanie stosowania leku Riltrava Aerosphere

Ten lek jest przeznaczony do długotrwałego stosowania. Należy stosować ten lek tak długo, jak to zalecił lekarz. Lek jest skuteczny tylko w czasie jego stosowania.

Nie należy przerywać stosowania tego leku, o ile lekarz nie zaleci inaczej – nawet jeżeli pacjent poczuje się lepiej – ponieważ objawy mogą się nasilić. Jeśli pacjent zamierza przerwać leczenie, powinien najpierw porozmawiać z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po zastosowaniu tego leku mogą wystąpić wymienione niżej działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

Natychmiastowe trudności w oddychaniu:

- jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu bezpośrednio po zastosowaniu leku Riltrava Aerosphere, takie jak ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świszczący oddech lub duszność, **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Reakcje alergiczne:

- obrzęk twarzy, zwłaszcza wokół ust (obrzęk języka lub gardła może utrudniać przełykanie)
- wysypka lub pokrzywka z towarzyszącymi trudnościami w oddychaniu
- nagłe omdlenie

Te objawy mogą być oznakami reakcji alergicznej, która może być ciężka. Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast wezwać pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpią wymienione wyżej ciężkie działania niepożądane.

Inne działania niepożądane

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- pleśniawki w jamie ustnej (zakażenie grzybicze). Wypłukanie jamy ustnej wodą bezpośrednio po przyjęciu leku Riltrava Aerosphere może pomóc temu zapobiec.
- uczucie niepokoju
- trudności ze snem
- nudności
- ból głowy
- kaszel lub chrypka
- skurcze mięśni
- odczucie bicia serca (kołatania)
- duże stężenie cukru we krwi (wykazane w badaniach)
- bolesne i częste oddawanie moczu (mogą to być objawy zakażenia układu moczowego).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- drżenie lub zawroty głowy
- suchość w jamie ustnej lub łagodne podrażnienie gardła
- powstawanie siniaków
- uczucie niepokoju, zwłaszcza ruchowego, nerwowość lub pobudzenie
- depresja
- szybkie bicie serca lub nieregularne bicie serca
- ból w klatce piersiowej lub ucisk w klatce piersiowej (dławica piersiowa)
- trudności w oddawaniu moczu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób)

- zmiany zachowania
- wpływ na nadnercza.

Częstość nieznana (częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- niewyraźne widzenie
- zmętnienie soczewki oka (objawy zaćmy)
- zwiększone ciśnienie w oku (jaskra)
- obrzęk twarzy, zwłaszcza wokół ust (obrzęk języka lub gardła może utrudniać przełykanie).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Riltrava Aerosphere

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Riltrava Aerosphere po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, torebce i pojemniku ciśnieniowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po otwarciu torebki zawartość inhalatora należy zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Inhalator należy przechowywać w szczelnie zamkniętej torebce – należy wyjąć inhalator ze szczelnie zamkniętej torebki bezpośrednio przed pierwszym użyciem. Należy zapisać datę otwarcia torebki na etykiecie inhalatora w miejscu do tego przeznaczonym.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w suchym miejscu.

W celu uzyskania najlepszych wyników leczenia inhalator przed użyciem powinien mieć temperaturę pokojową.

Nie rozbijać, nie dziurawić ani nie palić pojemnika ciśnieniowego, nawet jeżeli jest pusty. Nie używać ani nie przechowywać w pobliżu źródeł ciepła lub otwartego ognia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Riltrava Aerosphere

Substancjami czynnymi leku są formoterolu fumaran dwuwodny, glikopironium i budezonid.

Każde pojedyncze podanie wziewne dostarcza dawkę (dawka, która wydostaje się z ustnika inhalatora) 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 18 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 14,4 mikrogramom glikopironium, i 160 mikrogramów budezonidu.

Odpowiada to dawce odmierzonej (tj. dawce uwalnianej przez zawór) zawierającej 5,3 mikrograma formoterolu fumaranu dwuwodnego, 19,1 mikrograma glikopironiowego bromku, co odpowiada 15,3 mikrogramom glikopironium, oraz 170 mikrogramów budezonidu.

Pozostałe składniki to: norfluran, 1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina i wapnia chlorek.

Ten lek zawiera fluorowane gazy cieplarniane. Każdy inhalator zawiera 10,6 g norfluranu (HFC-134a), co odpowiada 0,015 tony równoważnika CO₂ (współczynnik globalnego ocieplenia GWP = 1 430). Norfluran jest propelentem, który umożliwia dostarczenie leku do płuc pacjenta.

Jak wygląda lek Riltrava Aerosphere i co zawiera opakowanie

Lek Riltrava Aerosphere to aerozol inhalacyjny, zawiesina.

Riltrava Aerosphere znajduje się w pojemniku ze wskaźnikiem dawki, zaopatrzonym w żółty, plastikowy dozownik i ustnik. Ustnik jest przykryty zdejmowaną szarą nasadką ochronną.

Riltrava Aerosphere jest dostarczany w foliowej torebce z opakowaniem osuszającym (środkiem pochłaniającym wilgoć), umieszczonej w tekturowym pudełku.

Riltrava Aerosphere jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 inhalator ze 120 rozpyleniami oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 pudełka tekturowe, z których każde zawiera 1 inhalator ze 120 rozpyleniami. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Przeczytać przed użyciem inhalatora

INSTRUKCJA UŻYCIA

RILTRAVA AEROSPHERE

formoterolu fumaran dwuwodny/ glikopironium/budezonid

Aerozol inhalacyjny, zawiesina

Podanie wziewne

Należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję.

Inhalator Riltrava Aerosphere (zwany „inhalatorem” w dalszej części tej ulotki) może różnić się od inhalatorów używanych wcześniej przez pacjenta.

Ważne informacje

- **Wyłącznie podanie wziewne.**
- **Przed pierwszym użyciem konieczne jest przygotowanie inhalatora.**
- **Należy co tydzień płukać żółty dozownik.**
- **Należy przyjmować 2 rozpylenia leku rano i 2 rozpylenia leku wieczorem.**

Przechowywanie inhalatora

- Nie przechowywać inhalatora w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w suchym miejscu.
- **Nie przechowywać inhalatora w wilgotnych pomieszczeniach, np. w łazience.**
- Inhalator i wszystkie leki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Części inhalatora



Odczytywanie wskazań wskaźnika rozpyleń

① Wskaźnik rozpyleń pokazuje liczbę rozpyleń, która zmniejsza się o 1 po każdym rozpyleniu leku.

Wskazówka

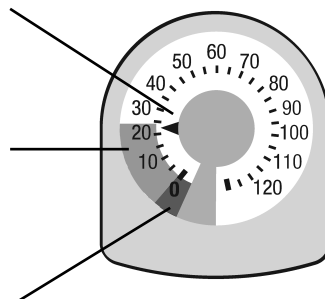
Wskazuje liczbę rozpyleń pozostałych do wykorzystania.

Żółta strefa

Gdy wskazówka znajdzie się w żółtej strefie, należy zamówić nowy inhalator.

Czerwona strefa

Gdy wskazówka wskaże 0 w czerwonej strefie, należy wyrzucić inhalator.



① Nie należy próbować rozpylać leku, gdy wskazówka wskazuje 0, ponieważ pacjent nie otrzyma pełnej dawki.

Zamówienie nowego inhalatora

- Należy zamówić nowy inhalator, gdy wskazówka na wskaźniku rozpyleń znajduje się w żółtej strefie.

Wyrzucenie inhalatora

Należy wyrzucić inhalator zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami, gdy:

- wskaźnik rozpyleń wskazuje 0
- lub
- po 3 miesiącach od wyjęcia inhalatora z torebki foliowej.

Nie należy używać ponownie dozownika lub używać dozownika z pojemnikami zawierającymi lek z innych inhalatorów.

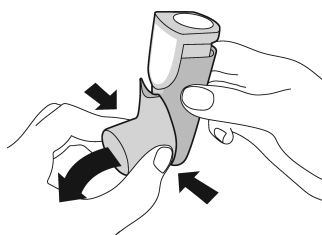
Nie należy przebijać pojemnika ani wrzucać go do ognia lub miejsca spalania odpadów.

PRZED PIERWSZYM UŻYCIEM – Przed pierwszym użyciem należy uruchomić inhalator 4 razy

- Przed pierwszym użyciem inhalatora należy go przygotować, aby podawał właściwą ilość leku w trakcie jego używania.

Wstępne użycie – krok 1

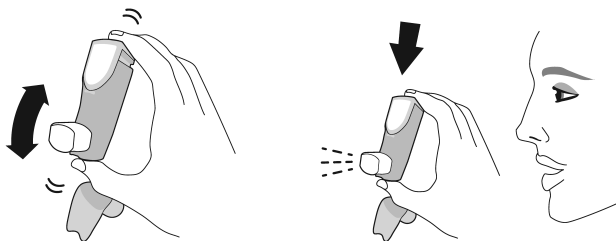
Zdjąć nasadkę z ustnika.



Wstępne użycie – krok 2

Energicznie wstrząsnąć inhalatorem, a następnie rozpylić **1 rozpylenie próbne** w powietrze, trzymając inhalator z dala od twarzy. Powtórzyć rozpylenia próbne łącznie **4 razy**, wstrząsając inhalatorem przed każdym rozpyleniem próbnym.

x4 łącznie
Należy wstrząsnąć i
wykonać rozpylenia próbne



❶ W inhalatorze przewidziane są dodatkowe rozpylenia próbne. **Nie należy pomijać tego kroku.**

❶ Ponownie przygotować inhalator do użycia:

- po przepłukaniu dozownika
- po upuszczeniu na ziemię
- jeśli inhalator nie był używany przez ponad 7 dni.

Aby ponownie przygotować inhalator, należy rozpylić **2 rozpylenia próbne**, wstrząsając inhalatorem przez każdym rozpyleniem próbnym.

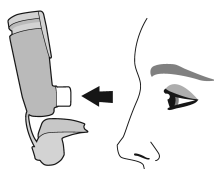
x2 łącznie
Należy wstrząsnąć i
wykonać rozpylenia
próbne

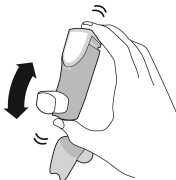
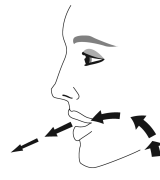
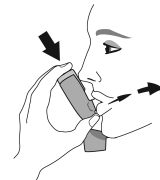
CODZIENNE UŻYWANIE, rano i wieczorem – Wziewne przyjmowanie leku

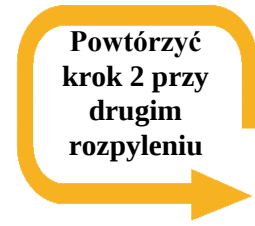
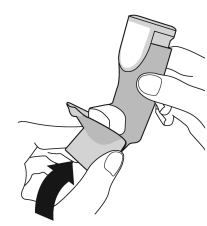
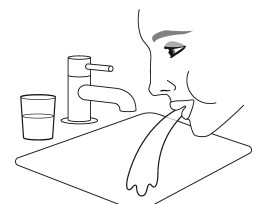
- **Dawka dobową: 2 rozpylenia rano i 2 rozpylenia wieczorem.**
- Po każdym 2 rozpyleniach należy przepłukać jamę ustną wodą, aby uniknąć zakażenia grzybiczego.

Krok 1

Zdjąć nasadkę z ustnika. **Przed użyciem sprawdzić, czy w ustniku nie znajdują się ciała obce i usunąć je.**

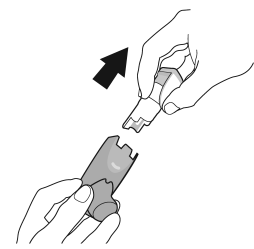
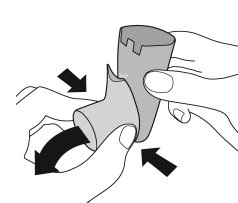


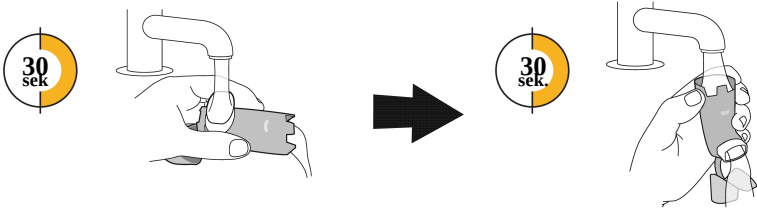
Krok 2				
Przed każdym rozpyleniem energicznie wstrząsnąć inhalatorem.	Wykonać pełny wydech.	Włożyć ustnik do ust i zaciśnąć wargi wokół ustnika.	Rozpocząć powolny, głęboki wdech i w tym czasie wykonać 1 rozpylenie . Kontynuować wdech aż do czasu, gdy nie będzie to już możliwe.	Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, maksymalnie przez 10 sekund .
				

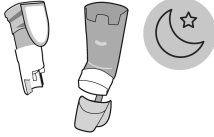
Krok 3	Krok 4	Krok 5
	Nałożyć nasadkę z powrotem na ustnik. 	Wypłukać jamę ustną wodą. Wypłuć wodę. Nie połykać. 

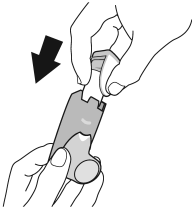
PLUKANIE DOZOWNIKA RAZ NA TYDZIEŃ – Należy raz na tydzień przepłukać dozownik

- Należy co tydzień przepłukać żółty dozownik, aby lek nie gromadził się i nie blokował wydostawania się aerozolu przez ustnik.
- Należy uważać, by nie zamoczyć pojemnika.
- Po przepłukaniu dozownika należy ponownie przygotować inhalator.

Plukanie – krok 1	Plukanie – krok 2
Odłączyć pojemnik i odłożyć na bok. Uważać, by nie zamoczyć pojemnika. 	Zdjąć nasadkę z ustnika. 

Płukanie – krok 3	Płukanie – krok 4
Płukać ustnik pod bieżącą, ciepłą wodą przez 30 sekund, a następnie płukać górną część dozownika przez 30 sekund. Płukać łącznie przez 60 sekund. 	Strząsnąć możliwie największą ilość wody z dozownika.  Nie suszyć dozownika ręcznikiem ani chusteczką.

Płukanie – krok 5	Płukanie – krok 6
Obejrzeć środek dozownika i ustnik sprawdzając, czy nie doszło do nagromadzenia leku. Jeśli tak, powtórzyć płukanie wykonując kroki od 3 do 5 włącznie. 	Pozostawić do wyschnięcia na powietrzu, najlepiej na noc. Nie wkładać pojemnika z powrotem do dozownika, jeśli dozownik jest nadal mokry. 

Płukanie – krok 7	Płukanie – krok 8
Po wyschnięciu najpierw założyć z powrotem nasadkę na ustnik, a następnie delikatnie nacisnąć pojemnik do dołu umieszczając go w dozowniku. 	Ponownie przygotować inhalator wykonując 2 rozpylenia próbne, wstrząsając inhalatorem przed każdym rozpyleniem próbnym. x2 łącznie Należy wstrząsnąć i wykonać rozpylenia próbne