

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5 microgramos/7,2 microgramos/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inhalación (dosis liberada por la boquilla) contiene 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7,2 microgramos de glicopirronio, y 160 microgramos de budesonida.

Esto corresponde a una dosis medida de 5,3 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9,6 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalentes a 7,7 microgramos de glicopirronio, y 170 microgramos de budesonida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inhalación en envase a presión.

Suspensión de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Riltrava Aerosphere está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave que no están adecuadamente controlados con una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (consulte los efectos sobre el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones en la sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada y máxima es de dos inhalaciones dos veces al día (dos inhalaciones por la mañana y dos inhalaciones por la noche).

Si se olvida una dosis, se deberá administrar lo antes posible y la siguiente dosis se administrará a la hora habitual. No se debe administrar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Este medicamento se puede usar en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. También se puede usar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que requiere diálisis, solo si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Este medicamento se puede usar en la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. También se puede usar a la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática grave, solo si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

El uso de este medicamento en niños y adolescentes (menores de 18 años) para la indicación de EPOC no es apropiado.

Forma de administración

Uso por vía inhalatoria.

Instrucciones de uso

Para garantizar la adecuada administración del medicamento, un médico u otro profesional sanitario debe enseñar al paciente a utilizar correctamente el inhalador, así como comprobar periódicamente la idoneidad de la técnica inhalatoria del paciente. Se debe aconsejar al paciente que lea atentamente el prospecto y siga las instrucciones de uso incluidas en el mismo.

Nota: Es importante indicar a los pacientes que:

- No utilicen el inhalador si el material desecante, que se encuentra dentro de la bolsa de aluminio, se ha salido de su envoltorio. Para obtener los mejores resultados, el inhalador debe estar a temperatura ambiente antes de su uso.
- Preparen el inhalador agitándolo y realizando cuatro pulsaciones al aire antes del primer uso o realizando dos pulsaciones al aire si el inhalador no se ha utilizado en más de siete días, después de la limpieza semanal o si se ha caído.
- Se enjuaguen la boca con agua después de inhalar la dosis para reducir al mínimo el riesgo de candidiasis orofaríngea. No tragar.

Al realizar una inhalación de Riltrava Aerosphere, un volumen de la suspensión es expulsado del envase a presión. Cuando el paciente inhala por la boquilla al mismo tiempo que pulsa el inhalador, el fármaco acompaña al aire inspirado hasta las vías respiratorias.

Los pacientes a los que resulte difícil coordinar la pulsación con la inhalación pueden utilizar Riltrava Aerosphere con una cámara espaciadora para garantizar la correcta administración del medicamento. Riltrava Aerosphere se puede usar con cámaras espaciadoras incluyendo Aerochamber Plus Flow-Vu (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No apto para uso en episodios agudos

Este medicamento no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Broncoespasmo paradójico

La administración de formoterol/glicopirronio/budesonida puede producir un broncoespasmo paradójico, con aparición de sibilancias y disnea inmediatamente después de la administración, que puede ser mortal. Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con este medicamento si se produce un broncoespasmo paradójico. Se evaluará al paciente y se instaurará un tratamiento alternativo en caso necesario.

Deterioro de la enfermedad

Se recomienda no interrumpir bruscamente el tratamiento con este medicamento. Si los pacientes consideran que el tratamiento no es eficaz, deben continuar usándolo y solicitar atención médica. El incremento del uso de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y justifica una reevaluación del tratamiento. El deterioro súbito y progresivo de los síntomas de la EPOC es potencialmente mortal y el paciente se debe someter a una evaluación médica urgentemente.

Efectos cardiovasculares

Pueden observarse efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular y taquicardia, tras la administración de antagonistas de los receptores muscarínicos y simpaticomiméticos, como el glicopirronio y el formoterol. Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave clínicamente significativa y no controlada, como cardiopatía isquémica inestable, infarto agudo de miocardio, cardiomiopatía, arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca grave.

También se debe proceder con precaución al tratar a pacientes en los que se sospecha o se sabe que presentan una prolongación del intervalo QTc (QTc > 450 milisegundos en hombres o >470 milisegundos en mujeres), tanto congénito como inducido por medicamentos.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, sobre todo con dosis altas prescritas durante períodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables con el tratamiento inhalado que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos son: síndrome de Cushing, rasgos cushingoides, supresión suprarrenal, reducción de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Hay que tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, sobre todo en los pacientes tratados con dosis altas durante períodos prolongados que presentan factores de riesgo coexistentes de osteoporosis.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar su derivación a un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se han notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos (ver sección 4.8).

Cambio después del tratamiento oral

Es preciso prestar especial atención a los pacientes tratados previamente con corticosteroides orales, ya que pueden seguir presentando un riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Los pacientes que han precisado tratamiento con corticosteroides en dosis altas o tratamiento prolongado con la dosis máxima recomendada de corticosteroides inhalados también pueden presentar este riesgo. Estos pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal cuando se ven expuestos a un estrés intenso. Durante los períodos de estrés o ante una cirugía programada se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos adicionales.

Neumonía en pacientes con EPOC

Se ha observado un aumento de la incidencia de neumonía, incluidas neumonías que requieren hospitalización, en pacientes con EPOC que reciben corticosteroides inhalados. Existe cierta evidencia de un mayor riesgo de neumonía al aumentar la dosis de esteroides, pero esto no se ha demostrado de manera concluyente en el conjunto de los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente sobre diferencias dentro de la clase de los corticosteroides inhalados en cuanto a la magnitud del riesgo de neumonía.

Los médicos deben permanecer atentos ante la posible aparición de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las manifestaciones clínicas de estas infecciones se solapan con los síntomas de las exacerbaciones de la EPOC.

Los factores de riesgo de neumonía en los pacientes con EPOC son tabaquismo activo, edad avanzada, índice de masa corporal (IMC) bajo y EPOC grave.

Hipopotasemia

El tratamiento con agonistas β_2 puede producir hipopotasemia potencialmente grave. Esto puede provocar efectos adversos cardiovasculares. Se recomienda poner especial precaución en EPOC grave, ya que este efecto puede ser potenciado por la hipoxia. La hipopotasemia también puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con otros medicamentos que pueden inducirla, tales como derivados xantínicos, esteroides y diuréticos (ver sección 4.5).

Hiper glucemia

La inhalación de dosis altas de agonistas β_2 -adrenérgicos puede provocar un aumento de la glucosa en plasma. Por tanto, debe monitorizarse la concentración de glucosa en sangre durante el tratamiento, siguiendo las guías establecidas para pacientes con diabetes.

Enfermedades coexistentes

Este medicamento se debe usar con precaución en pacientes con tirotoxicosis.

Actividad anticolinérgica

Debido a su actividad anticolinérgica, este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, retención urinaria o glaucoma de ángulo estrecho. Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de glaucoma agudo de ángulo estrecho y se les debe aconsejar que dejen de utilizar este medicamento y se pongan en contacto con su médico de inmediato si se presenta alguno de estos signos o síntomas.

No se recomienda la administración conjunta de este medicamento con otros medicamentos que contengan sustancias con actividad anticolinérgica (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Dado que el glicopirronio se excreta predominantemente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), incluidos aquellos con enfermedad renal terminal que precise diálisis, solo deben recibir este medicamento si el beneficio esperado supera al posible riesgo (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, este medicamento solo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el posible riesgo (ver sección 5.2). Estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas con este medicamento; sin embargo, se considera que el potencial de interacciones metabólicas es bajo según los estudios *in vitro* (ver sección 5.2).

El formoterol no inhibe las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes (ver sección 5.2). La budesonida y el glicopirronio no inhiben ni inducen las enzimas del CYP450 en concentraciones terapéuticamente relevantes.

El metabolismo de la budesonida está mediado principalmente por el CYP3A4 (ver sección 5.2). Cabe esperar que el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH y productos con cobicistat, aumente el riesgo de efectos adversos sistémicos, y se debería evitar salvo que el beneficio supere el riesgo incrementado de efectos adversos sistémicos producidos por los corticosteroides, en cuyo caso se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de efectos adversos producidos por corticosteroides sistémicos. Esto tiene una importancia clínica limitada en caso del tratamiento a corto plazo (1-2 semanas).

Los datos limitados sobre esta interacción en el caso de dosis altas inhaladas de budesonida indican que pueden producirse incrementos marcados de las concentraciones plasmáticas (en promedio cuatro veces más) si se administra itraconazol 200 mg una vez al día de forma concomitante con budesonida inhalada (dosis única de 1000 microgramos).

Dado que el glicopirronio se elimina principalmente por vía renal, podrían producirse interacciones con medicamentos que afecten a los mecanismos de excreción renal. *In vitro*, el glicopirronio es un sustrato de los transportadores renales OCT2 y MATE1/2K. El efecto de la cimetidina, un inhibidor sonda de OCT2 y MATE1, sobre la disposición del glicopirronio inhalado mostró un aumento limitado de la exposición sistémica total (AUC_{0-1}), del 22%, y una ligera disminución del aclaramiento renal, del 23%, debido a la administración conjunta de cimetidina.

Interacciones farmacodinámicas

Otros antimuscarínicos y simpaticomiméticos

No se ha estudiado la administración conjunta de este medicamento con otros medicamentos que contengan anticolinérgicos o agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada; no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos, ya que podría potenciar las reacciones adversas conocidas de los antagonistas muscarínicos o agonistas β_2 -adrenérgicos inhalados (ver las secciones 4.4 y 4.9).

El uso concomitante con otros medicamentos beta-adrenérgicos puede tener efectos potencialmente aditivos; por consiguiente, se debe tener precaución cuando se prescriban otros medicamentos beta-adrenérgicos de forma concomitante con formoterol.

Hipopotasemia inducida por medicamentos

El uso concomitante de algunos medicamentos, como los derivados xantínicos, esteroides y diuréticos no ahorradores de potasio, puede potenciar la posible hipopotasemia inicial (ver sección 4.4). La hipopotasemia puede incrementar la predisposición a las arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Bloqueantes β -adrenérgicos

Los bloqueantes β -adrenérgicos (incluidos los colirios) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol. Se debe evitar el uso simultáneo de bloqueantes β -adrenérgicos a menos que el beneficio esperado supere el posible riesgo. Si fuera preciso el uso de bloqueantes β -adrenérgicos, se prefieren los β -bloqueantes cardioselectivos.

Otras interacciones farmacodinámicas

El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, antihistamínicos, inhibidores de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede prolongar el intervalo QT y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Además, la L-Dopa, la L-tiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden disminuir la tolerancia cardíaca a los beta2 simpaticomiméticos.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y la procarbazona, puede precipitar reacciones hipertensivas.

Existe un elevado riesgo de arritmias en los pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos respecto al uso de budesonida, glicopirronio y formoterol en mujeres embarazadas no existen o son limitados.

Los datos relativos al uso de budesonida inhalada en más de 2.500 embarazos no indican un aumento del riesgo teratogénico asociado a la budesonida. Los estudios con dosis únicas en humanos revelaron que cantidades muy pequeñas de glicopirronio atravesaban la barrera placentaria.

No hay experiencia ni evidencia de problemas de seguridad en el uso del propelente norflurano (HFA134a) durante el embarazo o la lactancia humana. Sin embargo, los estudios sobre el efecto del HFA134a en la función reproductiva y el desarrollo embrionario-fetal en animales no revelaron ningún efecto adverso clínicamente relevante.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con este medicamento. Se ha demostrado que la budesonida induce toxicidad embriofetal en ratas y conejos, lo que corresponde a un efecto de clase de los glucocorticoides. Con dosis o niveles de exposición sistémica muy altos, el formoterol provocó pérdidas de implantación así como disminuciones del peso al nacer y de la supervivencia posnatal inicial, mientras que el glicopirronio no tuvo efectos significativos sobre la reproducción (ver sección 5.3).

La administración de este medicamento a mujeres embarazadas solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

En un estudio de farmacología clínica se demostró que la budesonida inhalada se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se detectó budesonida en las muestras de sangre de lactantes. Según los parámetros farmacocinéticos, se calcula que la concentración plasmática en el niño es inferior al 0,17% de la concentración plasmática materna. Por tanto, no es previsible la aparición de efectos debidos a la budesonida en niños lactantes cuyas madres estén recibiendo dosis terapéuticas de este medicamento. Se desconoce si el glicopirronio o el formoterol se excretan en la leche humana. Se han comunicado indicios de transferencia de glicopirronio y formoterol a la leche materna en ratas.

La administración de este medicamento a mujeres en periodo de lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo posible para el niño.

Fertilidad

Los estudios en ratas han demostrado efectos adversos sobre la fertilidad únicamente con unos niveles de dosis superiores a la exposición máxima al formoterol en humanos (ver sección 5.3). La budesonida y el glicopirronio de manera individual no causaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas. Es improbable que este medicamento, administrado en la dosis recomendada, afecte a la fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Riltrava Aerosphere sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe tener en cuenta el mareo como reacción adversa poco frecuente al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se caracteriza por los efectos de clase de los corticosteroides, los anticolinérgicos y los agonistas β_2 -adrenérgicos relacionados con cada uno de los componentes de la combinación. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia entre los pacientes tratados con este medicamento fueron neumonía (4,6%), cefalea (2,7%) e infección urinaria (2,7%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla de reacciones adversas se basa en la experiencia con este medicamento en ensayos clínicos y en la experiencia con cada uno de sus componentes.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas (SOC)

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Candidiasis oral Neumonía	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Angioedema	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos endocrinos</i>	Signos o síntomas producidos por los efectos sistémicos de los glucocorticoides, p. ej., hipofunción de la glándula suprarrenal	Muy raras
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hiper glucemia	Frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Ansiedad Insomnio	Frecuentes
	Depresión Agitación Inquietud Nerviosismo	Poco frecuentes
	Conducta anormal	Muy rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Frecuente
	Mareos Temblor	Poco frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa (ver sección 4.4). Cataratas Glaucoma	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones	Frecuente
	Angina de pecho Taquicardia Arritmias cardíacas (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles)	Poco frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disfonía Tos	Frecuentes
	Irritación faríngea Broncoespasmo	Poco frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Frecuente
	Boca seca	Poco frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Equimosis	Poco frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares	Frecuente
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Infección urinaria	Frecuente
	Retención urinaria	Poco frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico	Poco frecuente

Descripción de algunas reacciones adversas

Neumonía

KRONOS fue un estudio de 24 semanas en un total de 1.896 pacientes con EPOC de moderada a muy grave (FEV₁ medio pos-broncodilatador en la selección equivalente al 50% del valor teórico, desviación estándar [SD] del 14%), 26% de los cuales habían experimentado una exacerbación de la EPOC en el año previo a la incorporación al estudio. La incidencia de eventos de neumonía confirmados notificados hasta las 24 semanas fue del 1,9% (12 pacientes) con Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 pacientes) con formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio (MDI de FOR/GLI) 5/7,2 microgramos (n=625), 1,9% (6 pacientes) con formoterol fumarato dihidrato/budesonida (MDI de FOR/BUD) 5/160 microgramos (n=314) y 1,3% (4 pacientes) con el uso en régimen abierto del Turbuhaler de formoterol fumarato dihidrato/budesonida (TBH de FOR/BUD) 6/200 microgramos (n=318). En KRONOS, no se observaron casos mortales de neumonía con Riltrava Aerosphere.

ETHOS fue un estudio de 52 semanas en un total de 8.529 pacientes (en la población de seguridad) con EPOC de moderada a muy grave y antecedentes de exacerbaciones moderadas o graves en los 12 meses previos (FEV₁ medio post-broncodilatador en la selección equivalente al 43% del valor teórico, SD 10%). La incidencia de neumonía confirmada fue del 4,2% (90 pacientes) con Riltrava Aerosphere (n=2.144), 3,5% (75 pacientes) con el MDI de formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida (FOR/GLI/BUD) 5/7,2/80 microgramos (n=2.124), 2,3% (48 pacientes) con el MDI de FOR/GLI 5/7,2 microgramos (n=2.125) y 4,5% (96 pacientes) con el MDI de FOR/BUD con 5/160 microgramos (n=2.136). En ETHOS, se produjeron cinco casos mortales de neumonía durante la fase de tratamiento del estudio (dos con el MDI de FOR/GLI/BUD con 5/7,2/80, tres con el MDI de FOR/GLI y ninguno con Riltrava Aerosphere).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Una sobredosis puede provocar signos y síntomas anticolinérgicos y/o β_2 -adrenérgicos desproporcionados; los más frecuentes son visión borrosa, sequedad de boca, náuseas, espasmo muscular, temblor, cefalea, palpitaciones e hipertensión arterial sistólica. Si se utiliza de forma crónica en dosis excesivas, pueden aparecer los efectos sistémicos de los glucocorticoides.

No hay un tratamiento específico para la sobredosis de este medicamento. En caso de sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento de soporte junto con una adecuada monitorización, según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos incluyendo combinaciones triples con corticosteroides, código ATC: R03AL11.

Mecanismo de acción

Riltrava Aerosphere contiene budesonida, un glucocorticoide, y dos broncodilatadores: el glicopirronio, un antagonista muscarínico de acción prolongada (anticolinérgico), y el formoterol, un agonista β_2 -adrenérgico de acción prolongada.

La budesonida es un glucocorticoide que, administrado por vía inhalatoria, tiene una acción antiinflamatoria rápida (en unas horas) y dependiente de la dosis en las vías respiratorias.

El glicopirronio es un antagonista muscarínico de acción prolongada, lo que a menudo se denomina un anticolinérgico. Las principales dianas de los fármacos anticolinérgicos son los receptores muscarínicos presentes en las vías respiratorias. El glicopirronio ejerce sus efectos farmacológicos en las vías respiratorias mediante la inhibición del receptor M3 del músculo liso, lo que da lugar a broncodilatación. El antagonismo es de tipo competitivo y reversible. La prevención de los efectos broncoconstrictores inducidos por metilcolina y acetilcolina fue proporcional a la dosis y duró más de 12 horas.

El formoterol es un agonista β_2 -adrenérgico selectivo que, administrado por vía inhalatoria, produce una relajación rápida y prolongada del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es proporcional a la dosis, observándose el inicio del efecto en 1-3 minutos después de la inhalación. El efecto tiene una duración de al menos 12 horas después de una dosis única.

Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad de Riltrava Aerosphere se evaluó en pacientes con EPOC de moderada a muy grave en dos ensayos aleatorizados y de grupos paralelos, ETHOS y KRONOS. Ambos estudios fueron multicéntricos y doble ciego. Los pacientes eran sintomáticos con una puntuación ≥ 10 en el cuestionario CAT (COPD assessment test) mientras recibían dos o más tratamientos de mantenimiento diarios durante al menos 6 semanas antes de la selección.

ETHOS fue un ensayo de 52 semanas (N=8.588 pacientes aleatorizados; 60% varones, media de edad de 65 años) en el que se comparó la administración de dos inhalaciones dos veces al día de Riltrava Aerosphere, formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio (MDI de FOR/GLI) 5/7,2 microgramos, y formoterol fumarato dihidrato/budesonida (MDI de FOR/BUD) 5/160 microgramos. Los pacientes presentaban EPOC de moderada a muy grave (FEV₁ post-broncodilatador de $\geq 25\%$ a $< 65\%$ del valor teórico) y se requería que tuvieran antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el año previo a la selección. La proporción de pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave fue del 29%, 61% y 11% respectivamente. El FEV₁ inicial medio en todos los grupos fue de 1.021-1.066 ml y, durante la selección, el FEV₁ esperado medio post-broncodilatador fue del 43% y la puntuación media del CAT fue de 19,6. La variable primaria del ensayo ETHOS fue la tasa de exacerbaciones de EPOC moderadas o graves durante el tratamiento con Riltrava Aerosphere comparada con MDI de FOR/GLI y MDI de FOR/BUD.

KRONOS fue un ensayo de 24 semanas (N=1.902 pacientes aleatorizados; 71% varones, media de edad de 65 años) en el que se comparó la administración de dos inhalaciones dos veces al día de Riltrava Aerosphere, del MDI de FOR/GLI 5/7,2 microgramos, del MDI de FOR/BUD 5/160 microgramos y del comparador activo en régimen abierto formoterol fumarato dihidrato/budesonida en inhalador Turbuhaler (TBH de FOR/BUD) 6/200 microgramos. Los pacientes presentaban EPOC de moderada a muy grave (FEV₁ post-broncodilatador entre $\geq 25\%$ y $< 80\%$ del valor teórico). La proporción de pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave fue del 49%, 43% y 8% respectivamente. El FEV₁ inicial medio entre todos los grupos era de 1.050-1.193 ml y, durante la selección, el FEV₁ esperado medio post-broncodilatador fue del 50%, más del 26% de los pacientes notificaron antecedentes de una o más exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC en el último año y la puntuación media del CAT fue de 18,3. El estudio tuvo una fase de extensión de 28 semanas en un subgrupo de pacientes, que recibieron tratamiento durante un máximo de 52 semanas. Las

variables primarias del ensayo KRONOS fueron el área bajo la curva de 0-4 horas del FEV₁ durante el tratamiento (FEV₁ AUC₀₋₄) durante 24 semanas para Riltrava Aerosphere comparado con el MDI de FOR/BUD y el cambio durante el tratamiento desde el inicio en la pre-dosis matutina del FEV₁ valle durante 24 semanas para Riltrava Aerosphere comparado con el MDI de FOR/GLI.

Al inicio del estudio, los tratamientos para EPOC notificados de manera más habitual en los ensayos ETHOS y KRONOS fueron ICS+LABA+LAMA (39%, 27% respectivamente), ICS+LABA (31%, 38% respectivamente), y LAMA+LABA (14%, 20% respectivamente).

Efecto sobre las exacerbaciones

Exacerbaciones moderadas o graves:

En el estudio ETHOS de 52 semanas, Riltrava Aerosphere redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas/graves durante el tratamiento en un 24% (CI del 95%: 17, 31; $p<0,0001$) en comparación con el MDI de FOR/GLI (tasa de 1,08 frente a 1,42 eventos por año-paciente) y en un 13% (CI del 95%: 5, 21; $p=0,0027$) en comparación con el MDI de FOR/BUD (tasa de 1,08 frente a 1,24 eventos por año-paciente).

Los beneficios observados en la tasa anualizada de exacerbaciones de la EPOC moderadas/graves a lo largo de 24 semanas en KRONOS por lo general fueron consistentes con los observados en ETHOS. Las mejorías en comparación con el MDI de FOR/GLI fueron significativas estadísticamente; sin embargo, las mejorías en comparación con el MDI de FOR/BUD y el TBH de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Exacerbaciones graves (que resultaron en hospitalización o muerte):

En el estudio ETHOS, Riltrava Aerosphere redujo numéricamente la tasa anual de exacerbaciones graves durante el tratamiento en un 16% (CI del 95%: -3, 31; $p=0,0944$) en comparación con el MDI de FOR/GLI (tasa de 0,13 frente a 0,15 eventos por año-paciente) y redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones graves durante el tratamiento en un 20% (CI del 95%: 3, 34; $p=0,0221$) en comparación con el MDI de FOR/BUD (tasa de 0,13 frente a 0,16 eventos por año-paciente).

En ambos estudios se observaron efectos beneficiosos sobre las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada, grave y muy grave.

Efectos sobre la función pulmonar

En los estudios ETHOS y KRONOS, Riltrava Aerosphere mejoró la función pulmonar durante el tratamiento (FEV₁) en comparación con el MDI de FOR/GLI y el MDI de FOR/BUD (ver la tabla 2 para consultar los datos del estudio ETHOS y la tabla 3 para consultar los del estudio KRONOS). Se observó un efecto mantenido durante el periodo de tratamiento de 24 semanas en ambos estudios y durante 52 semanas en el estudio ETHOS.

Tabla 2: Análisis de la función pulmonar en el estudio ETHOS (subestudio espirométrico)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	MDI de FOR/GLI (N=779)	MDI de FOR/BUD (N=755)	Diferencia entre los tratamientos CI del 95%	
				Riltrava Aerosphere frente al MDI de FOR/GLI	Riltrava Aerosphere frente al MDI de FOR/BUD
FEV ₁ valle (ml) en 24 semanas, variación de la media de LS con	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25, 60) $p<0,0001$	76 ml (58, 94) $p<0,0001^{\#}$

respecto al valor inicial (SE)					
AUC ₀₋₄ del FEV ₁ durante 24 semanas; variación de la media de LS con respecto al valor inicial (SE)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p<0,0001

p-valor no ajustado por multiplicidad en el plan de pruebas jerárquico

LS = least squares (mínimos cuadrados), SE = standard error (error estándar), CI = confidence intervals (intervalos de confianza), N = number in Intent-to-treat population (número en la población con intención de tratar)

Tabla 3: Análisis de la función pulmonar en el estudio KRONOS

	Riltrava Aerosphere (N=639)	MDI de FOR/GLI (N=625)	MDI de FOR/BUD (N=314)	TBH de FOR/BUD (N=318)	Diferencia entre los tratamientos CI del 95%		
					Riltrava Aerosphere frente al MDI de FOR/GLI	Riltrava Aerosphere frente al MDI de FOR/BUD	Riltrava Aerosphere frente al TBH de FOR/BUD
FEV ₁ valle (ml) en 24 semanas; variación de la media de LS con respecto al valor inicial (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 [#]
AUC ₀₋₄ del FEV ₁ durante 24 semanas; variación de la media de LS con respecto al valor inicial (SE)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

p-valor no ajustado por multiplicidad en el plan de pruebas jerárquico

LS = least squares (mínimos cuadrados), SE = standard error (error estándar), CI = confidence intervals (intervalos de confianza), N = number in Intent-to-treat population (número en la población con intención de tratar)

Alivio de los síntomas

En ETHOS, la puntuación de disnea inicial media se encontraba entre 5,8 y 5,9 en todos los grupos de tratamiento. Riltrava Aerosphere mejoró significativamente la disnea (medida usando la puntuación focal del Índice Transicional de Disnea [Transition Dyspnoea Index (TDI)] durante 24 semanas) en comparación con el MDI de FOR/GLI (0,40 unidades; CI del 95%: 0,24, 0,55; p<0,0001) y con el MDI de FOR/BUD (0,31 unidades; CI del 95%: 0,15, 0,46; p<0,0001). Estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. En KRONOS, la puntuación de disnea inicial media se encontraba entre 6,3 y 6,5 en todos los grupos de tratamiento. Riltrava Aerosphere mejoró significativamente la disnea durante 24 semanas en comparación con el TBH de FOR/BUD (0,46 unidades; CI del 95%: 0,16, 0,77; p=0,0031). Las mejorías observadas en comparación con el MDI de FOR/GLI y el MDI de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Calidad de vida relacionada con la salud

En ETHOS, Riltrava Aerosphere mejoró significativamente el estado de salud específico de la enfermedad (evaluado mediante la puntuación total en el SGRQ [St. George's Respiratory Questionnaire]) durante 24 semanas en comparación con el MDI de FOR/GLI (mejoría -1,62; CI del 95% -2,27, -0,97; $p < 0,0001$) y en comparación con el MDI de FOR/BUD (mejoría -1,38, CI del 95%: -2,02, -0,73; $p < 0,0001$). Estas mejorías se mantuvieron durante 52 semanas. En KRONOS, las mejorías comparadas con el MDI de FOR/GLI, el MDI de FOR/BUD y el TBH de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Uso de medicación de rescate

En ETHOS, Riltrava Aerosphere redujo significativamente el uso de medicación de rescate durante el tratamiento a lo largo de 24 semanas en comparación con el MDI de FOR/GLI (diferencia entre los tratamientos -0,51 inhalaciones/día; CI del 95%: -0,68, -0,34; $p < 0,0001$) y el MDI de FOR/BUD (diferencia entre los tratamientos -0,37 inhalaciones/día; CI del 95%: -0,54, -0,20; $p < 0,0001$). Estas reducciones se mantuvieron durante 52 semanas. En KRONOS, las mejorías comparadas con el MDI de FOR/GLI, el MDI de FOR/BUD y el TBH de FOR/BUD no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Riltrava Aerosphere en todos los grupos de la población pediátrica en la EPOC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la inhalación de la combinación de formoterol, glicopirronio y budesonida, la farmacocinética de cada componente fue similar a la observada con la administración por separado de cada principio activo.

Efecto de una cámara espaciadora

El uso de este medicamento con la cámara espaciadora Aerochamber Plus Flow-Vu en voluntarios sanos aumentó la exposición sistémica total (medida mediante el AUC_{0-t}) a la budesonida y el glicopirronio en un 33% y un 55%, respectivamente, mientras que la exposición al formoterol no varió. En los pacientes que presentaban una buena técnica de inhalación, la exposición sistémica no aumentó con el uso de una cámara espaciadora.

Absorción

Budesonida

Tras la administración por vía inhalatoria de este medicamento en pacientes con EPOC, la $C_{máx}$ de budesonida se alcanzó en el plazo de 20 a 40 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 1 día de administraciones repetidas de este medicamento y el grado de exposición es aproximadamente 1,3 veces mayor que después de la primera dosis.

Glicopirronio

Tras la administración por vía inhalatoria de este medicamento en pacientes con EPOC, la $C_{máx}$ de glicopirronio se alcanzó a los 6 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 3 días de administraciones repetidas de este medicamento y el grado de exposición es aproximadamente 1,8 veces mayor que después de la primera dosis.

Formoterol

Tras la administración por vía inhalatoria de este medicamento en pacientes con EPOC, la $C_{\text{máx}}$ de formoterol se alcanzó en el plazo de 40 a 60 minutos. El estado estacionario se alcanza después de aproximadamente 2 días de administraciones repetidas de este medicamento y el grado de exposición es aproximadamente 1,4 veces mayor que después de la primera dosis.

Distribución

Budesonida

El volumen aparente de distribución de la budesonida en estado de equilibrio es de 1.200 l, estimado mediante un análisis farmacocinético poblacional. La unión a proteínas plasmáticas de la budesonida es de aproximadamente el 90%.

Glicopirronio

El volumen aparente de distribución del glicopirronio en estado de equilibrio es de 5.500 l, estimado mediante un análisis farmacocinético poblacional. En el intervalo de concentraciones de 2-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas del glicopirronio varió entre el 43% y 54%.

Formoterol

El volumen aparente de distribución del formoterol en estado de equilibrio es de 2.400 l, estimado mediante un análisis farmacocinético poblacional. En el intervalo de concentraciones de 10-500 nmol/l, la unión a proteínas plasmáticas del formoterol varió entre el 46% y el 58%.

Biotransformación

Budesonida

La budesonida experimenta un alto grado (aproximadamente el 90%) de biotransformación durante el primer paso hepático, transformándose en metabolitos con baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los principales metabolitos, la 6 β -hidroxibudesonida y la 16 α -hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la actividad glucocorticoide de la budesonida.

Glicopirronio

Basado en la bibliografía y de un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, el metabolismo desempeña una función poco importante en la eliminación total del glicopirronio. Se observó que el CYP2D6 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del glicopirronio.

Formoterol

El principal metabolismo del formoterol tiene lugar mediante glucuronidación directa y O-desmetilación, seguidas por la conjugación a metabolitos inactivos. Entre las vías metabólicas secundarias se incluyen la desformilación y la conjugación de sulfatos. Se ha determinado que CYP2D6 y CYP2C son las principales enzimas responsables de la O-desmetilación.

Eliminación

Budesonida

La budesonida se elimina vía metabólica, principalmente catalizado por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se excretan en la orina como tales o en forma conjugada. Solo se han detectado cantidades insignificantes de budesonida intacta en la orina. La semivida de eliminación terminal eficaz de la budesonida, calculada mediante un análisis farmacocinético poblacional, fue de 5 horas.

Glicopirronio

Después de la administración i.v. de una dosis de 0,2 mg de glicopirronio radiomarcado, el 85% de la dosis se recuperó en la orina 48 horas después de su administración y parte de la radiactividad también se recuperó en la bilis. La semivida de eliminación terminal eficaz del glicopirronio, calculada mediante un análisis farmacocinético poblacional, fue de 15 horas.

Formoterol

La excreción de formoterol se estudió en seis voluntarios sanos tras la administración simultánea de formoterol radiomarcado por vía oral e i.v. En ese estudio, el 62% de la radiactividad asociada al fármaco se excretó en la orina, mientras que el 24% se eliminó en las heces. La semivida de eliminación terminal eficaz del formoterol, calculada mediante un análisis farmacocinético poblacional, fue de 10 horas.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza/grupo étnico y peso

No es necesario ajustar la dosis, en función de los efectos de la edad, el sexo y el peso sobre los parámetros farmacocinéticos de la budesonida, el glicopirronio y el formoterol. No se observaron diferencias importantes en la exposición sistémica total (AUC) de todos los componentes entre voluntarios japoneses, chinos y occidentales sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos suficientes en otros grupos étnicos o razas.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios de la farmacocinética de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, dado que tanto la budesonida como el formoterol se eliminan principalmente mediante el metabolismo hepático, es previsible que se produzca un aumento de la exposición en los pacientes con insuficiencia hepática grave. El glicopirronio se elimina de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, por lo que no es previsible que la insuficiencia hepática afecte a la exposición sistémica.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la budesonida, el glicopirronio y el formoterol.

El efecto de la insuficiencia renal sobre la exposición a la budesonida, el glicopirronio y el formoterol durante un máximo de 24 semanas se evaluó en un análisis farmacocinético poblacional. La filtración glomerular estimada (FGe) varió entre 31 y 192 ml/min, lo que abarca desde una insuficiencia renal moderada hasta una función renal normal. La simulación de la exposición sistémica (AUC_{0-12}) en pacientes con EPOC e insuficiencia renal moderada (FGe de 45 ml/min) indica un aumento de aproximadamente el 68% de la exposición al glicopirronio en comparación con los pacientes con EPOC con una función renal normal (FGe >90 ml/min). No se observaron efectos de la función renal sobre la exposición a la budesonida ni al formoterol. En los pacientes con EPOC cuyo peso corporal sea bajo y que presenten un grado moderado o grave de insuficiencia renal, la exposición sistémica al glicopirronio puede duplicarse.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos específicos para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo con la combinación de budesonida, glicopirronio y formoterol.

En estudios de toxicidad para la reproducción en animales, se ha demostrado que los glucocorticoides como la budesonida inducen malformaciones (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no son aplicables en humanos a las dosis recomendadas (ver sección 4.6). La budesonida no mostró potencial tumorigénico en ratones. En ratas se observó un aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares, lo que se considera un efecto de clase en ratas sometidas a una exposición prolongada a corticosteroides.

Los estudios de reproducción en animales con formoterol han demostrado una ligera reducción de la fertilidad en ratas macho con exposiciones sistémicas elevadas y pérdidas de implantación, así como una disminución de la supervivencia posnatal temprana y del peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente superiores a las alcanzadas con el uso clínico. Se ha observado un ligero aumento de la incidencia de leiomiomas uterinos en ratas y ratones tratados con formoterol, lo que se considera un efecto de clase en roedores tras la exposición prolongada a dosis altas de agonistas de los receptores β_2 -adrenérgicos.

Los estudios de reproducción en animales con glicopirronio han demostrado una reducción del peso fetal en ratas y conejos y un aumento escaso del peso corporal de las crías de ratas antes del destete con una exposición sistémica considerablemente superior a la alcanzada con el uso clínico. No se observaron indicios de carcinogenicidad en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Norflurano
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina
Cloruro de calcio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Debe utilizarse en los 3 meses siguientes a la apertura de la bolsa

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. No perforar el envase a presión. Conservar en un lugar seco.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Riltrava Aerosphere es un inhalador a presión con dosificador, que consta de un cartucho con revestimiento interno de aluminio, un adaptador de plástico amarillo y una boquilla blanca que tiene incorporada una tapa protectora frente al polvo de plástico gris, y un indicador de dosis. Cada inhalador se envasa individualmente en una bolsa de aluminio que contiene un sobre con material desecante, y envasado en una caja.

Tamaño de envase de 1 inhalador con 120 inhalaciones.
Envases múltiples de 360 (3 inhaladores de 120) inhalaciones.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. El envase a presión no se debe romper, perforar ni quemar, aunque aparentemente esté vacío.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1604/001 120 inhalaciones
EU/1/21/1604/002 360 inhalaciones (3 inhaladores de 120)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6 enero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA CON UN SOLO INHALADOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalación contiene 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos de bromuro de glicopirronio, equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio, y 160 microgramos de budesonida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.
Contiene gases fluorados de efecto invernadero.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para inhalación en envase a presión.
120 inhalaciones (1 inhalador)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria
Abrir por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Debe utilizarse en los 3 meses siguientes a la apertura de la bolsa.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.
No perforar el envase a presión.
Conservar en un lugar seco.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1604/001 120 inhalaciones

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR PARA ENVASE MÚLTIPLE CON BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalación contiene 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio y 160 microgramos de budesonida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-diésteroil-sn-glicerol-3-fosfolina y cloruro de calcio.
Contiene gases fluorados de efecto invernadero.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para inhalación en envase a presión.
Envase múltiple: 360 inhalaciones (3 envases con 120)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Debe utilizarse en los 3 meses siguientes a la apertura de la bolsa

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.
No perforar el envase a presión.
Conservar en un lugar seco.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1604/002 360 inhalaciones (3 envases con 120)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA INTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE SIN BLUE BOX****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramos, suspensión para inhalación en envase a presión formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada inhalación contiene 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio, y 160 microgramos de budesonida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.
Contiene gases fluorados de efecto invernadero.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión para inhalación en envase a presión.
120 inhalaciones (1 inhalador). Componente de un envase múltiple. No se puede dispensar por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agitar bien antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía inhalatoria
Abrir por aquí

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Debe utilizarse en los 3 meses siguientes a la apertura de la bolsa

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No exponer a temperaturas superiores a 50 °C.
No perforar el envase a presión.
Conservar en un lugar seco.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1604/002 360 inhalaciones (3 envases con 120)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BOLSA DE ALUMINIO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión
formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Debe utilizarse en los 3 meses siguientes a la apertura de la bolsa

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía inhalatoria

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Agitar bien antes de usar.

No tragar el material desecante.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL INHALADOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalación en envase a presión
formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 inhalaciones

6. OTROS

AstraZeneca

Fecha de apertura:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL ENVASE A PRESIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg inhalación en envase a presión
formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida
Vía inhalatoria

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 inhalaciones

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Riltrava Aerosphere 5 microgramos/7,2 microgramos/160 microgramos suspensión para inhalación en envase a presión

formoterol fumarato dihidrato/glicopirronio/budesonida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Riltrava Aerosphere y para qué se utiliza
 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Riltrava Aerosphere
 3. Cómo usar Riltrava Aerosphere
 4. Posibles efectos adversos
 5. Conservación de Riltrava Aerosphere
 6. Contenido del envase e información adicional
- Instrucciones de uso

1. Qué es Riltrava Aerosphere y para qué se utiliza

Riltrava Aerosphere contiene tres principios activos llamados formoterol fumarato dihidrato, glicopirronio y budesonida.

- El formoterol fumarato dihidrato y el glicopirronio pertenecen a un grupo de fármacos denominados «broncodilatadores». Actúan inhibiendo la constricción de los músculos de las vías respiratorias para facilitar la entrada y salida de aire de los pulmones.
- La budesonida pertenece a un grupo de fármacos denominados «corticosteroides», que actúan reduciendo la inflamación de los pulmones.

Riltrava Aerosphere es un inhalador que se utiliza en adultos con una enfermedad pulmonar llamada «enfermedad pulmonar obstructiva crónica» (o «EPOC»), una enfermedad crónica de las vías respiratorias de los pulmones.

Riltrava Aerosphere se utiliza para facilitar la respiración y mejorar los síntomas de la EPOC como la falta de aliento, las sibilancias y la tos. Riltrava Aerosphere también puede prevenir los ataques (exacerbaciones) de la EPOC.

Al aspirarlo, Riltrava Aerosphere libera los principios activos en los pulmones. Si utiliza este medicamento regularmente dos veces al día, ayudará a reducir los efectos de la EPOC en su vida cotidiana.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Riltrava Aerosphere

No use Riltrava Aerosphere

- si es alérgico al formoterol fumarato dihidrato, glicopirronio, budesonida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Riltrava Aerosphere se utiliza como tratamiento de mantenimiento de la EPOC a largo plazo. **No lo use para tratar una crisis repentina de dificultad respiratoria o sibilancias.**

Dificultad respiratoria inmediata

Si nota opresión en el pecho, tos, sibilancias o dificultad para respirar inmediatamente después de usar Riltrava Aerosphere, **deje de usarlo e informe a su médico de inmediato** (consulte «Efectos adversos graves» al comienzo de la sección 4 para obtener más información).

Si la dificultad para respirar, la opresión en el pecho, las sibilancias o la tos empeoran durante el tratamiento con Riltrava Aerosphere, debe seguir utilizando Riltrava Aerosphere, pero póngase en contacto con su médico lo antes posible, ya que podría necesitar tratamiento adicional.

Consulte a su médico antes de usar Riltrava Aerosphere si:

- tiene la presión arterial alta o problemas de corazón
- es diabético
- tiene una infección pulmonar
- tiene problemas con la glándula tiroides
- presenta una concentración baja de potasio en la sangre
- tiene problemas de próstata o cualquier dificultad para orinar
- tiene un problema ocular llamado «glaucoma de ángulo cerrado»
- tiene problemas de riñón o de hígado

Consulte a su médico si cree que alguno de estos puede ser aplicable en su caso.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado Riltrava Aerosphere en niños y adolescentes. No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Riltrava Aerosphere

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye los adquiridos sin receta y los productos de herbolario. Esto se debe a que Riltrava Aerosphere puede afectar al mecanismo de acción de otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Riltrava Aerosphere o aumentar las probabilidades de que sufra efectos adversos.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos del grupo de los betabloqueantes (como atenolol o propranolol), que pueden utilizarse para tratar la hipertensión arterial o problemas cardíacos, o para tratar el glaucoma (como timolol)
- medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos, como ketoconazol o itraconazol
- medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH, como ritonavir o cobicistat
- medicamentos que reducen la cantidad de potasio en la sangre, como:
 - corticosteroides que se toman por vía oral (como prednisona)
 - diuréticos – medicamentos que aumentan la producción de orina (como furosemina o hidroclorotiazida), que pueden ser utilizados para tratar la hipertensión arterial
 - algunos medicamentos utilizados para tratar problemas respiratorios (como teofilina), denominados «metilxantinas»
- cualquier medicamento que actúe de la misma forma que Riltrava Aerosphere, como tiotropio, ipratropio, aclidinio, umeclidinio o salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol o indacaterol. No utilice Riltrava Aerosphere si ya utiliza estos medicamentos.
- medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco, como amiodarona
- medicamentos que pueden alterar en parte la actividad eléctrica del corazón (lo que se denomina «el intervalo QT»), como los medicamentos utilizados para:
 - la depresión (como inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos),
 - las infecciones bacterianas (como eritromicina, claritromicina o telitromicina),
 - las reacciones alérgicas (antihistamínicos).

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores, o si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar Riltrava Aerosphere.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No use Riltrava Aerosphere si está embarazada a menos que su médico le diga que puede hacerlo.

No use este medicamento si se encuentra en periodo de lactancia a menos que su médico le diga que puede hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, el mareo es un efecto adverso poco frecuente que se debe tener en cuenta a la hora de conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo usar Riltrava Aerosphere

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad se debe utilizar

La dosis recomendada es de dos inhalaciones dos veces al día - dos inhalaciones por la mañana y dos inhalaciones por la noche.

Es importante que utilice Riltrava Aerosphere todos los días, aunque no presente síntomas de EPOC en ese momento.

Recuerde: Enjuáguese siempre la boca con agua después de inhalar Riltrava Aerosphere. Esto permite retirar los restos de medicamento que queden en la boca. Después de enjuagarse, escupa el agua; no la trague.

Modo de empleo

Riltrava Aerosphere es para uso por vía inhalatoria.

Lea las «Instrucciones de uso» que aparecen al final de este prospecto. Si no está seguro de cómo usar Riltrava Aerosphere, consulte a su médico o farmacéutico.

Uso de Riltrava Aerosphere con una cámara espaciadora

Es posible que le resulte difícil respirar y pulsar el inhalador al mismo tiempo. Si esto ocurre, pida consejo a su médico o farmacéutico. Puede resultar útil usar una «cámara espaciadora» con el inhalador.

Si usa más Riltrava Aerosphere del que debe

Si ha usado más Riltrava Aerosphere del que debiera, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente. Puede que necesite atención médica. Es posible que note que su corazón late más deprisa de lo habitual o que tenga temblores, alteraciones visuales, boca seca, dolor de cabeza o náuseas.

Si olvidó usar Riltrava Aerosphere

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Úselo en cuanto se acuerde.

No obstante, si queda poco tiempo para la administración siguiente, sátese la dosis olvidada. No use más de dos inhalaciones dos veces al día un mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Riltrava Aerosphere

Este medicamento es para uso a largo plazo. Utilice este medicamento durante el tiempo que le indique su médico. Solo será eficaz mientras lo utilice.

No deje de usarlo a menos que su médico así se lo indique, aunque se sienta mejor, ya que los síntomas podrían empeorar. Si desea interrumpir el tratamiento, hable antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos graves

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Dificultad respiratoria inmediata:

- Si presenta dificultad para respirar inmediatamente después de usar Riltrava Aerosphere, como opresión en el pecho, tos, sibilancias o falta de aliento, **deje de usar este medicamento e informe a su médico de inmediato.**

Reacciones alérgicas:

- hinchazón de la cara, especialmente alrededor de la boca (la hinchazón de la lengua o la garganta puede producir dificultad para tragar)
- erupción cutánea o urticaria junto con dificultad para respirar
- sensación repentina de que va a desmayarse

Estos síntomas pueden ser signos de una reacción alérgica que puede llegar a ser grave. Deje de usar este medicamento y llame para conseguir asistencia médica inmediatamente si nota los efectos adversos graves indicados anteriormente.

Otros efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si nota alguno de los efectos adversos siguientes:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- candidiasis oral (una infección producida por hongos). Esto se puede prevenir enjuagándose la boca inmediatamente después de inhalar Riltrava Aerosphere.
- ansiedad
- dificultad para dormir
- náuseas
- dolor de cabeza
- tos o ronquera
- calambres musculares
- percepción de los latidos del corazón (palpitaciones)
- niveles altos de azúcar en sangre (detectados mediante análisis)
- dolor al orinar y aumento de la frecuencia miccional (pueden ser signos de una infección urinaria)
- neumonía (infección del pulmón).

Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas mientras está en tratamiento con Riltrava Aerosphere, ya que podrían ser indicativos de una infección pulmonar:

- fiebre o escalofríos,
- aumento de la producción de moco, cambio del color del moco,
- aumento de la tos o mayor dificultad para respirar.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- temblores o sensación de mareo

- boca seca o irritación leve de garganta
- aparición de hematomas en la piel
- sensación de inquietud, nerviosismo o agitación
- depresión
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- dolor torácico u opresión en el pecho (angina de pecho)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- cambios de comportamiento
- efectos sobre las glándulas suprarrenales

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- visión borrosa
- pérdida de transparencia del cristalino de los ojos (signos de catarata)
- aumento de la presión en los ojos (glaucoma)
- hinchazón de la cara, especialmente alrededor de la boca (la hinchazón de la lengua o la garganta puede producir dificultad para tragar)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Riltrava Aerosphere

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice Riltrava Aerosphere después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, la bolsa y el envase a presión después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Una vez abierta la bolsa, el inhalador se debe utilizar en el plazo de 3 meses.

Conserve el inhalador dentro de la bolsa con precinto; solo debe abrir la bolsa para sacar el inhalador inmediatamente antes del primer uso. El día en que se abra la bolsa, anote la fecha en la etiqueta del inhalador, en el espacio reservado a tal fin.

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en un lugar seco.

Para obtener los mejores resultados, el inhalador debe estar a temperatura ambiente antes de su uso.

No rompa, perforo ni queme el envase a presión, ni siquiera cuando aparentemente esté vacío. No lo utilice ni lo guarde cerca de una fuente de calor o de una llama abierta.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Riltrava Aerosphere

Los principios activos son formoterol fumarato dihidrato, glicopirronio y budesonida.

Cada inhalación individual proporciona una dosis liberada (la dosis que sale de la boquilla) de 5 microgramos de formoterol fumarato dihidrato, 9 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalente a 7,2 microgramos de glicopirronio y 160 microgramos de budesonida.

Los demás componentes son norflurano, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina y cloruro de calcio.

Este medicamento contiene gases fluorados de efecto invernadero. Cada inhalador contiene 10,6 g de norflurano (HFC-134a) que corresponden a 0,015 toneladas de CO₂ equivalente (potencial de calentamiento global PCG = 1 430).

Aspecto del producto y contenido del envase

Riltrava Aerosphere es una suspensión para inhalación en envase a presión.

Riltrava Aerosphere se presenta en un cartucho con un indicador de dosis, provisto de un adaptador de plástico amarillo y una boquilla blanca. La boquilla está cubierta por una tapa protectora gris extraíble.

Riltrava Aerosphere se suministra en una bolsa de aluminio que contiene un sobre de material desecante, y envasado en una caja de cartón.

Cada inhalador contiene 120 pulverizaciones. Además, existen envases múltiples que contienen 3 inhaladores a presión con 120 inhalaciones cada uno.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S

Malta

Associated Drug Co. Ltd

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

Francia

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Leer antes de usar el inhalador

INSTRUCCIONES DE USO

RILTRAVA AEROSPHERE

(formoterol fumarato dihidrato, glicopirronio y budesonida)

Suspensión para inhalación en envase a presión

Uso por vía inhalatoria oral

Por favor, lea estas instrucciones con atención.

Riltrava Aerosphere (denominado “inhalador” en este prospecto) puede ser distinto a otros inhaladores que haya usado antes.

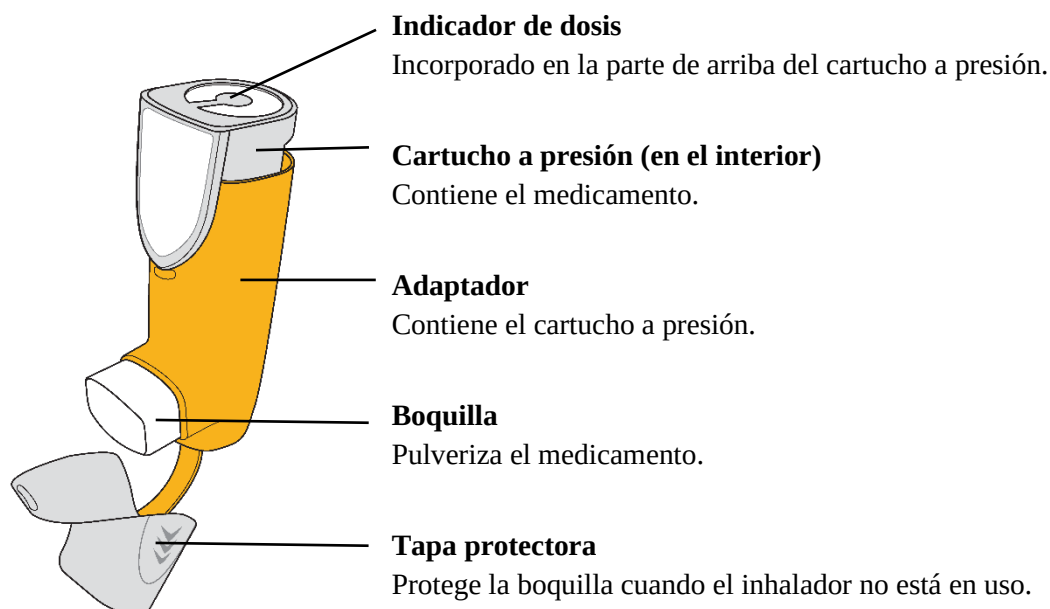
Información importante

- Solo para uso por vía inhalatoria oral
- Prepare su inhalador para su primer uso mediante el cebado
- Enjuague el adaptador amarillo semanalmente
- Realice 2 inhalaciones de la medicación por la mañana y 2 inhalaciones de la medicación por la noche

Conservación de su inhalador

- No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en un lugar seco
- No lo conserve en un ambiente húmedo, como por ejemplo un cuarto de baño
- Mantenga su inhalador y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños

Partes de su inhalador



Lectura del indicador de dosis

① Cada vez que se realice una inhalación del medicamento, el indicador de dosis reducirá en una unidad el número de dosis indicadas.

Flecha

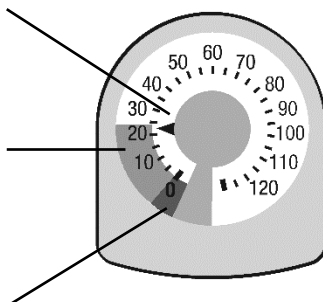
Indica el número de dosis restantes

Zona amarilla

Encargue un nuevo inhalador cuando la flecha esté en la zona amarilla

Zona roja

Deseche su inhalador cuando la flecha marque 0 en la zona roja



① No intente realizar una inhalación cuando la flecha indique 0 porque no recibirá la dosis completa.

Encargue un nuevo inhalador

- Encargue un nuevo inhalador cuando la flecha del indicador de dosis esté en la zona amarilla.

Deseche su inhalador

Deseche su inhalador siguiendo las guías locales cuando:

- el indicador de dosis marque 0
- hayan transcurrido 3 meses tras extraer el inhalador de la bolsa de aluminio

No reutilice el adaptador ni lo use con cartuchos con medicación de otros inhaladores.

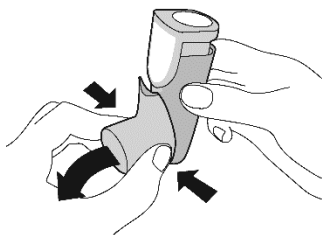
No perforo el cartucho ni lo tire a un fuego o a un incinerador.

ANTES DEL PRIMER USO – Ceba su inhalador 4 veces antes del primer uso

- Antes de usar su inhalador por primera vez, prepárelo para recibir la cantidad correcta del medicamento cuando lo use.

Cebado. Paso 1

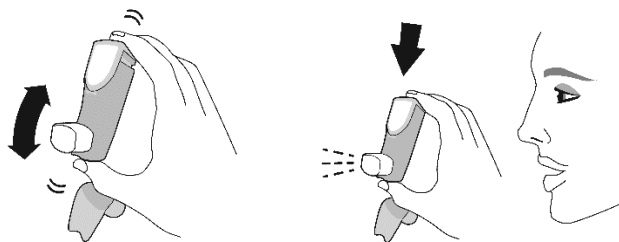
Retire la tapa protectora de la boquilla.



Cebado. Paso 2

Agite bien el inhalador y realice **1 pulverización de preparación** al aire sin orientarlo hacia usted. Repita hasta alcanzar un total de **4 pulverizaciones de preparación**, agitando antes de cada pulverización de preparación.

**Agitar y realizar
pulverizaciones de
preparación 4 veces en total**



① Se proporcionan dosis extra para el cebado. **No se salte el cebado.**

① Vuelva a cebar su inhalador:

- tras enjuagar el adaptador
- si se le cae
- si no lo usa durante más de 7 días

Para volver a cebar, realice **2 pulverizaciones de preparación**, agitando antes de cada pulverización de preparación.

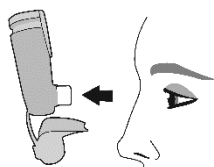
**Agitar y realizar
pulverizaciones de
preparación 2 veces en total**

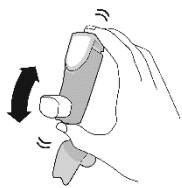
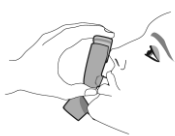
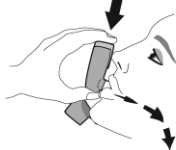
USO DIARIO, mañana&noche – Inhale su medicación

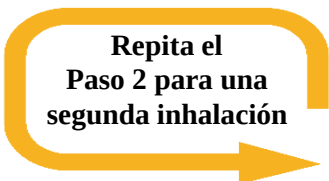
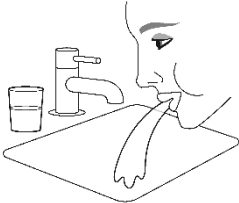
- **Dosis diaria: 2 inhalaciones por la mañana y 2 inhalaciones por la noche.**
- Enjuáguese la boca con agua tras las 2 inhalaciones para prevenir infecciones por hongos.

Uso. Paso 1

Retire la tapa protectora de la boquilla. **Compruebe que no haya objetos extraños en la boquilla y retire cualquier objeto antes de su uso.**

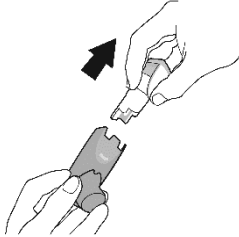
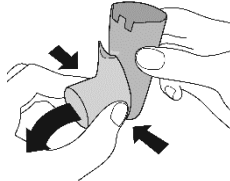


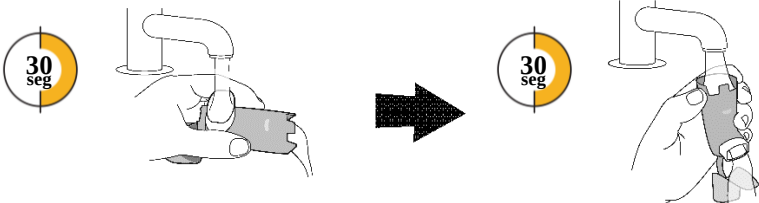
Uso. Paso 2				
Agite bien el inhalador antes de cada inhalación. 	Expulse todo el aire por la boca. 	Colóquese la boquilla en la boca y cierre los labios alrededor de la boquilla. Inclíne la cabeza hacia atrás, manteniendo la lengua por debajo de la boquilla. 	Comience a realizar una inspiración profunda y lenta mientras pulveriza 1 dosis. Continúe inhalando hasta que no pueda inhalar más. 	Contenga la respiración todo el tiempo que pueda durante un máximo de 10 segundos. 

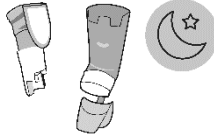
Uso. Paso 3	Uso. Paso 4	Uso. Paso 5
Repita el Paso 2 para una segunda inhalación 	Vuelva a colocar la tapa protectora en la boquilla. 	Enjuáguese la boca con agua. Escupa el agua. No la trague. 

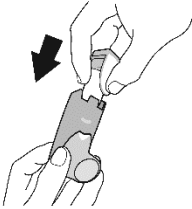
LIMPIEZA SEMANAL – Enjuague su adaptador una vez por semana

- Enjuague el adaptador amarillo semanalmente para que el medicamento no se acumule y bloquee la pulverización a través de la boquilla.
- No permita que se moje el cartucho.
- Vuelva a cebar tras la limpieza.

Limpieza. Paso 1	Limpieza. Paso 2
Retire el cartucho y déjelo a un lado. No permita que se moje el cartucho. 	Quite la tapa protectora de la boquilla. 

Limpieza. Paso 3	Limpieza. Paso 4
Haga correr agua tibia por la boquilla durante 30 segundos y luego por la parte superior del adaptador durante 30 segundos. Enjuague durante 60 segundos en total. 	Sacuda toda el agua que pueda.  No lo seque con una toalla o pañuelo.

Limpieza. Paso 5	Limpieza. Paso 6
Observe el interior del adaptador y la boquilla para ver si hay acumulación de medicamento. Si hay alguna acumulación, repita los pasos de Limpieza 3 a 5. 	Deje secar al aire, preferiblemente durante toda la noche. No vuelva a insertar el cartucho en el adaptador si el adaptador sigue mojado. 

Limpieza. Paso 7	Limpieza. Paso 8
Cuando se haya secado, coloque primero la tapa de la boquilla y luego presione suavemente el cartucho hacia abajo dentro del adaptador. 	Vuelva a preparar el inhalador realizando 2 pulverizaciones de preparación, agitando antes de cada pulverización de preparación. Agitar y realizar pulverizaciones de preparación 2 veces en total