

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Riltrava Aerosphere 5 microgrammes/7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque dose délivrée (mesurée à la sortie de l'embout buccal) contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide.

Cela correspond à une dose mesurée de 5,3 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9,6 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,7 microgrammes de glycopyrronium et 170 microgrammes de budésonide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Suspension de couleur blanche.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Riltrava Aerosphere est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 pour les résultats obtenus sur le contrôle des symptômes et la prévention des exacerbations,).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

La dose maximale recommandée est de deux inhalations deux fois par jour (deux inhalations le matin et deux inhalations le soir).

En cas d'oubli d'une prise, la dose doit être administrée le plus rapidement possible et la dose suivante doit être administrée à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale nécessitant une dialyse, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, ce médicament peut être utilisé à la dose recommandée.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne peut être utilisé à la dose recommandée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ce médicament chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO.

#### Mode d'administration

Voie inhalée.

#### *Instructions d'utilisation :*

Pour une administration satisfaisante du médicament, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient.

**Remarque :** il est important de recommander au patient :

- de ne pas utiliser l'inhalateur si le sachet de l'agent dessiccant, présent à l'intérieur de l'emballage, est endommagé. Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant son utilisation ;
- d'amorcer l'inhalateur en l'agitant et l'actionnant quatre fois dans l'air ambiant avant la première utilisation ou deux fois lorsque l'inhalateur n'a pas été utilisé pendant plus de sept jours, après un lavage hebdomadaire ou lorsqu'il est tombé ;
- de se rincer la bouche avec de l'eau sans l'avaler après l'inhalation afin de minimiser le risque de candidose oropharyngée.

Lorsque le dispositif Riltrava Aerosphere est déclenché, un volume de la suspension est expulsé de la cartouche pressurisée. Lorsque le patient inhale par l'embout buccal, et déclenche en même temps l'inhalateur, les substances actives contenues dans l'aérosol suivent l'air inspiré jusque dans les voies aériennes.

Les patients qui présentent des difficultés à coordonner le déclenchement du dispositif d'inhalation avec l'inspiration peuvent utiliser Riltrava Aerosphere avec une chambre d'inhalation afin d'assurer une administration correcte du produit. Riltrava Aerosphere peut être utilisé avec des chambres d'inhalation telles qu'Aerochamber Plus Flow-Vu (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Ne pas utiliser en traitement aigu

Ce médicament n'est pas indiqué en tant que médicament de secours pour traiter des épisodes aigus de bronchospasme.

### Bronchospasme paradoxal

L'administration de formotérol/glycopyrronium/budésonide peut entraîner un bronchospasme paradoxal se manifestant par une dyspnée aiguë et des sifflements respiratoires survenant immédiatement après l'administration et pouvant engager le pronostic vital. En cas de survenue d'un bronchospasme paradoxal, le traitement par ce médicament doit être arrêté immédiatement. Le patient devra être réévalué et, si nécessaire, un autre traitement sera instauré.

### Aggravation de la maladie

Il est recommandé de ne pas interrompre brusquement le traitement par ce médicament. En l'absence d'efficacité ressentie par le patient, le traitement doit être poursuivi mais une consultation médicale est requise. L'augmentation de la consommation de bronchodilatateurs en traitement dit de « secours » reflète une aggravation de la maladie sous-jacente et nécessite une réévaluation du traitement. L'aggravation soudaine et évolutive des symptômes de la BPCO étant susceptible d'engager le pronostic vital, une consultation médicale en urgence est nécessaire.

### Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques de type fibrillation atriale et tachycardie, peuvent être observés après l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques et de sympathomimétiques, dont le glycopyrronium et le formotérol. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte cardiovasculaire sévère cliniquement significative non contrôlée telle qu'une cardiopathie ischémique instable, un infarctus aigu du myocarde, une cardiomyopathie, des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque sévère.

La prudence est requise chez les patients présentant un allongement avéré ou suspecté de l'intervalle QTc (QTc > 450 millisecondes pour les hommes, ou > 470 millisecondes pour les femmes), congénitale ou induite par des médicaments.

### Effets systémiques des corticoïdes

La corticothérapie inhalée peut induire des effets systémiques, en particulier, lors des traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets demeure cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques éventuels comprennent : syndrome de Cushing, manifestations cushingoïdes, freinage surrénalien, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome. Les effets potentiels sur la densité osseuse doivent être pris en compte, en particulier chez les patients prenant des doses élevées pendant des périodes prolongées et présentant des facteurs de risque associés d'ostéoporose.

### Troubles visuels

Des troubles visuels peuvent être signalés en cas d'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques. Si un patient présente des symptômes tels qu'une vision trouble ou tout autre trouble visuel, une consultation avec un ophtalmologue doit être envisagée. Les causes possibles telles qu'une cataracte, un glaucome ou des maladies rares telles qu'une chorioretinopathie séreuse centrale, qui ont été rapportés après l'utilisation de corticoïdes systémiques et topiques, devront être recherchées (voir rubrique 4.8).

### Relais de la corticothérapie orale

Une attention particulière sera portée aux patients traités en relais d'une corticothérapie orale car ils restent à risque d'altération des fonctions surrénaliennes sur une période prolongée. Les patients qui ont nécessité une corticothérapie à doses élevées ou un traitement prolongé à la dose maximale recommandée de corticothérapie par voie inhalée peuvent également être considérés à risque. Ces patients peuvent présenter des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne en cas d'exposition à un stress sévère. Une corticothérapie systémique de supplémentation doit être envisagée au cours des périodes de stress ou en cas de chirurgie programmée.

### Pneumonie chez les patients présentant une BPCO

Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonies, y compris une pneumonie nécessitant une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études, le risque de pneumonie semble augmenter avec la dose de corticoïdes administrée.

Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticoïde inhalé utilisé.

Les médecins doivent rester vigilants quant au développement possible d'une pneumonie chez les patients présentant une BPCO, les manifestations cliniques de telles infections pouvant s'apparenter aux symptômes cliniques d'une exacerbation de BPCO.

Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie chez les patients présentant une BPCO.

### Hypokaliémie

Une hypokaliémie potentiellement grave peut être observée après administration de  $\beta_2$  mimétiques. Cela peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. Une prudence particulière est recommandée en cas de BPCO sévère, car cet effet peut être potentialisé par l'hypoxie. L'hypokaliémie peut également être potentialisée par un traitement concomitant avec d'autres médicaments pouvant induire une hypokaliémie, tels les dérivés xanthiques, les stéroïdes et les diurétiques (voir rubrique 4.5).

### Hyperglycémie

L'inhalation de doses élevées de  $\beta_2$ -mimétiques peut entraîner des augmentations de la glycémie. Par conséquent, la glycémie doit être surveillée pendant le traitement conformément aux directives établies chez les patients diabétiques.

### Pathologies associées :

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une thyrotoxicose.

### Activité anticholinergique

En raison de son activité anticholinergique, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperplasie symptomatique de la prostate, une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé. Les patients doivent être informés des signes et symptômes du glaucome aigu à angle fermé et doivent être informés d'arrêter d'utiliser ce médicament et de contacter immédiatement leur médecin si l'un de ces signes ou symptômes apparaît.

L'administration concomitante de ce médicament avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

## Insuffisance rénale

Le glycopyrronium étant principalement excrété par voie rénale, les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), y compris ceux atteints d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, ne doivent être traités par ce médicament que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2).

## Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, ce médicament ne doit être utilisé que si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels (voir rubrique 5.2). La survenue d'effets indésirables éventuels doit être particulièrement surveillée chez ces patients.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacocinétiques

Aucune étude clinique d'interactions médicamenteuses n'a été conduite avec ce médicament, mais le risque d'interactions métaboliques est considéré comme faible d'après les études réalisées *in vitro* (voir rubrique 5.2).

Le formotérol n'inhibe pas les enzymes du CYP450 aux concentrations thérapeutiques (voir rubrique 5.2). Le budésonide et le glycopyrronium n'inhibent ni n'induisent les enzymes du CYP450 aux concentrations thérapeutiques.

Le métabolisme du budésonide est principalement médié par le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). Le traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase du VIH et les produits contenant du cobicistat, devrait augmenter le risque de survenue d'effets indésirables systémiques et devrait être évité à moins que le bénéfice ne l'emporte sur le risque accru d'effets indésirables systémiques des corticostéroïdes, auquel cas les effets indésirables systémiques des corticostéroïdes devront être surveillés. Le risque clinique est limité en cas de traitement à court terme (1 à 2 semaines).

Des données limitées concernant cette interaction avec le budésonide inhalé à forte dose indiquent que des augmentations marquées de concentrations plasmatiques (en moyenne quatre fois) peuvent survenir si l'itraconazole, 200 mg une fois par jour, est administré de façon concomitante avec le budésonide inhalé (dose unique de 1 000 microgrammes).

Le glycopyrronium étant principalement éliminé par voie rénale, une interaction médicamenteuse est susceptible de survenir avec les médicaments agissant sur l'excrétion rénale. *In vitro*, le glycopyrronium est un substrat des transporteurs rénaux OCT2 et MATE1/2K. La cimétidine, un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1, a entraîné une faible augmentation de l'exposition systémique totale ( $ASC_{0-t}$ ) (22 %) au glycopyrronium administré de façon concomitante par voie inhalée et une légère diminution de sa clairance rénale (23 %).

### Interactions pharmacodynamiques

#### *Autres antimuscariniques et sympathomimétiques*

L'administration concomitante de ce médicament avec d'autres médicaments contenant des anticholinergiques et/ou des  $\beta_2$ -mimétiques de longue durée d'action n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée car ils peuvent potentialiser les effets indésirables connus des anticholinergiques ou des  $\beta_2$ -mimétiques inhalés (voir rubriques 4.4 et 4.9).

L'utilisation concomitante d'autres médicaments bêta-adrénergiques peut entraîner des effets potentiellement additifs. Par conséquent, la prudence est requise lorsque d'autres médicaments bêta-adrénergiques sont prescrits en même temps que le formotérol.

### *Hypokaliémie induite par un médicament*

Une hypokaliémie initiale potentielle peut être accentuée par des traitements concomitants, y compris des dérivés xanthiques, des stéroïdes et des diurétiques non épargneurs de potassium (voir rubrique 4.4). L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie chez les patients traités avec des glycosides digitaux.

### *β-bloquants*

Les β-bloquants (y compris en collyre) peuvent diminuer ou inhiber l'effet du formotérol. L'utilisation concomitante de β-bloquants doit être évitée sauf si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels. Si des β-bloquants sont nécessaires, il est préférable d'utiliser des β-bloquants cardiosélectifs.

### *Autres interactions pharmacodynamiques*

Un traitement concomitant avec la quinidine, le disopyramide, la procainamide, les antihistaminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et augmenter le risque d'arythmie ventriculaire. De plus, la L-dopa, la L-thyroxine, l'ocytocine et l'alcool peuvent altérer la tolérance cardiaque aux bêta2-sympathomimétiques.

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de la monoamine oxydase, y compris des médicaments ayant des propriétés similaires comme la furazolidone et la procarbazine, peut précipiter des réactions hypertensives.

Il existe un risque élevé d'arythmie chez les patients recevant une anesthésie concomitante avec des hydrocarbures halogénés.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol chez les femmes enceintes.

Les données concernant l'utilisation du budésonide inhalé chez plus de 2 500 femmes enceintes n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque tératogène associé au budésonide. Des études en administration unique conduites chez l'Homme ont montré que de très faibles quantités de glycopyrronium franchissaient la barrière placentaire.

Il n'y a pas d'expérience ou de données probantes concernant la sécurité de l'utilisation de l'agent propulseur norflurane (HFA134a) pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'humain. Néanmoins, les études sur l'effet du HFA134a sur la fonction reproductrice et le développement embryofœtal chez les animaux n'ont révélé aucun effet indésirable cliniquement pertinent.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec ce médicament. Le budésonide a entraîné une toxicité embryo-fœtale chez le rat et le lapin, un effet de classe des glucocorticoïdes. À des doses/niveaux d'exposition systémique très élevés, le formotérol a entraîné des pertes implantatoires ainsi que des diminutions du poids à la naissance et de la survie postnatale précoce tandis que le glycopyrronium n'a pas exercé d'effets significatifs sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'administration de ce médicament à des femmes enceintes ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

Une étude de pharmacologie clinique a montré que le budésonide inhalé est excrété dans le lait maternel. Néanmoins, le budésonide n'a pas été détecté dans les prélèvements sanguins d'enfants

allaités. Au vu des paramètres pharmacocinétiques, la concentration plasmatique chez l'enfant est estimée à moins de 0,17 % de la concentration plasmatique chez la mère. Par conséquent, il n'est pas attendu d'effet lié au budésonide chez les enfants allaités dont les mères reçoivent des doses thérapeutiques de ce médicament. Le passage du glycopyrronium ou du formotérol dans le lait maternel n'est pas connu chez l'Homme. Un passage du glycopyrronium et du formotérol dans le lait maternel a été rapporté chez le rat.

L'administration de ce médicament à des femmes qui allaitent ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque potentiel pour l'enfant.

### Fertilité

Les études conduites chez le rat ont montré des effets indésirables sur la fertilité uniquement aux doses de formotérol supérieures à l'exposition maximale chez l'Homme (voir rubrique 5.3). Chez les rats, le budésonide et le glycopyrronium administrés individuellement n'ont entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité. Il est peu probable que ce médicament administré à la dose recommandée ait un impact sur la fertilité chez l'Homme.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Riltrava Aerosphere n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il convient de prendre en compte le risque d'étourdissements, qui est un effet indésirable peu fréquent, avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est caractérisé par les effets de classe des corticoïdes, des anticholinergiques et des  $\beta_2$ -mimétiques de chacun des composants de cette association. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant ce médicament étaient des pneumonies (4,6 %), des céphalées (2,7 %) et des infections des voies urinaires (2,7 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif des effets indésirables est basé sur l'expérience acquise avec ce médicament dans le cadre des essais cliniques ainsi que sur les données concernant chacun des composants.

La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1 : Effets indésirables par fréquence et classe de systèmes d'organes**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Terme préférentiel</b>	<b>Fréquence</b>
<i>Infections et infestations</i>	Candidose orale Pneumonie	Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Angioedème	Fréquence indéterminée
<i>Affections endocriniennes</i>	Signes ou symptômes d'effets systémiques des glucocorticoïdes, par exemple freination de fonction surrénalienne	Très rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hyperglycémie	Fréquent

<i>Affections psychiatriques</i>	Anxiété Insomnie	Fréquent
	Dépression Agitation Impatiences Nervosité	Peu fréquent
	Trouble du comportement	Très rare
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées	Fréquent
	Étourdissements Tremblements	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	Vision trouble (voir rubrique 4.4) Cataracte Glaucome	Fréquence indéterminée
<i>Affections cardiaques</i>	Palpitations	Fréquent
	Angor Tachycardie Arythmies cardiaques (fibrillation atriale, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles)	Peu fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dysphonie Toux	Fréquent
	Irritation de la gorge Bronchospasme	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Fréquent
	Bouche sèche	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Ecchymoses	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Contractures musculaires	Fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Rétention urinaire	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Douleur thoracique	Peu fréquent

### Description de certains effets indésirables

#### Pneumonie

L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines conduite chez un total de 1 896 patients présentant une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 50 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 14 %), parmi lesquels 26 % avaient présenté une exacerbation de BPCO au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude. L'incidence des événements de pneumonie confirmés rapportés sur une période allant jusqu'à 24 semaines était de 1,9 % (12 patients) avec Riltrava Aerosphere (n = 639), 1,6 % (10 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes (n = 625), 1,9 % (6 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté budésonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes (n = 314) et 1,3 % (4 patients) avec le fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes en ouvert (n = 318). Dans l'étude KRONOS, il n'y a eu aucun décès lié à une pneumonie avec Riltrava Aerosphere.

L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines conduite chez un total de 8 529 patients (effectif de la population étudiée en termes de tolérance) présentant une BPCO modérée à très sévère et un antécédent d'exacerbations modérées ou sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS post-bronchodilatateur moyen lors de la sélection = 43 % de la valeur prédite, écart type [ET] = 10 %).

L'incidence de pneumonie confirmée était de 4,2 % (90 patients) avec Riltrava Aerosphere (n = 2144), 3,5 % (75 patients) avec fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammes (n = 2124), 2,3 % (48 patients) avec FOR/GLY MDI 5/7.2 microgrammes (n = 2125) et 4,5 % (96 patients) avec FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes (n = 2136). Dans l'étude ETHOS, il y a eu cinq décès liés à une pneumonie au cours de la phase de traitement de l'étude (deux avec FOR/GLY/BUD MDI 5/7.2/80, trois avec FOR/GLY MDI et aucun avec Riltrava Aerosphere).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [Voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Un surdosage peut entraîner une exacerbation des signes et symptômes spécifiques des anticholinergiques et/ou des  $\beta_2$ -mimétiques, les plus fréquents étant une vision trouble, une sécheresse buccale, des nausées, des contractures musculaires, des tremblements, des céphalées, des palpitations et une hypertension systolique. En cas d'utilisation chronique à des doses excessives, des effets systémiques des glucocorticoïdes peuvent apparaître.

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec ce médicament. La conduite à tenir en cas de surdosage est un traitement symptomatique et une surveillance adaptée si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, adrénergiques en association avec anticholinergiques, incluant les associations triples avec des corticostéroïdes, Code ATC : R03AL11.

#### Mécanisme d'action

Riltrava Aerosphere contient le budésonide, un glucocorticoïde, et deux bronchodilatateurs : le glycopyrronium, un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action (anticholinergique) et le formotérol, un  $\beta_2$ -mimétique de longue durée d'action.

Le budésonide est un glucocorticoïde qui, lorsqu'il est inhalé, a une activité anti-inflammatoire rapide (en quelques heures) et dose-dépendante au niveau des voies respiratoires.

Le glycopyrronium est un antagoniste des récepteurs muscariniques de longue durée d'action souvent appelé anticholinergique. Les principales cibles des médicaments anticholinergiques sont les récepteurs muscariniques situés dans les voies respiratoires. Dans les voies aériennes, il exerce ses effets pharmacologiques par l'inhibition du récepteur M3 au niveau du muscle lisse, entraînant une bronchodilatation. Les effets antagonistes sont compétitifs et réversibles. La prévention des effets bronchoconstricteurs induits par la méthylcholine et l'acétylcholine est dose-dépendante et dure plus de 12 heures.

Le formotérol est un  $\beta_2$ -mimétique sélectif, qui entraîne lors de son inhalation une relaxation rapide et de longue durée des muscles lisses bronchiques chez les patients présentant une obstruction réversible des voies aériennes. L'effet bronchodilatateur est dose-dépendant et apparaît rapidement dans les 1 à 3 minutes après l'inhalation. La durée de l'effet persiste pendant au moins 12 heures après administration d'une dose unique.

## Efficacité clinique

L'efficacité et la tolérance de Riltrava Aerosphere ont été évaluées chez des patients présentant une BPCO modérée à très sévère dans deux études randomisées, en groupes parallèles, intitulées ETHOS et KRONOS. Les deux études étaient des études multicentriques, en double aveugle. Les patients étaient symptomatiques, avec un score au test d'évaluation de la BPCO (*COPD Assessment Test*, CAT)  $\geq 10$  alors qu'ils recevaient au moins deux traitements quotidiens en continu depuis au moins 6 semaines avant l'inclusion.

L'étude ETHOS était une étude de 52 semaines (N = 8 588 patients randomisés ; 60 % d'hommes, âge moyen de 65 ans) qui comparait deux inhalations deux fois par jour de Riltrava Aerosphere, de fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammes et de fumarate de formotérol dihydraté/budésonide/ (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammes. Les patients présentaient une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur  $\geq 25$  % à  $< 65$  % de la valeur prédite) et ils devaient avoir un antécédent d'au moins une exacerbation de BPCO modérée ou sévère au cours de l'année précédant la sélection. La proportion de patients atteints de BPCO modérée, sévère et très sévère était respectivement 29 %, 61 % et 11 %. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 1 021 à 1 066 mL dans l'ensemble des groupes et, pendant la phase de sélection, le VEMS post-bronchodilatateur moyen exprimé en pourcentage de la valeur prédite était de 43 % et le score CAT moyen de 19,6. Le critère principal d'évaluation de l'étude ETHOS était le taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères pendant le traitement par Riltrava Aerosphere par rapport à FOR/GLY MDI et FOR/BUD MDI.

L'étude KRONOS était une étude de 24 semaines (N = 1 902 patients randomisés ; 71 % d'hommes, âge moyen de 65 ans) qui comparait deux inhalations deux fois par jour de Riltrava Aerosphere, de FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammes, de FOR/BUD MDI 5/160 microgrammes et du comparateur actif en ouvert fumarate de formotérol dihydraté/budésonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammes. Les patients présentaient une BPCO modérée à très sévère (VEMS post-bronchodilatateur  $\geq 25$  % à  $< 80$  % de la valeur prédite). La proportion de patients atteints de BPCO modérée, sévère et très sévère était respectivement 49 %, 43 % et 8 %. Le VEMS moyen à l'inclusion était de 1 050 à 1 193 mL dans l'ensemble des groupes et, pendant la phase de sélection, le VEMS post-bronchodilatateur moyen exprimé en pourcentage de la valeur prédite était de 50 %. Plus de 26 % des patients rapportaient un antécédent d'au moins une exacerbation modérée ou sévère de la BPCO au cours de l'année précédente et le score CAT moyen était de 18,3.

Il y a eu une prolongation de 28 semaines, jusqu'à 52 semaines de traitement, dans un sous-groupe de sujets. Les critères d'évaluation principaux de l'essai KRONOS étaient la variation de l'aire sous la courbe du VEMS entre 0 et 4 heures sur 24 semaines pour Riltrava Aerosphere par rapport à FOR/BUD MDI et la variation du VEMS résiduel pré-dose du matin sur 24 semaines pour Riltrava Aerosphere par rapport à FOR/GLY MDI.

À l'inclusion, les médicaments de la BPCO les plus fréquemment rapportés dans les études ETHOS et KRONOS étaient CSI+bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA)+antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA) (respectivement 39 % et 27 %) ainsi que CSI+LABA (respectivement 31 % et 38 %) et LAMA+LABA (respectivement 14 % et 20 %).

## Effet sur les exacerbations

### *Exacerbations modérées ou sévères :*

Dans l'étude ETHOS de 52 semaines, Riltrava Aerosphere a significativement réduit le taux annuel d'exacerbations modérées/sévères de 24 % (IC à 95 % : 17 ; 31 ;  $p < 0,0001$ ) comparativement à FOR/GLY MDI (rapport des taux : 1,08 comparativement à 1,42 événement par patient-année) et de 13 % (IC à 95 % : 5 ; 21 ;  $p = 0,0027$ ) comparativement à FOR/BUD MDI (rapport des taux : 1,08 comparativement à 1,24 événement par patient-année).

Les bénéfices observés sur le taux annualisé d'exacerbations modérées / sévères de BPCO sur 24 semaines dans KRONOS étaient généralement similaires à ceux observés dans ETHOS. Les améliorations par rapport à FOR/GLY MDI étaient statistiquement significatives; Cependant, les

améliorations par rapport à FOR/BUD MDI et FOR/BUD TBH n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique.

*Exacerbations sévères (entraînant une hospitalisation ou le décès) :*

Dans l'étude ETHOS, Riltrava Aerosphere a numériquement réduit le taux annuel d'exacerbations sévères sous traitement de 16 % (IC à 95 % : -3 ; 31 ;  $p = 0,0943$ ) comparativement à FOR/GLY MDI (rapport des taux : 0,13 comparativement à 0,15 événement par patient-année) et significativement réduit le taux annuel d'exacerbations sévères sous traitement de 20 % (IC à 95 % : 3 ; 34 ;  $p = 0,0221$ ) comparativement à FOR/BUD MDI (rapport des taux : 0,13 *versus* 0,16 événement par patient-année).

Dans les deux études, des bénéfices sur les exacerbations ont été observés chez les patients présentant une BPCO modérée, sévère et très sévère.

Effets sur la fonction pulmonaire

Dans les études ETHOS et KRONOS, Riltrava Aerosphere a amélioré la fonction pulmonaire sous traitement (VEMS) comparativement à FOR/GLY MDI et FOR/BUD MDI (voir Tableau 2 pour l'étude ETHOS et Tableau 3 pour l'étude KRONOS). L'effet était prolongé sur la période de traitement de 24 semaines dans les deux études et sur 52 semaines dans l'étude ETHOS.

**Tableau 2 : Analyses de la fonction pulmonaire – étude ETHOS (sous étude spirométrique)**

	Riltrava Aerosphere (N = 747)	FOR/GLY MDI (N = 779)	FOR/BUD MDI (N = 755)	Différence entre les traitements IC à 95 %	
				Riltrava Aerosphere <i>versus</i> FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere <i>versus</i> FOR/BUD MDI
VEMS résiduel (mL) sur 24 semaines, variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion (ES)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 mL (25 ; 60) $p < 0,0001$	76 mL (58 ; 94) $p < 0,0001^{\#}$
ASC <sub>0-4</sub> du VEMS sur 24 semaines ; variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion (ES)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 mL (31 ; 66) $p < 0,0001^{\#}$	99 mL (82 ; 117) $p < 0,0001$

<sup>#</sup> Valeur de  $p$  non ajustée en fonction de la multiplicité dans le plan d'analyse hiérarchique  
MC = moindres carrés, ES = erreur type, IC = intervalles de confiance, N = nombre dans la population en intention de traiter

**Tableau 3 : Analyses de la fonction pulmonaire – étude KRONOS**

	Riltrava Aerosphere (N = 639)	FOR/GLY MDI (N = 625)	FOR/BUD MDI (N = 314)	FOR/BUD TBH (N = 318)	Différence entre les traitements IC à 95 %		
					Riltrava Aerosphere <i>versus</i> FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere <i>versus</i> FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere <i>versus</i> FOR/BUD TBH
VEMS résiduel (mL) sur 24 semaines, variation de la moyenne des MC par	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) $p < 0,0001^{\#}$

rapport à l'inclusion (ES)							
ASC <sub>0-4</sub> du VEMS sur 24 semaines, variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion (ES)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 mL (-6 ; 38) <i>p</i> = 0,1448 <sup>#</sup>	104 mL (77 ; 131) <i>p</i> < 0,0001	91 mL (64 ; 117) <i>p</i> < 0,0001

<sup>#</sup> Valeur de *p* non ajustée en fonction de la multiplicité dans le plan d'analyse hiérarchique  
MC = moindres carrés, ES = erreur type, IC = intervalles de confiance, N = nombre dans la population en intention de traiter

### Soulagement des symptômes

Dans l'étude ETHOS, les scores moyens de dyspnée de base variaient de 5,8 à 5,9 dans les groupes de traitement. Riltrava Aerosphere a amélioré de manière significative l'essoufflement (mesuré à l'aide du score focal de l'indice de dyspnée de transition (TDI) sur 24 semaines) par rapport à FOR/GLY MDI (0,40 unité ; IC à 95 % : 0,24 ; 0,55 ; *p* < 0,0001) et par rapport à FOR/BUD MDI (0,31 unité ; IC à 95 % : 0,15 ; 0,46 ; *p* < 0,0001). Les améliorations ont été maintenues sur 52 semaines. Dans l'étude KRONOS, les scores moyens de dyspnée de base variaient de 6,3 à 6,5 dans les groupes de traitement. Riltrava Aerosphere a amélioré de manière significative l'essoufflement sur 24 semaines par rapport à FOR/BUD TBH (0,46 unité ; IC à 95 % : 0,16 ; 0,77 ; *p* = 0,0031). Les améliorations par rapport à FOR/GLY MDI et FOR/BUD MDI n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique.

### Qualité de vie liée à la santé

Dans l'étude ETHOS, Riltrava Aerosphere a significativement amélioré l'état de santé spécifique de la maladie (évalué par le score total au questionnaire respiratoire de l'hôpital St George [*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ]) sur 24 semaines comparativement à FOR/GLY MDI (amélioration : -1,62 ; IC à 95 % : -2,27 ; -0,97 ; *p* < 0,0001) et comparativement à FOR/BUD MDI (amélioration : -1,38, IC à 95 % : -2,02 ; -0,73 ; *p* < 0,0001). Les améliorations ont été maintenues sur 52 semaines. Dans l'étude KRONOS, les améliorations par rapport à FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI et FOR/BUD TBH n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique.

### Recours à un traitement de secours

Dans l'étude ETHOS, Riltrava Aerosphere a significativement réduit le recours à un traitement de secours sur 24 semaines comparativement à FOR/GLY MDI (différence entre les traitements : -0,51 inhalation/jour ; IC à 95 % : -0,68 ; -0,34 ; *p* < 0,0001) et FOR/BUD MDI (différence entre les traitements : -0,37 inhalation/jour ; IC à 95 % : -0,54 ; -0,20 ; *p* < 0,0001). Les réductions ont été maintenues sur 52 semaines. Dans l'étude KRONOS, les différences par rapport à FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI et FOR/BUD TBH n'étaient pas statistiquement significatives.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Riltrava Aerosphere dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans la BPCO (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après inhalation de l'association formotérol, budésonide et glycopyrronium, la pharmacocinétique de chacun des composants était similaire à celle observée lorsque chaque substance active était administrée séparément.

### *Effet d'une chambre d'inhalation*

L'utilisation de ce médicament avec la chambre d'inhalation Aerochamber Plus Flow-Vu chez des volontaires sains a augmenté l'exposition systémique totale du budésonide et du glycopyrronium (mesurée par l'ASC0-t) de respectivement 33 % et 55 %, alors que l'exposition du formotérol est restée inchangée. Chez les patients avec une bonne technique d'inhalation, l'exposition systémique n'a pas augmenté avec l'utilisation d'une chambre d'inhalation.

### Absorption

#### *Budésonide*

Chez des patients présentant une BPCO, la C<sub>max</sub> du budésonide après inhalation de ce médicament était obtenue au bout de 20 à 40 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 1 jour d'administrations répétées de ce médicament et l'exposition systémique est environ 1,3 fois plus élevée qu'après la première dose.

#### *Glycopyrronium*

Chez des patients présentant une BPCO, la C<sub>max</sub> du glycopyrronium après inhalation de ce médicament était obtenue au bout de 6 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 3 jours d'administrations répétées de ce médicament et l'exposition est environ 1,8 fois plus élevée qu'après la première dose.

#### *Formotérol*

Chez des patients présentant une BPCO, la C<sub>max</sub> du formotérol après inhalation de ce médicament était obtenue au bout de 40 à 60 minutes. L'état d'équilibre est atteint au bout d'environ 2 jours d'administrations répétées de Riltrava Aerosphere et l'exposition est environ 1,4 fois plus élevée qu'après la première dose.

### Distribution

#### *Budésonide*

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence un volume de distribution apparent du budésonide à l'état d'équilibre estimé à 1 200 L. La liaison aux protéines plasmatiques du budésonide est d'environ 90 %.

#### *Glycopyrronium*

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence un volume de distribution apparent du glycopyrronium à l'état d'équilibre estimé à 5 500 L. Sur l'intervalle de concentrations de 2 à 500 nmol/L, la liaison aux protéines plasmatiques du glycopyrronium allait de 43 % à 54 %.

#### *Formotérol*

Une analyse pharmacocinétique de population a mis en évidence un volume de distribution apparent du formotérol à l'état d'équilibre estimé à 2 400 L. Sur l'intervalle de concentrations de 10 à 500 nmol/L, la liaison aux protéines plasmatiques du formotérol allait de 46 % à 58 %.

### Biotransformation

#### *Budésonide*

Le budésonide est métabolisé par un effet de premier passage hépatique important (environ 90 %) en composés ayant une faible activité glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde des principaux métabolites, 6 β-hydroxy-budésonide et 16α-hydroxy-prednisolone, est inférieure à 1 % de celle du budésonide.

#### *Glycopyrronium*

D'après la littérature et une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, le glycopyrronium est faiblement métabolisé. Le CYP2D6 s'est avéré être l'enzyme prédominante impliquée dans le métabolisme du glycopyrronium.

### *Formotérol*

Le métabolisme du formotérol se fait principalement par glucuroconjugaison directe et par O-déméthylation suivie d'une conjugaison aux métabolites inactifs. Les voies secondaires du métabolisme incluent la déformylation et la sulfoconjugaison. Le CYP2D6 et le CYP2C ont été identifiés comme étant les principaux responsables de l'O-déméthylation.

### Élimination

#### *Budésonide*

Le budésonide est éliminé par métabolisation, catalysée principalement par l'enzyme CYP3A4. Les métabolites du budésonide sont éliminés par voie urinaire sous forme inchangée ou sous forme conjuguée. Des quantités négligeables de budésonide inchangé ont été retrouvées dans les urines. Une analyse pharmacocinétique de population a retrouvé une demi-vie d'élimination terminale effective du budésonide de 5 heures.

#### *Glycopyrronium*

Après administration intraveineuse d'une dose de 0,2 mg de glycopyrronium radiomarqué, 85 % de la dose a été retrouvée dans les urines 48 heures après administration et la radioactivité a également été retrouvée dans la bile. Une analyse pharmacocinétique de population a retrouvé une demi-vie d'élimination terminale effective du glycopyrronium de 15 heures.

### *Formotérol*

L'excrétion du formotérol a été étudiée chez six sujets sains après administration simultanée de formotérol radiomarqué par voie orale et intraveineuse. Dans cette étude, 62 % du formotérol radiomarqué a été excrété dans les urines et 24 % de la dose a été éliminée dans les fèces. Une analyse pharmacocinétique de population a retrouvé une demi-vie d'élimination terminale effective du formotérol de 10 heures.

### Populations particulières

#### Âge, sexe, race/origine ethnique et poids

Compte tenu des paramètres pharmacocinétiques observés du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe et du poids. Il n'a pas été mis en évidence de différence majeure en termes d'exposition systémique totale (ASC) des substances actives entre les sujets sains japonais, chinois et occidentaux. Les données pharmacocinétiques disponibles sont insuffisantes pour établir la comparaison chez des sujets d'autres origines ethniques.

#### Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec ce médicament chez des patients insuffisants hépatiques. Cependant, compte tenu de l'élimination du budésonide et du formotérol principalement par métabolisme hépatique, une augmentation de l'exposition systémique est attendue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le glycopyrronium est principalement éliminé de la circulation systémique par excrétion rénale et l'insuffisance hépatique ne devrait donc pas affecter l'exposition systémique.

#### Insuffisance rénale

Aucune étude évaluant l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du budésonide, du glycopyrronium et du formotérol n'a été conduite.

L'impact de l'insuffisance rénale sur l'exposition au budésonide, au glycopyrronium et au formotérol pendant une durée allant jusqu'à 24 semaines a été évalué dans une analyse pharmacocinétique de population. Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) variait de 31 à 192 mL/min, correspondant à une insuffisance rénale modérée à inexistante. La simulation de l'exposition systémique (ASC<sub>0-12</sub>) du glycopyrronium chez des patients présentant une BPCO et une insuffisance rénale modérée (DFGe de 45 mL/min) indique une augmentation d'environ 68 % comparativement aux patients présentant une BPCO et une fonction rénale normale (DFG > 90 mL/min). La fonction rénale

n'interfère pas sur l'exposition du budésonide ou du formotérol. Chez les patients présentant une BPCO et un poids corporel faible ainsi qu'une insuffisance rénale modérée à sévère, l'exposition systémique au glycopyrronium peut être multipliée par 2 environ.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Aucune étude n'a été réalisée avec l'association budésonide, glycopyrronium et formotérol concernant la génotoxicité, la cancérogénèse et la toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement.

Dans des études de reproduction réalisées chez l'animal, les glucocorticoïdes, tels que le budésonide, induisent des malformations (fente palatine, malformations du squelette). Ces résultats expérimentaux chez l'animal ne semblent cependant pas être pertinents pour l'homme aux doses recommandées (voir rubrique 4.6). Le budésonide n'a pas montré de potentiel tumorigène chez la souris. Chez le rat, une incidence accrue de tumeurs hépatocellulaires a été observée, considérée comme étant un effet de classe chez les rats après une exposition à long terme aux corticoïdes.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec le formotérol ont montré une légère réduction de la fertilité chez les rats mâles pour une exposition systémique élevée ainsi que des pertes implantatoires, et également une diminution de la survie postnatale précoce et du poids de naissance pour des expositions systémiques considérablement plus élevées que celles atteintes en clinique. Une légère augmentation de l'incidence des léiomyomes utérins a été observée chez des rats et des souris traités par formotérol ; un effet qui est considéré comme un effet de classe chez les rongeurs après une exposition à long terme à des doses élevées de  $\beta_2$ -mimétiques.

Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec le glycopyrronium ont montré une diminution du poids fœtal chez le rat et le lapin et une faible prise de poids chez le raton avant le sevrage à expositions systémiques beaucoup plus élevées que celles observées en clinique. Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez le rat et la souris.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Norflurane  
1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine  
Chlorure de calcium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30° C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50° C. Ne pas percer la cartouche pressurisée. À conserver à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Riltrava Aerosphere est un aérosol-doseur pressurisé, comprenant une cartouche revêtue d'aluminium, un actionneur en plastique jaune et un embout buccal blanc fermé par un capuchon en plastique gris attaché ainsi qu'un indicateur de doses. Chaque inhalateur est enveloppé individuellement dans un sachet en aluminium laminé contenant un absorbeur d'humidité et conditionné dans une boîte.

Étui contenant un inhalateur de 120 doses.

Conditionnement multiple de 360 doses (3 inhalateurs contenant 120 doses chacun).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. La cartouche pressurisée ne doit pas être cassée, percée ou brûlée, même si elle semble vide.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1604/001 120 doses

EU/1/21/1604/002 360 doses (3 inhalateurs de 120 doses)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 06 janvier 2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION  
224 avenue de la Dordogne  
59640 DUNKERQUE  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI – CONDITIONNEMENT UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammes suspension pour inhalation en flacon pressurisé fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose délivrée contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Norflurane, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et chlorure de calcium.  
Contient des gaz à effet de serre fluorés.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.  
120 doses (1 inhalateur)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bien agiter avant utilisation.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée  
Ouvrir ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.  
À conserver à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1604/001 120 doses

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Riltrava aerosphere

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR, CONDITIONNEMENT MULTIPLE – AVEC BLUE BOX**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammes suspension pour inhalation en flacon pressurisé fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose délivrée contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Norflurane, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et chlorure de calcium.  
Contient des gaz à effet de serre fluorés.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.  
Conditionnement multiple de 360 doses (3 inhalateurs contenant 120 doses)

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bien agiter avant utilisation.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.  
À conserver à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1604/002 360 doses (3 inhalateurs de 120)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

riltrava aerosphere

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE – SANS BLUE BOX**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammes suspension pour inhalation en flacon pressurisé fumarate de formotérol dihydraté/ glycopyrronium/budésonide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque dose délivrée contient 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes de glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Norflurane, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et chlorure de calcium.  
Contient des gaz à effet de serre fluorés.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé.  
120 doses (1 inhalateur). Composant d'un conditionnement multiple, ne pouvant être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Bien agiter avant utilisation.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie inhalée  
Ouvrir ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
Ne pas exposer à des températures supérieures à 50 °C.  
Ne pas percer la cartouche pressurisée.  
À conserver à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/21/1604/002 360 doses (3 inhalateurs de 120)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

riltrava aerosphere

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**SACHET EN ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammes suspension pour inhalation en flacon pressurisé  
fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
À utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture du sachet

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie inhalée  
Lire la notice avant utilisation.  
Bien agiter avant utilisation.  
Ne pas avaler le dessicant.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE L'INHALATEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg inhalation en flacon pressurisé  
fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide  
Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

**4. NUMÉRO DU LOT**

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

120 doses

**6. AUTRE**

AstraZeneca

Ouvert le :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA CARTOUCHE PRESSURISÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg inhalation en flacon pressurisé  
fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide  
Voie inhalée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

120 doses

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Riltrava Aerosphere 5 microgrammes/7,2 microgrammes/160 microgrammes, suspension pour inhalation en flacon pressurisé**

fumarate de formotérol dihydraté/glycopyrronium/budésonide

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Riltrava Aerosphere et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Riltrava Aerosphere
3. Comment utiliser Riltrava Aerosphere
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Riltrava Aerosphere
6. Contenu de l'emballage et autres informations  
Instructions d'utilisation

#### **1. Qu'est-ce que Riltrava Aerosphere et dans quels cas est-il utilisé**

Riltrava Aerosphere contient trois substances actives : fumarate de formotérol dihydraté, glycopyrronium et budésonide.

- Le fumarate de formotérol dihydraté et le glycopyrronium appartiennent à un groupe de médicaments appelés « bronchodilatateurs ». Ils agissent de manières différentes en empêchant la contraction des muscles au niveau des voies respiratoires – ce qui facilite l'entrée et la sortie d'air dans les poumons.
- Le budésonide appartient à un groupe de médicaments appelés « corticoïdes ». Ils agissent en diminuant l'inflammation dans vos poumons.

Riltrava Aerosphere est un inhalateur qui est utilisé chez les adultes ayant une affection respiratoire appelée « bronchopneumopathie chronique obstructive » (ou « BPCO »), une maladie chronique (de longue durée) touchant les voies aériennes dans le poumon.

Riltrava Aerosphere est utilisé pour faciliter la respiration et améliorer les symptômes de la BPCO tels que l'essoufflement, la respiration sifflante et la toux. Riltrava Aerosphere peut également prévenir les poussées (exacerbations) de symptômes de BPCO.

Riltrava Aerosphere délivre les substances actives directement dans vos poumons lors de l'inspiration. Si vous utilisez ce médicament deux fois par jour, cela aidera à atténuer les symptômes de la BPCO dans votre vie quotidienne.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Riltrava Aerosphere**

##### **N'utilisez jamais Riltrava Aerosphere**

- si vous êtes allergique au fumarate de formotérol dihydraté, au glycopyrronium, au budésonide, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Riltrava Aerosphere est utilisé en traitement de fond de la BPCO. **Ne l'utilisez pas pour traiter une crise aiguë d'essoufflement ou de sifflements respiratoires.**

### **Difficultés respiratoires immédiates**

Si vous ressentez une oppression thoracique, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement immédiatement après avoir utilisé Riltrava Aerosphere, **arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement votre médecin** (voir « Effets indésirables graves » au début de la rubrique 4 pour plus d'informations).

Si votre essoufflement, votre oppression thoracique, votre respiration sifflante ou votre toux s'aggravent pendant l'utilisation de Riltrava Aerosphere, vous devez continuer à utiliser Riltrava Aerosphere mais contacter votre médecin dès que possible car vous pourriez avoir besoin d'un traitement supplémentaire.

### **Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Riltrava Aerosphere si :**

- votre pression artérielle est trop élevée (hypertension) ou si vous avez des problèmes cardiaques
- vous êtes diabétique
- vous avez une infection pulmonaire
- vous avez des problèmes de thyroïde
- votre taux de potassium sanguin est faible
- vous avez des problèmes de prostate ou des difficultés à uriner
- vous avez un problème oculaire appelé « glaucome à angle fermé »
- vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

### **Enfants et adolescents**

Riltrava Aerosphere n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Riltrava Aerosphere**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes. En effet, Riltrava Aerosphere peut affecter la manière dont certains médicaments agissent. De même, certains médicaments peuvent affecter la manière dont Riltrava Aerosphere agit ou peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- les médicaments appelés bêta-bloquants (comme l'aténolol ou le propranolol), qui peuvent être utilisés pour traiter l'hypertension ou des problèmes cardiaques ou pour traiter le glaucome (comme le timolol),
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques – comme le kétoconazole ou l'itraconazole,
- les médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH – comme le ritonavir ou le cobicistat,
- les médicaments qui réduisent le potassium dans le sang, à savoir :
  - les corticoïdes oraux (comme la prednisolone),
  - les diurétiques – médicaments augmentant la production d'urine (comme le furosémide ou l'hydrochlorothiazide) pouvant être utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle,
  - certains médicaments utilisés pour traiter les maladies respiratoires appelés « méthylxanthines » (comme la théophylline),
- les médicaments ayant le même mécanisme d'action que Riltrava Aerosphere – comme le tiotropium, l'ipratropium, l'aclidinium, l'umécldinium ou le salmétérol, l'arformotérol, le

vilantérol, l'olodatérol ou l'indacatérol. N'utilisez pas Riltrava Aerosphere si vous utilisez déjà ces médicaments,

- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque – comme l'amiodarone,
- les médicaments pouvant modifier l'activité du cœur (concernant « l'intervalle QT ») – comme les médicaments pour traiter :
  - la dépression (comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou les antidépresseurs tricycliques),
  - les infections bactériennes (comme l'érythromycine, la clarithromycine ou la télichromycine),
  - les réactions allergiques (antihistaminiques).

Si l'une des situations ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser Riltrava Aerosphere.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

N'utilisez pas Riltrava Aerosphere si vous êtes enceinte, sauf indication contraire de votre médecin.

N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez, sauf indication contraire de votre médecin.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Cependant, les vertiges, qui sont un effet indésirable pouvant survenir peu fréquemment, doivent être pris en compte lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

## **3. Comment utiliser Riltrava Aerosphere**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Quelle quantité utiliser ?**

La dose recommandée est de deux inhalations deux fois par jour – deux inhalations le matin et deux inhalations le soir.

Il est important d'utiliser Riltrava Aerosphere tous les jours, même si vous n'avez pas de symptômes de BPCO.

**Rappel** : Rincez-vous toujours la bouche avec de l'eau après inhalation de Riltrava Aerosphere afin d'éliminer le médicament qui resterait dans la bouche. Crachez cette eau – ne pas avaler.

### **Comment utiliser Riltrava Aerosphere ?**

Riltrava Aerosphere est administré par voie inhalée.

Veillez lire les « Instructions d'utilisation » figurant à la fin de cette notice. En cas de doute concernant l'utilisation de Riltrava Aerosphere, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Utilisation de Riltrava Aerosphere avec une chambre d'inhalation**

Si vous avez du mal à inspirer en même temps que vous appuyez sur l'inhalateur, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pouvez peut-être utiliser une « chambre d'inhalation » avec votre inhalateur.

### **Si vous avez utilisé plus de Riltrava Aerosphere que vous n'auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Riltrava Aerosphere que vous n'auriez dû, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux. Vous remarquerez

peut-être que votre cœur bat plus vite que d'habitude, que vous avez des tremblements, des troubles de la vue, une bouche sèche, des maux de tête ou des nausées.

#### **Si vous oubliez d'utiliser Riltrava Aerosphere**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.

Toutefois, si vous êtes proche du moment de la prise suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas plus de deux inhalations deux fois par jour le même jour.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Riltrava Aerosphere**

Ce médicament est destiné à une utilisation au long cours. Utilisez ce médicament pendant aussi longtemps que votre médecin vous le demande. Il sera efficace tant que vous l'utilisez.

N'arrêtez pas d'utiliser ce médicament sans l'avis de votre médecin, même si vous vous sentez mieux, car vos symptômes pourraient s'aggraver. Si vous souhaitez arrêter votre traitement, parlez-en d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent se produire avec ce médicament :

### **Effets indésirables graves**

**Peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

#### **Difficultés respiratoires immédiates :**

- si vous avez des difficultés respiratoires immédiatement après avoir utilisé Riltrava Aerosphere, comme une oppression thoracique, une toux, une respiration sifflante ou un essoufflement, **arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement votre médecin.**

#### **Réactions allergiques :**

- gonflement du visage, en particulier au niveau de la bouche (gonflement de la langue ou de la gorge entraînant des difficultés à avaler),
- rash ou éruption urticarienne accompagnée de difficultés à respirer,
- sensation soudaine d'être sur le point de s'évanouir.

Ces symptômes peuvent être des signes d'une réaction allergique pouvant devenir grave. Arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

### **Autres effets indésirables**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

**Fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- muguet dans la bouche (infection fongique ou mycose). Se rincer immédiatement la bouche avec de l'eau après inhalation de Riltrava Aerosphere peut aider à prévenir cet effet.
- anxiété,
- difficultés à dormir,
- nausées,
- maux de tête,
- toux ou voix rauque,

- crampes musculaires,
- perception des battements du cœur (palpitations),
- taux élevé de sucre dans le sang (démonstré dans les analyses),
- douleur lorsque vous urinez et besoin fréquent d'uriner (peuvent être des signes d'une infection des voies urinaires),
- pneumonie (infection du poumon).

Prévenez votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant l'utilisation de Riltrava Aerosphere, car il pourrait s'agir de symptômes d'une infection pulmonaire :

- fièvre ou frissons,
- augmentation de la production de mucus, modification de la couleur du mucus,
- augmentation de la toux ou aggravation des difficultés respiratoires.

**Peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- secousses, tremblements ou sensation vertigineuse,
- bouche sèche ou légère irritation dans la gorge,
- ecchymoses sur la peau,
- impatiences, nervosité ou agitation,
- dépression,
- battements cardiaques rapides ou irréguliers,
- douleur thoracique ou oppression dans la poitrine (angine de poitrine).

**Très rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- troubles du comportement,
- effet sur les glandes surrénales.

**Indéterminés** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- vision trouble,
- opacification du cristallin de vos yeux (signes de la cataracte)
- augmentation de la pression des yeux (glaucome), gonflement du visage, en particulier au niveau de la bouche (gonflement de la langue et/ou de la gorge entraînant des difficultés à avaler).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Riltrava Aerosphere**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, le sachet et la cartouche pressurisée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Après ouverture du sachet, l'inhalateur doit être utilisé dans les 3 mois.

Conservez l'inhalateur à l'intérieur du sachet scellé – ne sortez l'inhalateur du sachet scellé qu'immédiatement avant la première utilisation. Écrivez la date d'ouverture du sachet dans l'espace prévu à cet effet sur l'étiquette de l'inhalateur.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver à l'abri de l'humidité.

Pour de meilleurs résultats, l'inhalateur doit être maintenu à température ambiante avant l'utilisation.

La cartouche pressurisée ne doit pas être cassée, percée ou brûlée, même si elle semble vide. Ne pas utiliser ou conserver à proximité d'une source de chaleur ou d'un feu.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Riltrava Aerosphere**

Les substances actives sont le fumarate de formotérol dihydraté, le glycopyrronium et le budésonide.

Chaque bouffée délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté, 9 microgrammes du bromure de glycopyrronium équivalant à 7,2 microgrammes glycopyrronium et 160 microgrammes de budésonide.

Les autres composants sont le norflurane, la 1,2- distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine et le chlorure de calcium.

Ce médicament contient des gaz à effet de serre fluorés. Chaque inhalateur contient 10,6 g de norflurane (HFC-134a) correspondant à 0,015 tonne équivalent CO<sub>2</sub> (potentiel de réchauffement global (PRG) = 1 430).

### **Comment se présente Riltrava Aerosphere et contenu de l'emballage extérieur**

Riltrava Aerosphere est une suspension pour inhalation en flacon pressurisé.

Riltrava Aerosphere se présente sous forme d'une cartouche avec un indicateur de doses, avec un dispositif d'inhalation en plastique jaune et un embout buccal blanc. L'embout buccal est recouvert d'un capuchon de protection de couleur grise.

Riltrava Aerosphere est enveloppé dans un sachet en aluminium contenant un absorbeur d'humidité (sachet dessicant) et conditionné dans une boîte.

Chaque inhalateur contient 120 doses. Il existe également des conditionnements multiples qui contiennent 3 cartouches pressurisées avec 120 doses chacune.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

### **Fabricant**

AstraZeneca Dunkerque Production  
224 Avenue de la Dordogne  
Dunkerque  
59640  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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 hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>

**Veillez lire ces instructions avant d'utiliser l'inhalateur**

## **INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

### **RILTRAVA AEROSPHERE**

(fumarate de formotérol dihydraté, glycopyrronium et budésonide)

Suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Voie inhalée

**Veillez lire attentivement ces instructions.**

Riltrava Aerosphere (appelé « inhalateur » dans cette notice) pourrait être différent des inhalateurs que vous avez utilisés auparavant.

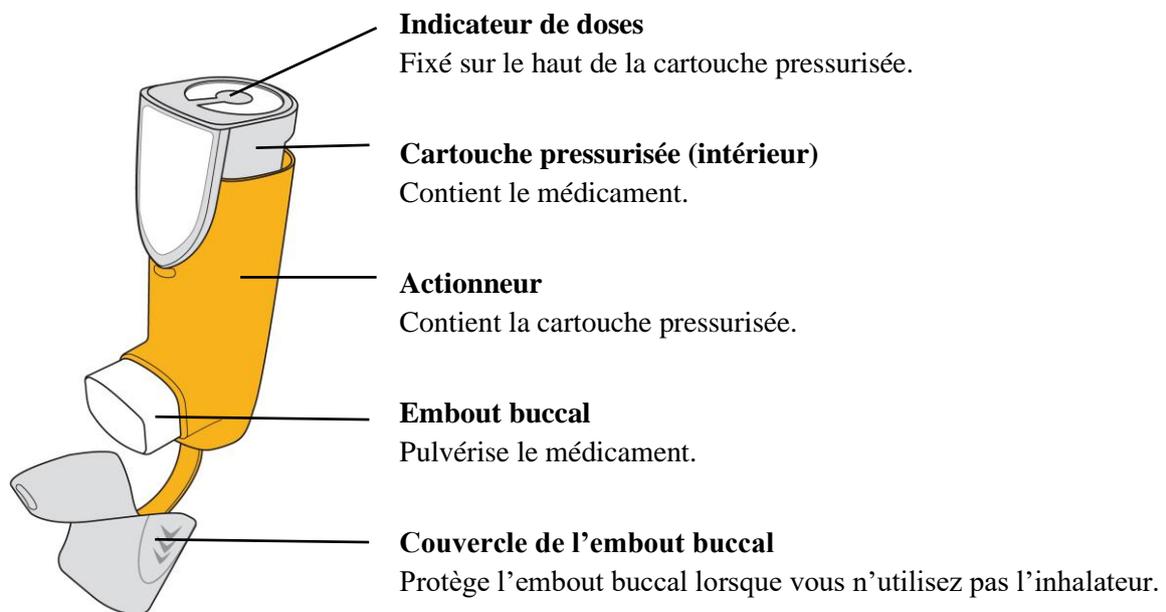
### **Informations importantes**

- **Ce médicament doit être administré par voie inhalée uniquement**
- **Préparez votre inhalateur pour la première utilisation en l'amorçant**
- **Rincez l'actionneur jaune une fois par semaine**
- **Prenez 2 bouffées de médicament le matin et 2 bouffées le soir**

### **Conservation de votre inhalateur**

- A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver à l'abri de l'humidité.
- **Ne conservez pas votre inhalateur dans un environnement humide, comme une salle de bains**
- Tenez votre inhalateur et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants

### **Les différentes parties de votre inhalateur**

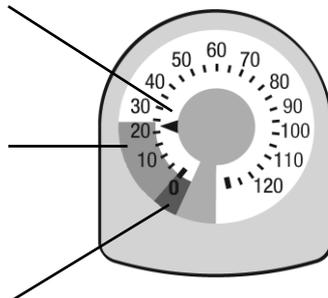


## Lecture de l'indicateur de doses

① L'indicateur de doses diminue de 1 le nombre de bouffées restantes à chaque fois que vous pulvérisiez une bouffée de médicament.

### Flèche

Indique le nombre de bouffées restantes



### Zone jaune

Commandez un nouvel inhalateur lorsque la flèche indique un nombre dans la zone jaune

### Zone rouge

Jetez votre inhalateur lorsque la flèche indique 0 dans la zone rouge

① N'essayez pas de prendre une bouffée lorsque la flèche indique 0 car vous ne recevrez pas une dose pleine.

## Commande d'un nouvel inhalateur

- Commandez un nouvel inhalateur lorsque la flèche située sur l'indicateur de doses indique un nombre dans la zone jaune.

## Élimination de votre inhalateur

Jetez votre inhalateur conformément à la réglementation en vigueur lorsque :

- l'indicateur indique 0
- ou
- 3 mois se sont écoulés depuis que vous avez sorti votre inhalateur du sachet en aluminium

**N'utilisez et ne réutilisez pas l'actionneur avec des cartouches de médicament provenant d'autres inhalateurs.**

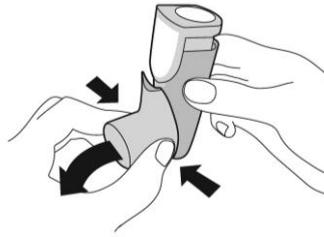
**Ne percez pas et ne jetez pas la cartouche dans un feu ou un incinérateur.**

## **AVANT LA PREMIÈRE UTILISATION – Amorcez 4 fois votre inhalateur avant la première utilisation**

- Avant d'utiliser votre inhalateur pour la première fois, amorcez-le de manière à obtenir la bonne quantité de médicament lorsque vous l'utilisez.

### Amorçage 1

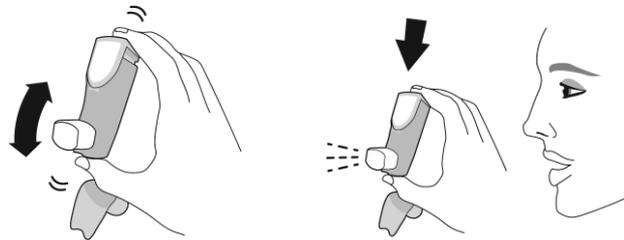
Enlevez le couvercle de l'embout buccal.



### Amorçage 2

Agitez bien l'inhalateur et pulvérisez **1 dose-test** dans l'air à l'écart de votre visage. Répétez à raison de **4 doses-test** au total, en agitant l'inhalateur avant chaque dose-test.

**X 4 au total**  
Agitation et doses-test



① Des bouffées supplémentaires sont fournies pour l'amorçage. **Ne sautez pas l'étape d'amorçage.**

#### ① **Réamorcez votre inhalateur :**

- après avoir rincé l'actionneur
- s'il est tombé
- si vous ne l'avez pas utilisé depuis plus de 7 jours

Pour réamorcer l'inhalateur, pulvérisez **2 doses-test** en agitant l'inhalateur avant chaque dose-test.

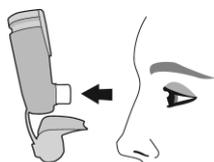
**X 2 au total**  
Agitation et doses-test

### **UTILISATION QUOTIDIENNE, matin & soir – Inhalez votre médicament**

- **Dose quotidienne : 2 bouffées le matin et 2 bouffées le soir.**
- Rincez-vous la bouche avec de l'eau après les 2 bouffées afin de prévenir les infections fongiques.

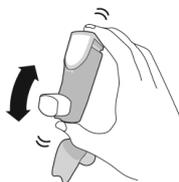
### Étape 1

Enlevez le couvercle de l'embout buccal. Vérifiez l'absence de corps étrangers à l'intérieur de l'embout buccal et retirez les corps étrangers, le cas échéant, avant utilisation.



### Étape 2

Agitez bien l'inhalateur avant chaque bouffée.



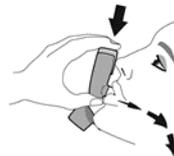
Expirez complètement.



Placez l'embout buccal dans votre bouche et fermez les lèvres autour de l'embout buccal. Inclinez votre tête en arrière, en gardant votre langue sous l'embout buccal.



Commencez à inspirer profondément et lentement tout en pulvérisant **1 bouffée**. Continuez à inspirer autant que vous le pouvez.



Retenez votre respiration aussi longtemps que vous le pouvez, jusqu'à **10 secondes**.



### Étape 3

Répétez l'étape 2 pour une seconde bouffée



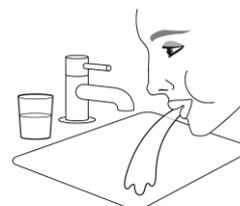
### Étape 4

Remettez le couvercle de l'embout buccal.



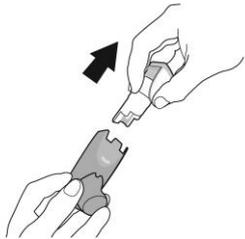
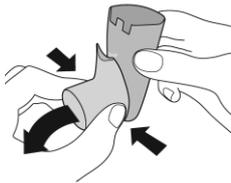
### Étape 5

Rincez-vous la bouche avec de l'eau. Recrachez l'eau. **Ne pas avaler.**

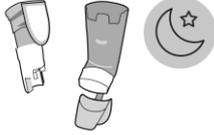


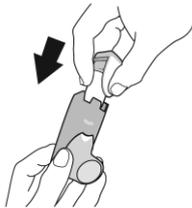
**RINÇAGE HEBDOMADAIRE – Rincez votre actionneur une fois par semaine**

- Rincez l'actionneur jaune une fois par semaine pour éviter l'accumulation de médicament et l'obstruction de l'embout buccal.
- Ne mouillez pas la cartouche.
- Réamorcez l'inhalateur après rinçage.

Rinçage 1	Rinçage 2
<p>Enlevez la cartouche et mettez-la de côté. <b>Ne mouillez pas la cartouche.</b></p> 	<p>Enlevez le couvercle de l'embout buccal.</p> 

Rinçage 3	Rinçage 4
<p>Faites couler de l'eau tiède sur l'embout buccal pendant 30 secondes puis sur le haut de l'actionneur pendant 30 secondes. <b>Rincez pendant 60 secondes au total.</b></p> 	<p><b>Agitez l'actionneur pour faire sortir le plus d'eau possible.</b></p>  <p><b>Ne séchez pas l'actionneur avec une serviette ou un mouchoir en papier.</b></p>

Rinçage 5	Rinçage 6
<p>Regardez à l'intérieur de l'actionneur et de l'embout buccal pour vérifier qu'il n'y a pas d'accumulation de médicament. En cas d'accumulation de médicament, répétez les étapes de Rinçage 3 à 5.</p> 	<p>Laissez sécher à l'air, de préférence pendant une nuit. <b>Ne pas</b> remettre la cartouche dans l'actionneur s'il est toujours humide.</p> 

Rinçage 7	Rinçage 8
<p>Quand l'actionneur est sec, <b>remettez d'abord le couvercle de l'embout buccal</b> puis enfoncez doucement la cartouche dans l'actionneur.</p> 	<p>Réamorcez l'inhalateur en pulvérisant <b>2 doses-test</b>, en agitant l'inhalateur avant chaque dose-test.</p> <div data-bbox="911 954 1259 1088" style="background-color: #FFC000; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> <p><b>X 2 au total</b> <b>Agitation et doses-test</b></p> </div>