ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5 microgramas/7,2 microgramas/160 microgramas, suspensão pressurizada para inalação

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose única (dose libertada que sai do aplicador bucal) contém 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 9 microgramas de brometo de glicopirrónio, equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 160 microgramas de budesonida.

Isto corresponde a uma dose calibrada de 5,3 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 9,6 microgramas de brometo de glicopirrónio, equivalente a 7,7 microgramas de glicopirrónio e 170 microgramas de budesonida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão pressurizada para inalação.

Suspensão branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Riltrava Aerosphere é indicado como tratamento de manutenção em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) moderada a grave, que não estão adequadamente tratados com uma associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta2 de longa duração de ação ou uma associação de um agonista beta2 de longa duração de ação e um antagonista muscarínico de longa duração de ação (para efeitos no controlo de sintomas e prevenção de exacerbações, ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada e máxima é de duas inalações duas vezes por dia (duas inalações de manhã e duas inalações à noite).

Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deve ser tomada no horário habitual. Não se deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Este medicamento pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Pode também ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, apenas se o benefício esperado for superior ao risco potencial (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Este medicamento pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Pode também ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático grave, o medicamento deve ser utilizado apenas se o benefício esperado for superior ao risco potencial (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica
Não existe utilização relevante deste medicamento em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos) para a indicação da DPOC.

Modo de administração

Para utilização por via inalatória.

Instruções de utilização
De forma a assegurar uma administração correta do medicamento, o médico ou outro profissional de saúde deve demonstrar ao doente como utilizar corretamente o inalador, e deve monitorizar regularmente a técnica de inalação do doente. O doente deve ser aconselhado a ler com atenção o Folheto Informativo e seguir as instruções de utilização conforme indicado no mesmo.
Nota: É importante instruir os doentes para:

- Não utilizar o inalador se o agente exsicante, contido na bolsa de alumínio, tiver vazado da sua embalagem. Para melhores resultados o inalador deve estar à temperatura ambiente antes da utilização.
- Preparar o inalador agitando-o e acionando-o quatro vezes para o ar antes da primeira utilização ou duas vezes quando o inalador não tenha sido utilizado há mais de sete dias, depois da lavagem semanal, ou tenha caído.
- Bochechar com água depois da inalação para minimizar o risco de candidíase orofaríngea. Não engolir.

Ao acionar Riltrava Aerosphere, um volume de suspensão é expelido do recipiente pressurizado. Quando o doente inala através do aplicador bucal ao mesmo tempo que aciona o inalador, a substância segue o ar inspirado para as vias respiratórias.

Os doentes que têm dificuldade em coordenar o acionamento com a inalação podem utilizar Riltrava Aerosphere com uma câmara expansora para garantir a administração adequada do medicamento. Riltrava Aerosphere pode ser utilizado com câmaras expansoras incluindo o Aerochamber Plus Flow-Vu (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não indicado para utilização em situações agudas

Este medicamento não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo, isto é, como terapêutica de alívio.

Broncospasmo paradoxal

A administração de formoterol/glicopirrónio/budesonida pode produzir broncospasmo paradoxal com síbilos e dispneia imediatamente após a administração e pode ser potencialmente fatal. O tratamento com este medicamento deve ser imediatamente interrompido se ocorrer broncospasmo paradoxal. O doente deve ser avaliado e instituído tratamento alternativo, se necessário.

Deterioração da doença

Recomenda-se que o tratamento com este medicamento não seja interrompido abruptamente. Se os doentes não considerarem o tratamento eficaz, devem manter o tratamento, mas tem de se procurar aconselhamento médico. O aumento da utilização de broncodilatadores de alívio indica um agravamento do quadro clínico subjacente e justifica uma reavaliação da terapêutica. A deterioração rápida e progressiva nos sintomas da DPOC é potencialmente fatal e o doente deve ser submetido a avaliação médica urgente.

Efeitos cardiovasculares

Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas, por exemplo fibrilhação auricular e taquicardia, após a administração de antagonistas dos recetores muscarínicos e simpaticomiméticos, incluindo glicopirrónio e formoterol. Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave não controlada e clinicamente significativa, tal como cardiopatia isquémica instável, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatia, arritmias cardíacas, e insuficiência cardíaca grave.

Recomenda-se também precaução ao tratar doentes com prolongamento do intervalo QTc (QTc> 450 milissegundos para homens ou > 470 milissegundos para mulheres), conhecido ou suspeito, quer seja congénito ou induzido por medicamentos.

Efeitos sistémicos com corticosteroides

Podem ocorrer efeitos sistémicos com qualquer corticosteroide inalado, particularmente em doses elevadas prescritas por longos períodos de tempo. Estes efeitos são muito menos prováveis de ocorrer com o tratamento por inalação do que com corticosteroides orais. Os efeitos sistémicos possíveis incluem síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão suprarrenal, diminuição da densidade mineral óssea, cataratas e glaucoma. Devem ser considerados efeitos potenciais na densidade óssea especialmente com a administração de doses elevadas durante longo período de tempo em doentes com fatores de risco coexistentes para osteoporose.

Perturbações visuais

Podem ser notificadas perturbações visuais com a utilização sistémica e tópica de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser encaminhado para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, tais como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após a utilização de corticosteroides sistémicos e tópicos (ver secção 4.8).

Transferência de terapêutica oral

Recomenda-se atenção especial nos doentes que fazem a transição de esteroides orais, uma vez que podem continuar em risco de compromisso da função suprarrenal durante um período de tempo considerável. Os doentes que necessitam de terapêutica com doses elevadas de corticosteroides ou tratamento prolongado com a dose mais elevada recomendada de corticosteroides inalados, podem estar igualmente em risco. Estes doentes podem apresentar sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal quando expostos a *stress* grave. Deve ser considerada cobertura adicional com corticosteroides sistémicos durante períodos de *stress* ou cirurgia eletiva.

Pneumonia em doentes com DPOC

Tem sido observado um aumento na incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide, não tendo sido demonstrado de forma conclusiva nos diversos estudos.

Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados.

Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC.

Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave.

Hipocaliemia

A hipocaliemia potencialmente grave pode resultar da terapêutica com agonistas-β_2. Estes têm o potencial de produzir acontecimentos cardiovasculares adversos. Recomenda-se precaução especial na DPOC grave, pois esse efeito pode ser potencializado pela hipoxia. A hipocaliemia também pode ser potencializada pelo tratamento concomitante com outros medicamentos que podem induzir hipocaliemia, tais como derivados de xantinas, esteroides e diuréticos (ver secção 4.5).

Hiperglicemia

A inalação de doses elevadas de agonistas β_2-adrenérgicos pode provocar o aumento da glucose plasmática. Portanto, a glicemia deve ser monitorizada durante o tratamento de acordo com as orientações estabelecidas para doentes com diabetes.

Condições coexistentes

Este medicamento dever ser utilizado com precaução em doentes com tirotoxicose.

Atividade anticolinérgica

Devido à sua atividade anticolinérgica, este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com hiperplasia da próstata sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo fechado. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas do glaucoma de ângulo fechado e devem ser informados para interromper a utilização deste medicamento e contactarem o seu médico imediatamente, caso algum destes sinais ou sintomas se desenvolvam.

Não é recomendada a administração concomitante deste medicamento com outros medicamentos contendo anticolinérgicos (ver secção 4.5).

Compromisso renal

Como o glicopirrónio é excretado predominantemente por via renal, os doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min), incluindo aqueles com doença renal em fase terminal com necessidade de diálise, apenas devem ser tratados com este medicamento se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático grave, este medicamento só deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados para potenciais reações adversas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos clínicos de interação fármaco-fármaco com este medicamento, no entanto, com base em estudos *in vitro*, o potencial para interações metabólicas é considerado baixo (ver secção 5.2).

Formoterol não inibe as enzimas do citocromo P450 (CYP450) em concentrações terapeuticamente relevantes (ver secção 5.2). Budesonida e glicopirrónio não inibem ou induzem as enzimas do CYP450 em concentrações terapeuticamente relevantes.

O metabolismo da budesonida é primariamente mediado pelo CYP3A4 (ver secção 5.2). Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores potentes do CYP3A, por exemplo itraconazol, cetoconazol, inibidores de protéase do VIH e medicamentos que contêm cobicistate, aumente o risco de efeitos indesejáveis sistémicos, e deve ser evitado, a não ser que o benefício seja superior ao risco aumentado de reações adversas aos corticosteroides sistémicos, nesse caso os doentes devem ser monitorizados para reações adversas aos corticosteroides sistémicos. Este facto é de relevância clínica limitada em tratamentos de curta duração (1-2 semanas).

Dados limitados sobre esta interação para a budesonida inalada em altas doses indicam que podem ocorrer aumentos acentuados nos níveis plasmáticos (em média quatro vezes) se o itraconazol, 200 mg uma vez por dia, for administrado concomitantemente com a budesonida inalada (unidose de 1000 microgramas).

Como o glicopirrónio é eliminado principalmente por via renal, podem ocorrer potencialmente interações medicamentosas com medicamentos que afetam os mecanismos de excreção renal. *In vitro*, o glicopirrónio é um substrato para os transportadores renais OCT2 e MATE1/2K. O efeito da cimetidina, um inibidor sonda do OCT2 e do MATE1, na distribuição do glicopirrónio inalado demonstrou um aumento limitado na sua exposição sistémica total (AUC_{0-t}) de 22% e uma ligeira diminuição na depuração renal de 23%, resultantes da administração concomitante de cimetidina.

Interações farmacodinâmicas

Outros antimuscarínicos e simpaticomiméticos
A administração concomitante deste medicamento com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas β_2-adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada e não é recomendada uma vez que poderá potenciar as reações adversas conhecidas dos antagonistas muscarínicos ou dos agonistas β_2-adrenérgicos inalados (ver secção 4.4 e secção 4.9).

A utilização concomitante de outros medicamentos beta-adrenérgicos pode ter efeitos potencialmente aditivos; portanto é necessário precaução quando outros medicamentos beta-adrenérgicos são prescritos concomitantemente com formoterol.

Hipocaliemia induzida por medicamentos
O possível efeito hipocaliémico inicial pode ser potenciado por medicamentos concomitantes, incluindo derivados de xantinas, esteroides e diuréticos não poupadores de potássio (ver secção 4.4). A hipocaliemia pode aumentar a disposição para arritmias em doentes que são tratados com glicosídeos digitálicos.

Bloqueadores β-adrenérgicos
Os bloqueadores β-adrenérgicos (incluindo colírios) podem atenuar ou inibir o efeito do formoterol. O uso simultâneo de bloqueadores β-adrenérgicos deve ser evitado, a não ser que o benefício esperado ultrapasse o risco potencial. Se forem necessários bloqueadores β-adrenérgicos, dá-se preferência a bloqueadores β-adrenérgicos cardiosseletivos.

Outras interações farmacodinâmicas
O tratamento concomitante com quinidina, disopiramida, procainamida, anti-histamínicos, inibidores da monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas pode prolongar o intervalo QT e aumentar o risco de arritmias ventriculares. Além disso, L-dopa, L-tirosina, oxitocina e álcool podem prejudicar a tolerância cardíaca aos beta2-simpaticomiméticos.

O tratamento concomitante com inibidores da monoamina oxidase, incluindo medicamentos com propriedades semelhantes como furazolidona e procarbazina, pode dar origem a reações hipertensivas.

Existe um risco elevado de arritmias em doentes a receberem anestesia concomitante com hidrocarbonetos halogenados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem ou são limitados os dados sobre a utilização de budesonida, glicopirrónio e formoterol em mulheres grávidas.

Dados sobre a exposição a budesonida inalada em mais de 2500 gravidezes não indicaram aumento do risco teratogénico associado a budesonida. Estudos de dose única em humanos demonstraram que quantidades muito pequenas de glicopirrónio passaram a barreira placentária.

Não existe experiência ou evidência de problemas de segurança na utilização do propulsor norflurano (HFA134a) durante a gravidez ou aleitamento. No entanto, estudos sobre o efeito do HFA134a na função reprodutiva e no desenvolvimento embriofetal em animais não revelaram efeitos adversos clinicamente relevantes.

Não foram realizados estudos de toxicologia reprodutiva em animais com este medicamento. Budesonida demonstrou induzir toxicidade embriofetal em ratos e coelhos, um efeito de classe dos glucocorticoides. Em doses muito elevadas/níveis de exposição sistémica, o formoterol originou perdas de implantação bem como uma diminuição da sobrevivência pós-natal precoce e do peso à nascença, enquanto que o glicopirrónio não demonstrou efeitos significativos nos estudos de reprodução (ver secção 5.3).

A administração deste medicamento a mulheres grávidas só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Um estudo de farmacologia clínica demonstrou que a budesonida inalada é excretada no leite materno. No entanto, a budesonida não foi detetada em amostras de sangue no recém-nascido. Com base nos parâmetros farmacocinéticos, calcula-se que a concentração plasmática na criança seja inferior a 0,17% da concentração plasmática materna. Consequentemente, não se preveem efeitos devido a budesonida nas crianças amamentadas, cujas mães estão a receber doses terapêuticas deste medicamento. Não é conhecido se o glicopirrónio ou o formoterol são excretados no leite humano. Foi notificada evidência da passagem do glicopirrónio e do formoterol para o leite materno no rato.

A administração deste medicamento a mulheres que estão a amamentar só deve ser considerada se o benefício esperado para a mãe for superior a qualquer possível risco para a criança.

Fertilidade

Estudos em ratos revelaram efeitos adversos na fertilidade apenas para doses superiores à exposição máxima ao formoterol no ser humano (ver secção 5.3). Budesonida e glicopirrónio individualmente não causaram qualquer efeito adverso na fertilidade nos ratos. Considera-se pouco provável que este medicamento administrado na dose recomendada, afete a fertilidade no ser humano.

4.7 Efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Riltrava Aerosphere sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, tonturas é um efeito indesejável pouco frequente que deve ser tido em consideração quando conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é caracterizado pelos efeitos de classe dos corticosteroides, anticolinérgicos e β_2-adrenérgicos relacionados com os componentes individuais da associação. As reações adversas notificadas com mais frequência em doentes tratados com este medicamento foram pneumonia (4,6%), cefaleia (2,7%) e infeção do trato urinário (2,7%).

Lista tabelada de reações adversas

A lista tabelada de reações adversas é baseada na experiência com este medicamento em ensaios clínicos e na experiência com os componentes individuais.

A frequência das reações adversas é definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1000 a <1/100); raros (≥1/10 000 a <1/1000); muito raros (<1/10 000) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas por frequência e por classes de sistema de órgãos (CSO)

Classes de Sistema de Órgãos	**Termo preferencial**	**Frequência**
Infeções e infestações	Candidíase oral Pneumonia	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
	Angioedema	Desconhecida
Doenças endócrinas	Sinais ou sintomas de efeitos sistémicos de glucocorticoides, por exemplo supressão suprarrenal	Muito raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade Insónia	Frequentes
	Depressão Agitação Irrequietude Nervosismo	Pouco frequentes
	Comportamento anormal	Muito raros
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes
	Tonturas Tremor	Pouco frequentes

Afeções oculares	Visão turva (ver secção 4.4) Cataratas Glaucoma	Desconhecida
Cardiopatias	Palpitações	Frequentes
	Angina de peito Taquicardia Arritmias cardíacas (fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular e extrassístoles)	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Disfonia Tosse	Frequentes
	Irritação da garganta Broncospasmo	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
	Boca seca	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Equimose	Pouco frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Infeção do trato urinário	Frequentes
	Retenção urinária	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor torácica	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Pneumonia

KRONOS foi um estudo de 24 semanas, que incluiu um total 1896 doentes com DPOC moderada a muito grave (média da função pulmonar FEV_1 após broncodilatador no recrutamento, 50% do previsto, desvio padrão [DP] 14%), 26% dos quais apresentaram uma exacerbação da DPOC no ano anterior à admissão no estudo. A incidência de acontecimentos confirmados de pneumonia notificados até às 24 semanas foi de 1,9% (12 doentes) para Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 doentes) para fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgramas (n=625), 1,9% (6 doentes) para fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida (FOR/BUD) MDI 5/160 microgramas (n=314) e de 1,3% (4 doentes) para fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida Turbohaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgramas sem ocultação (n=318). No KRONOS, não se registaram casos fatais de pneumonia com Riltrava Aerosphere.

ETHOS foi um estudo de 52 semanas, que incluiu um total de 8529 doentes (na população de segurança) com DPOC moderada a muito grave e história de exacerbações moderadas ou graves nos 12 meses anteriores (média da função pulmonar FEV_1 após broncodilatador no recrutamento, 43% do previsto, DP 10%). A incidência de pneumonia confirmada foi de 4,2% (90 doentes) para Riltrava Aerosphere (n=2144), 3,5% (75 doentes) para fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgramas (n=2124), 2,3% (48 indivíduos) para FOR/GLY MDI 5/7,2 microgramas (n=2125) e de 4,5% (96 indivíduos) para FOR/GLY MDI 5/160 microgramas (n=2136). No ETHOS, registaram-se cinco casos fatais de pneumonia durante a fase de tratamento do estudo (dois com FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80; três com FOR/GLY MDI e nenhum com Riltrava Aerosphere).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem com este medicamento pode levar a sinais e sintomas anticolinérgicos e/ou β_2-adrenérgicos exagerados; os mais frequentes incluem visão turva, boca seca, náuseas, espasmo muscular, tremor, cefaleia, palpitações e hipertensão sistólica. Quando utilizado cronicamente em doses excessivas, podem ocorrer efeitos sistémicos associados aos corticosteroides.

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com este medicamento. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com medidas de suporte com monitorização adequada, conforme o necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, adrenérgicos em associação com anticolinérgicos incluindo combinações triplas com corticosteroides, código ATC: R03AL11

Mecanismo de ação

Riltrava Aerosphere contém budesonida, um glucocorticosteroide, e dois broncodilatadores: glicopirrónio, um antagonista muscarínico de longa duração de ação (anticolinérgico) e formoterol, um agonista β_2-adrenérgico de longa duração de ação.

Budesonida é um glucocorticosteroide que, quando inalado tem uma ação anti-inflamatória rápida (no espaço de horas) e dependente da dose nas vias respiratórias.

Glicopirrónio é um antagonista muscarínico de longa duração de ação, frequentemente designado de anticolinérgico. Os principais alvos dos fármacos anticolinérgicos são os recetores muscarínicos localizados no trato respiratório. Nas vias respiratórias, apresenta efeitos farmacológicos através da inibição do recetor M3 na musculatura lisa dando origem a broncodilatação. O antagonismo é competitivo e reversível. A prevenção dos efeitos de broncoconstrição induzida por metilcolina e acetilcolina foi dependente da dose e apresentou uma duração superior a 12 horas.

Formoterol é um agonista β_2-adrenérgico seletivo que, quando inalado provoca relaxamento rápido e prolongado da musculatura lisa dos brônquios em doentes com obstrução reversível das vias respiratórias. O efeito broncodilatador é dependente da dose, com início de ação 1-3 minutos após inalação. A duração do efeito é de pelo menos 12 horas após uma única dose.

Eficácia clínica

A eficácia e segurança de Riltrava Aerosphere foram avaliadas em doentes com DPOC moderada a muito grave em dois ensaios aleatorizados, de grupos paralelos, ETHOS e KRONOS. Os dois estudos foram estudos multicêntricos, com dupla ocultação. Os doentes eram sintomáticos com uma pontuação ≥10 no Teste de Avaliação da DPOC (*COPD Assessment Test* - CAT) a receber dois ou mais tratamentos de manutenção durante pelo menos 6 semanas antes do recrutamento.

ETHOS foi um ensaio de 52 semanas (N=8588 doentes aleatorizados; 60% do sexo masculino, idade média de 65 anos) que comparou duas inalações duas vezes por dia de Riltrava Aerosphere, fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgramas, e fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida (FOR/BUD) MDI 5/160 microgramas. Os doentes apresentavam

DPOC moderada a muito grave (FEV_1 após broncodilatador ≥25% a <65% do previsto) e história de uma ou mais exacerbações da DPOC moderadas ou graves no ano anterior ao recrutamento. A proporção de doentes com DPOC moderada, grave e muito grave foi de 29%, 61% e 11% respetivamente. A média do FEV_1 na linha de base em todos os grupos foi de 1021-1066 ml, e durante o recrutamento a média percentual do FEV_1 previsto após broncodilatador foi de 43%, e a média da pontuação CAT foi de 19,6. O *endpoint* primário do ensaio ETHOS foi a taxa de exacerbações moderadas ou graves da DPOC em tratamento para o Riltrava Aerosphere em comparação com FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI.

KRONOS foi um ensaio de 24 semanas (N=1902 doentes aleatorizados; 71% do sexo masculino, idade média de 65 anos) que comparou duas inalações duas vezes por dia de Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 microgramas, FOR/BUD MDI 5/160 microgramas e o comparador ativo fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida Turbohaler (FOR/BUD TBH) 6/200 microgramas, sem ocultação. Os doentes apresentavam DPOC moderada a muito grave (FEV_1 após broncodilatador ≥25% a <80% do previsto). A proporção de doentes com DPOC moderada, grave e muito grave foi de 49%, 43% e 8% respetivamente. A média do FEV_1 na linha de base em todos os grupos foi de 1050-1193 ml, e durante o recrutamento a média percentual do FEV_1 após-broncodilatador previsto foi de 50%, mais de 26% dos doentes apresentavam história de uma ou mais exacerbações moderadas ou graves da DPOC no ano anterior e a média da pontuação CAT foi de 18,3. Foi realizada uma extensão de 28 semanas, totalizando 52 semanas de tratamento, num subgrupo de doentes. Os *endpoints* primários do ensaio KRONOS foram a área de FEV_1 em tratamento sob a curva a partir de 0-4 horas (FEV_1 AUC_{0-4}) ao longo de 24 semanas para Riltrava Aerosphere em comparação com FOR/BUD MDI, e a mudança no tratamento da linha de base no vale do FEV_1 na pré-dose matinal ao longo de 24 semanas para Riltrava Aerosphere em comparação com FOR/GLY MDI.

No início do estudo, os medicamentos mais frequentes para a DPOC notificados nos estudos ETHOS e KRONOS foram ICS+LABA+LAMA (39%, 27% respetivamente), e ICS+LABA (31%, 38% respetivamente) e LAMA+LABA (14%, 20% respetivamente).

Efeito nas exacerbações

Exacerbações moderadas ou graves:
No estudo ETHOS de 52 semanas, Riltrava Aerosphere reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações moderadas/graves em tratamento em 24% (IC 95%: 17, 31; p<0,0001) em comparação com FOR/GLY MDI (taxa; 1,08 *vs* 1,42 acontecimentos por ano por doente) e em 13% (IC 95%: 5, 21; p=0,0027) em comparação com FOR/BUD MDI (taxa; 1,08 *vs* 1,24 acontecimentos por doente ano).

Os benefícios observados na taxa anualizada de exacerbações moderadas/graves da DPOC ao longo de 24 semanas no KRONOS foram geralmente consistentes com os observados no ETHOS. As melhorias em comparação com FOR/GLY MDI foram estatisticamente significativas; no entanto as melhorias em comparação com FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH não atingiram significância estatística.

Exacerbações graves (resultando em hospitalização ou morte):
No ETHOS, Riltrava Aerosphere reduziu numericamente a taxa anual de exacerbações graves em tratamento em 16% (IC 95%: -3, 31; p=0,0944) em comparação com FOR/GLY MDI (taxa; 0,13 *vs* 0,15 acontecimentos por doente ano) e reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações graves em tratamento em 20% (IC 95%: 3, 34; p=0,0221) em comparação com FOR/BUD MDI (taxa; 0,13 *vs* 0,16 acontecimentos por doente ano).

Nos dois estudos, foram observados benefícios em doentes com DPOC moderada, grave e muito grave.

Efeitos na função pulmonar

Nos ETHOS e KRONOS, Riltrava Aerosphere melhorou a função pulmonar (FEV_1) durante o tratamento em comparação com FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI (ver Tabela 2 para ETHOS e Tabela 3 para KRONOS). Foi observado um efeito sustentado ao longo do período de tratamento de 24 semanas nos dois estudos, e ao longo de 52 semanas no ETHOS.

Tabela 2: Análises da função pulmonar – ETHOS (subestudo espirométrico)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	**GFF MDI (N=779)**	**BFF MDI (N=755)**	**Diferença entre tratamentos IC 95%**	
				Riltrava Aerosphere *vs*. FOR/GLY MDI	**Riltrava Aerosphere *vs*. FOR/BUD MDI**
Vale do FEV_1 (ml) durante 24 semanas, alteração média dos LS desde a linha de base (EP)	129 (6,5)	86 (6,6)	53 (6,5)	43 ml (25; 60) p<0,0001	76 ml (58; 94) p<0,0001#
AUC_{0-4} do FEV1 durante 24 semanas; alteração média dos LS desde a linha de base (EP)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31; 66) p<0,0001#	99 ml (82; 117) p<0,0001

# valor-p não ajustado para multiplicidade em plano de teste hierárquico
MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, N = número população em Intenção para Tratar

Tabela 3: Análise da função pulmonar – KRONOS

	Riltrava Aero-sphere (N=639)	**FOR/ GLY MDI (N=625)**	**FOR/ BUD MDI (N=314)**	**FOR/ BUD TBH (N=318)**	**Diferença entre tratamentos IC 95%**		
					Riltrava Aerosphere *vs*. FOR/GLY MDI	**Riltrava Aerosphere *vs*. FOR/BUD MDI**	**Riltrava Aerosphere *vs*. FOR BUD TBH**
Vale do FEV_1 (ml) durante 24 semanas, alteração média dos MQ desde a linha de base (EP)	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} do FEV1 durante 24 semanas, alteração média dos MQ desde a linha de base (EP)	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

# valor-p não ajustado para multiplicidade em plano de teste hierárquico
MQ = mínimos quadrados; EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, N = número população em Intenção para Tratar

Alívio dos sintomas

No ETHOS, as pontuações de dispneia médias na linha de base variaram de 5,8-5,9 entre os grupos de tratamento. Riltrava Aerosphere melhorou significativamente a falta de ar (medida utilizando a pontuação focal do Índice Transicional de Dispneia (TDI) ao longo de 24 semanas) em comparação com FOR/GLY MDI (0,40 unidades; IC 95%: 0,24; 0,55; p<0,0001) em comparação com FOR/BUD MDI (0,31 unidades; IC 95%: 0,15; 0,46; p<0,0001). As melhorias mantiveram-se ao longo de 52 semanas. No KRONOS, as pontuações de dispneia médias na linha de base variaram de 6,3-6,5 entre os grupos de tratamento. Riltrava Aerosphere melhorou significativamente a falta de ar ao longo de 24 semanas em comparação com FOR/BUD TBH (0,46 unidades; IC 95%: 0,16; 0,77; p=0,0031). As melhorias em comparação com FOR/GLY MDI, e FOR/BUD MDI não atingiram significância estatística.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

No ETHOS, Riltrava Aerosphere proporcionou uma melhoria significativa na qualidade de vida relacionada com o estado de saúde específico da doença (tal como avaliado na pontuação total pelo Questionário de St. George na Doença Respiratória [SGRQ, *St. George's Respiratory Questionnaire*]) ao longo de 24 semanas em comparação com FOR/GLY MDI (melhoria -1,62; IC 95%: -2,27; -0,97; p<0,0001) e em comparação com FOR/BUD MDI (melhoria -1,38; IC 95%: -2,02; -0,73; p<0,0001). As melhorias foram sustentadas ao longo de 52 semanas. No KRONOS, as melhorias em comparação com FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH não atingiram significância estatística.

Utilização de medicação de alívio

No ETHOS, Riltrava Aerosphere reduziu significativamente a utilização de medicação de alívio durante o tratamento ao longo de 24 semanas em comparação com FOR/GLY MDI (diferença entre tratamentos -0,51 inalações/dia; IC 95%: -0,68; -0,34; p<0,0001) e FOR/BUD MDI (diferença entre tratamentos -0,37 inalações/dia; IC 95%: -0,54; -0,20; p<0,0001). As reduções foram sustentadas ao longo de 52 semanas. No KRONOS, as diferenças em comparação com FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH não foram estatisticamente significativas.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Riltrava Aerosphere em todos os subgrupos da população pediátrica, em DPOC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após inalação da associação de formoterol, glicopirrónio e budesonida, a farmacocinética de cada componente foi semelhante à observada quando cada substância ativa foi administrada separadamente.

Efeito de uma câmara expansora
A utilização deste medicamento com a câmara expansora Aerochamber Plus Flow-Vu em voluntários saudáveis aumentou a exposição sistémica total (medida pela AUC_{0-t}) à budesonida e ao glicopirrónio em 33% e 55%, respetivamente, enquanto que a exposição ao formoterol permaneceu inalterada. Em doentes com uma boa técnica de inalação, a exposição sistémica não foi aumentada com a utilização de uma câmara expansora.

Absorção

Budesonida
Após a administração por inalação deste medicamento em doentes com DPOC, a C_{max} de budesonida ocorreu dentro de 20 a 40 minutos. O estado estacionário foi alcançado em cerca de 1 dia de

administração repetida deste medicamento e a extensão da exposição é cerca de 1,3 vezes superior face à primeira administração.

Glicopirrónio
Após a administração por inalação deste medicamento em doentes com DPOC, a C_{max} de glicopirrónio ocorreu em 6 minutos. O estado estacionário foi alcançado em cerca de 3 dias de administração repetida deste medicamento e a extensão da exposição é cerca de 1,8 vezes superior face à primeira administração.

Formoterol
Após a administração por inalação deste medicamento em doentes com DPOC, a C_{max} de formoterol ocorreu no dentro de 40 a 60 minutos. O estado estacionário foi alcançado em cerca de 2 dias de administração repetida deste medicamento e a extensão da exposição é cerca de 1,4 vezes superior face à primeira administração.

Distribuição

Budesonida
O volume aparente de distribuição estimado para budesonida em concentrações estáveis é de 1200 l, com base na análise farmacocinética. A ligação de budesonida às proteínas plasmáticas é de cerca de 90%.

Glicopirrónio
O volume aparente de distribuição estimado para glicopirrónio em concentrações estáveis é de 5500 l, com base na análise farmacocinética. Acima do intervalo de concentrações de 2-500 nmol/l, a ligação de glicopirrónio às proteínas plasmáticas variou de 43% e 54%.

Formoterol
O volume aparente de distribuição estimado para formoterol em concentrações estáveis é de 2400 l, com base na análise farmacocinética. Acima do intervalo de concentrações de 10-500 nmol/l, a ligação de formoterol às proteínas plasmáticas variou de 46% e 58%.

Biotransformação

Budesonida
A budesonida sofre um elevado grau (aproximadamente 90%) de biotransformação, na primeira passagem através do fígado para metabolitos de baixa atividade glucocorticosteroide. A atividade glucocorticosteroide dos principais metabolitos, 6β-hidroxibudesonida e 16α-hidroxiprednisolona, é inferior a 1% da budesonida.

Glicopirrónio
Com base na literatura e em estudos *in vitro* em hepatócitos humanos, o metabolismo tem um papel *minor* na eliminação total do glicopirrónio. Verificou-se que o CYP2D6 é a enzima predominante envolvida no metabolismo do glicopirrónio.

Formoterol
O metabolismo primário do formoterol ocorre por glucuronidação direta e por O-desmetilação, seguida de conjugação a metabolitos inativos. As vias metabólicas secundárias incluem desformilação e conjugação com sulfato. O CYP2D6 e o CYP2C foram identificados como os principais responsáveis pela O-desmetilação.

Eliminação

Budesonida
A budesonida é eliminada através do metabolismo catalisado principalmente pela enzima CYP3A4. Os metabolitos da budesonida são excretados na urina na forma não alterada ou conjugada.

principalmente por via renal. Apenas quantidades insignificantes de budesonida inalterada foram detetadas na urina. A semivida de eliminação terminal da budesonida, foi de 5 horas, com base na análise farmacocinética.

Glicopirrónio
Após administração IV de uma dose de 0,2 mg de glicopirrónio marcado radioativamente, 85% da dose foi recuperada na urina 48 horas após a administração da dose e alguma radioatividade foi também recuperada na bílis. A semivida de eliminação terminal do glicopirrónio foi de 15 horas, com base na análise farmacocinética.

Formoterol
A excreção de formoterol foi estudada em seis indivíduos saudáveis após a administração simultânea por via oral e IV de formoterol marcado radioativamente. Nesse estudo, 62% do fármaco marcado radioativamente foi excretado na urina, enquanto 24% foi eliminado nas fezes. A semivida de eliminação terminal do formoterol foi de 10 horas, com base na análise farmacocinética.

Populações especiais

Idade, sexo, raça/etnia e peso

Não é necessário ajuste de dose com base nos efeitos de idade, sexo ou peso nos parâmetros farmacocinéticos de budesonida, glicopirrónio e formoterol. Não foram observadas diferenças *major* na exposição sistémica total (AUC) para todos os componentes entre indivíduos saudáveis Japoneses, Chineses e Ocidentais. Não existem dados farmacocinéticos suficientes disponíveis para outras etnias ou raças.

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos de farmacocinética com este medicamento em doentes com compromisso hepático. No entanto, como budesonida e formoterol são primariamente eliminados por metabolismo hepático, é expectável uma exposição aumentada em doentes com compromisso hepático grave. O glicopirrónio é principalmente eliminado da circulação sistémica por excreção renal e, por isso, não é expetável que o compromisso hepático conduza a uma exposição sistémica que não seja segura.

Compromisso renal
Não foram realizados estudos de avaliação do efeito do compromisso renal na farmacocinética de budesonida, glicopirrónio e formoterol.

O efeito do compromisso renal na exposição a budesonida, glicopirrónio e formoterol até às 24 semanas foi avaliado numa análise farmacocinética populacional. A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) variou entre 31-192 ml/min, representando um intervalo de compromisso renal moderado a inexistente. A simulação da exposição sistémica (AUC_{0-12}) em indivíduos com DPOC e com compromisso renal moderado a grave (TFGe de 45 ml/min) indica um aumento aproximado de 68% para o glicopirrónio, em comparação com indivíduos com DPOC e com função renal normal (TFGe > 90 ml/min). Verificou-se que a função renal não afeta a exposição a budesonida ou formoterol. Indivíduos com DPOC com peso corporal reduzido e compromisso da função renal moderado a grave podem ter uma exposição sistémica aproximadamente duplicada para o glicopirrónio.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Não foram realizados estudos com a associação de budesonida, glicopirrónio e formoterol relativos a genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Em estudos de reprodução animal, os glucocorticosteroides, tais como a budesonida, demonstraram induzir malformações (fenda palatina, malformações esqueléticas). No entanto, estes resultados experimentais em animais não são relevantes para o ser humano nas doses recomendadas (ver secção 4.6). A budesonida não demonstrou potencial carcinogénico em ratinhos. Em ratos, foi observado um aumento da incidência de tumores hepatocelulares, considerado como um efeito de classe em ratos após exposição de longo prazo a corticosteroides.

Estudos de reprodução animal com formoterol demonstraram uma ligeira diminuição na fertilidade em ratos machos com exposição sistémica elevada, e perdas de implantação, bem como uma diminuição da sobrevivência pós-natal precoce e do peso à nascença com exposições sistémicas consideravelmente mais elevadas do que as atingidas durante a utilização clínica. Foi observado um ligeiro aumento na incidência de leiomiomas uterinos em ratos e ratinhos tratados com formoterol; um efeito considerado de classe em roedores após exposição prolongada a doses elevadas de agonistas β_2-adrenérgicos.

Estudos de reprodução em animais com glicopirrónio demonstraram redução no peso fetal em ratos e coelhos, e foi observado baixo aumento de peso corporal nas crias de ratos antes do desmame com exposições sistémicas consideravelmente superiores do que as alcançadas durante a utilização clínica. Não foi observada evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Norflurano
1,2-distearoil-sn-glicero3-fosfocolina
Cloreto de cálcio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30˚C.
Não expor a temperaturas superiores a 50˚C. Não perfurar o recipiente pressurizado. Conservar em local seco.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Riltrava Aerosphere é um inalador pressurizado de dose calibrada, composto por um recipiente de alumínio revestido, um atuador de plástico amarelo e um aplicador bucal branco com uma tampa protetora de plástico incorporada de cor cinzenta, e um indicador de dose. Cada inalador é embalado individualmente numa bolsa laminada de alumínio contendo uma saqueta de exsicante e acondicionado numa embalagem de cartão.

Embalagem com 1 inalador com 120 doses.
Embalagens múltiplas com 360 (3 inaladores com 120) doses.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O recipiente pressurizado não deve ser partido, perfurado ou queimado, mesmo quando aparentemente vazio.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1604/001 120 doses
EU/1/21/1604/002 360 doses (3 embalagens de 120)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 de janeiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM – INALADOR ÚNICO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramas suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose única contém 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 9 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 160 microgramas de budesonida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.
Contém gases fluorados com efeito de estufa.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão pressurizada para inalação.
120 doses (1 inalador)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.
Conservar em local seco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1604/001 120 doses

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA COM *BLUE BOX*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramas suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose única contém 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 9 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 160 microgramas de budesonida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.
Contém gases fluorados com efeito de estufa.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão pressurizada para inalação.
Embalagem múltipla: 360 doses (3 embalagens com 120 doses)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.
Conservar em local seco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1604/002 360 doses (3 embalagens com 120 doses)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EMBRAILLE

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramas suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada dose única contém 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 9 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 160 microgramas de budesonida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Norflurano, 1,2-distearoíl-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.
Contém gases fluorados com efeito de estufa.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão pressurizada para inalação.
120 doses (1 inalador). Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem antes de utilizar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via inalatória
Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Não expor a temperaturas superiores a 50°C.
Não perfurar o recipiente pressurizado.
Conservar em local seco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1604/002 360 doses (3 embalagens com 120 doses)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS

BOLSA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgramas suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar no prazo de 3 meses após a abertura da bolsa

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via inalatória
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Agitar bem antes de utilizar.
Não engolir o excicante.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO INALADOR

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µg suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 doses

6. OUTROS

AstraZeneca

Aberto em:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO RECIPIENTE PRESSURIZADO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 µ suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida
Via inalatória

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 doses

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Riltrava Aerosphere 5 microgramas/7,2 microgramas/160 microgramas, suspensão pressurizada para inalação
fumarato de formoterol di-hidratado/glicopirrónio/budesonida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Riltrava Aerosphere e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Riltrava Aerosphere
3. Como utilizar Riltrava Aerosphere
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Riltrava Aerosphere
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
   Instruções de utilização

1. O que é Riltrava Aerosphere e para que é utilizado

Riltrava Aerosphere contém três substâncias ativas: fumarato de formoterol di-hidratado, glicopirrónio e budesonida.
- Fumarato de formoterol di-hidratado e glicopirrónio pertencem a um grupo de medicamentos designados “broncodilatadores”. Atuam de maneiras diferentes para prevenir a contração dos músculos à volta das vias respiratórias, facilitando a entrada e saída de ar nos pulmões.
- Budesonida pertence a um grupo de medicamentos designados “corticosteroides”. Atua reduzindo a inflamação nos seus pulmões.

Riltrava Aerosphere é um inalador utilizado em adultos com uma doença dos pulmões designada “doença pulmonar obstrutiva crónica” (ou “DPOC”), uma doença crónica das vias respiratórias nos pulmões.

Riltrava Aerosphere é utilizado para facilitar a respiração e melhorar os sintomas da DPOC, tais como falta de ar, pieira e tosse. Riltrava Aerosphere pode também prevenir agudizações (exacerbações) da DPOC.

Riltrava Aerosphere liberta as substâncias ativas diretamente nos seus pulmões enquanto inspira. Se utilizar este medicamento regularmente duas vezes por dia, irá ajudar a reduzir os efeitos da DPOC na sua vida quotidiana.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Riltrava Aerosphere

Não utilize Riltrava Aerosphere
- se tem alergia a fumarato de formoterol di-hidratado, glicopirrónio, budesonida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Riltrava Aerosphere é utilizado como tratamento de manutenção prolongado da DPOC. **Não o utilize para tratar uma crise súbita de falta de ar ou pieira.**

Dificuldades respiratórias imediatas
Se sentir aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar imediatamente após utilizar Riltrava Aerosphere, **pare de utilizá-lo e informe o seu médico imediatamente** (ver "Efeitos indesejáveis graves" no início da Secção 4 para mais informação).

Se a sua falta de ar, aperto no peito, pieira ou tosse se agravaram com a utilização de Riltrava Aerosphere, deverá continuar a usar Riltrava Aerosphere mas fale com o seu médico logo que possível, pois pode necessitar de tratamento adicional.

Fale com o seu médico antes de utilizar Riltrava Aerosphere se:
- tem tensão arterial alta ou problemas de coração
- tem diabetes
- tem uma infeção nos pulmões
- tem problemas na glândula tiroide
- tem níveis baixos de potássio no sangue
- tem problemas na próstata ou tem dificuldade em urinar
- tem um problema nos olhos designado por "glaucoma de ângulo fechado"
- tem problemas nos rins ou no fígado.

Fale com o seu médico se pensa que algumas destas condições se aplicam a si.

Crianças e adolescentes
Riltrava Aerosphere não foi estudado em crianças e adolescentes. Não utilize este medicamento em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Riltrava Aerosphere
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas. Isto porque Riltrava Aerosphere pode afetar o mecanismo de ação de alguns medicamentos. Além disso, alguns medicamentos podem afetar a forma como Riltrava Aerosphere atua, ou aumentar a probabilidade de efeitos indesejáveis.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- medicamentos designados bloqueadores beta (tais como atenolol ou propranolol), que podem ser utilizados para o tratamento de tensão arterial elevada ou problemas do coração, ou para o tratamento do glaucoma (como o timolol)
- medicamentos que são utilizados para tratar infeções fúngicas – tais como cetoconazol ou itraconazol
- medicamentos que são utilizados para tratar infeção por VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) – tais como ritonavir ou cobicistate
- medicamentos que reduzem a quantidade de potássio no seu sangue, tais como:
    - corticosteroides que toma oralmente (tal como prednisolona),
    - diuréticos – medicamentos que aumentam a produção de urina (como furosemida ou hidroclorotiazida), que podem ser utilizados para tratar a tensão arterial elevada,
    - alguns medicamentos utilizados para tratar problemas respiratórios (tal como teofilina) – designados "metilxantinas",
- qualquer medicamento que funcione de forma semelhante a Riltrava Aerosphere – tais como tiotrópio, ipratrópio, aclidínio, umeclidínio ou salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol ou indacaterol. Não se recomenda a utilização de Riltrava Aerosphere se já utiliza estes medicamentos.
- medicamentos que são utilizados para tratar alterações de ritmo do coração – tal como amiodarona
- medicamentos que possam causar alguma alteração na atividade elétrica do coração (designada de "intervalo QT") – tais como medicamentos para o tratamento de:

- depressão (tais como inibidores da monoamino-oxidase ou antidepressivos tricíclicos),
- infeções bacterianas (tais como eritromicina, claritromicina ou telitromicina),
- reações alérgicas (anti-histamínicos).

Se alguma das condições acima se aplica a si, ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Riltrava Aerosphere.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Não utilize Riltrava Aerosphere se está grávida, a não ser que o seu médico lhe diga que o pode fazer.

Não utilize este medicamento se está a amamentar, a não ser que o seu médico lhe diga que o pode fazer.

Condução de veículos e utilização de máquinas
É pouco provável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, tonturas é um efeito indesejável pouco frequente que deve ser tido em consideração quando conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Riltrava Aerosphere

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quantidade a utilizar
A dose recomendada é duas inalações duas vezes por dia – duas inalações de manhã e duas inalações à noite.

É importante que utilize Riltrava Aerosphere todos os dias – mesmo que não tenha sintomas da DPOC nesse momento.

Lembre-se: Bocheche sempre com água depois de utilizar Riltrava Aerosphere. Desta forma remove qualquer vestígio de medicamento que possa ficar na boca. Deve deitar fora a água – não engolir.

Como utilizar
Riltrava Aerosphere é para utilização por via inalatória.
Por favor leia as “Instruções de Utilização” no final deste folheto. Se tiver dúvidas sobre como utilizar Riltrava Aerosphere, contacte o seu médico ou farmacêutico.

Utilizar Riltrava Aerosphere com uma câmara expansora
Pode ter dificuldade em inspirar e pressionar o inalador ao mesmo tempo. Se isso acontecer, fale com o seu médico ou farmacêutico. Poderá ajudar, utilizar uma “câmara expansora” com o seu inalador.

Se utilizar mais Riltrava Aerosphere do que deveria
Se tiver utilizado mais Riltrava Aerosphere do que deveria, consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Pode necessitar de cuidados médicos. Pode sentir que o seu coração está a bater mais rápido que o normal, pode sentir tremor, perturbações visuais, boca seca, dor de cabeça ou enjoos (náuseas).

Caso se tenha esquecido de utilizar Riltrava Aerosphere
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome assim que se lembrar.

No entanto, se estiver perto da hora da sua próxima dose, não tome a dose de que se esqueceu. Não faça mais do que duas inalações duas vezes por dia.

Se parar de utilizar Riltrava Aerosphere
Este medicamento destina-se a utilização prolongada. Deve utilizar este medicamento no período indicado pelo médico. Só será eficaz enquanto o estiver a utilizar.

Não pare de utilizar, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer - mesmo que se sinta melhor - porque os seus sintomas podem agravar-se. Se pretender interromper o tratamento, fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer com este medicamento:

Efeitos indesejáveis graves

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Dificuldades respiratórias imediatas:
- se sentir dificuldades respiratórias logo após utilizar Riltrava Aerosphere, tais como aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar, **pare de utilizar este medicamento** e **informe o seu médico imediatamente**.

Reações alérgicas:
- inchaço da sua face, particularmente à volta da sua boca (o inchaço da sua língua ou garganta pode causar dificuldade em engolir)
- erupção na pele ou urticária em conjunto com dificuldade em respirar
- sensação súbita de desmaio

Estes sintomas podem ser sinais de uma reação alérgica que pode tornar-se grave. Pare de utilizar este medicamento e solicite ajuda médica imediatamente se apresentar algum dos efeitos indesejáveis acima.

Outros efeitos indesejáveis
Informe o seu médico ou farmacêutico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- sapinhos (candidíase) na boca (uma infeção fúngica). Pode ajudar a evitar, bochechar com água imediatamente após utilizar Riltrava Aerosphere.
- sentir-se ansioso
- dificuldade em dormir
- sentir-se enjoado (náuseas)
- dor de cabeça
- tosse ou voz rouca
- cãibras musculares
- sentir o coração a bater (palpitações)
- níveis elevados de açúcar no sangue (demonstrados nas análises)
- dor ao urinar e urinar com frequência (podem ser sinais de infeção do trato urinário)
- pneumonia (infeção no pulmão).

Informe o seu médico se tiver qualquer uma das seguintes situações enquanto utilizar Riltrava Aerosphere, pois podem ser sintomas de uma infeção nos pulmões:
- febre ou arrepios,
- aumento da produção de muco, mudança da cor do muco,
- aumento da tosse ou aumento da dificuldade em respirar.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- tremor ou sentir-se tonto
- boca seca, ou ligeira irritação na garganta
- nódoas negras na pele
- sentir-se irrequieto, nervoso ou agitado
- depressão
- batimento cardíaco acelerado ou irregular
- dor no peito ou aperto no peito (angina de peito)

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)
- alterações no comportamento
- um efeito na glândula suprarrenal

Desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):
- visão turva
- opacificação do cristalino dos seus olhos (sinais de catarata)
- aumento da pressão no olho (glaucoma)
- inchaço da face, particularmente à volta da sua boca (o inchaço da sua língua ou garganta pode causar dificuldade em engolir)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Riltrava Aerosphere

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Riltrava Aerosphere após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, bolsa e recipiente pressurizado, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a abertura da bolsa, o inalador tem de ser utilizado no prazo de 3 meses.

Conservar o inalador dentro da bolsa selada – apenas retirar o inalador da bolsa selada imediatamente antes da primeira utilização. No dia em que a bolsa for aberta, escreva a data no respetivo espaço fornecido no rótulo do inalador.

Não conservar acima de 30˚C. Conservar em local seco.

Para melhores resultados, o inalador deve estar à temperatura ambiente antes de utilizá-lo.

Não partir, perfurar ou queimar o recipiente pressurizado, mesmo quando aparentemente vazio. Não utilizar ou conservar perto de fontes de calor ou de chamas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Riltrava Aerosphere
As substâncias ativas são fumarato de formoterol di-hidratado, glicopirrónio e budesonida.

Cada dose única fornece uma dose libertada (a dose que sai do aplicador bucal) de 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado, 9 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 7,2 microgramas de glicopirrónio e 160 microgramas de budesonida.

Os outros componentes são norflurano, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e cloreto de cálcio.

Este medicamento contém gases fluorados com efeito de estufa. Cada inalador contém 10,6 g de norflurano (HFC-134a) que corresponde a 0,015 toneladas de equivalente de CO_2 (potencial de aquecimento global PAG = 1430).

Qual o aspeto de Riltrava Aerosphere e conteúdo da embalagem
Riltrava Aerosphere é uma suspensão pressurizada para inalação.

Riltrava Aerosphere apresenta-se como um recipiente com um indicador de dose, fornecido com um atuador de plástico amarelo e um aplicador bucal branco. O aplicador bucal está coberto com uma tampa protetora amovível cinzenta.

Riltrava Aerosphere é embalado numa bolsa de alumínio contendo um agente dessecante (exsicante) e acondicionado numa embalagem de cartão.

Cada inalador contém 120 doses. Adicionalmente, existem embalagens múltiplas contendo 3 recipientes pressurizados com 120 doses, cada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante
AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

---

Ler antes de utilizar o inalador

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

RILTRAVA AEROSPHERE
(fumarato de formoterol di-hidratado, glicopirrónio e budesonida)
Suspensão pressurizada para inalação
Para utilização por via inalatória oral

Por favor leia atentamente estas instruções.
O seu Riltrava Aerosphere (chamado "inalador" neste folheto) pode ser diferente dos inaladores que utilizou antes.

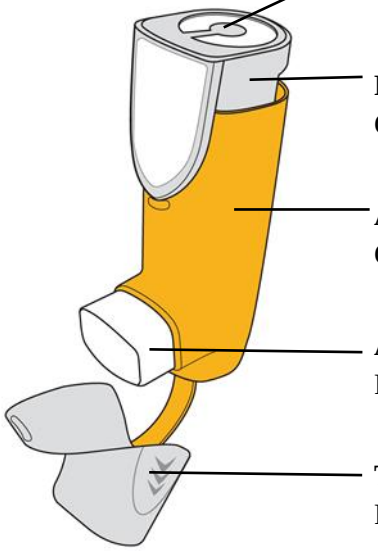
Informação importante

- **Apenas para utilização por via inalatória oral**
- **Prepare o seu inalador para a primeira utilização, carregando-o**
- **Enxague o seu atuador amarelo semanalmente**
- **Tome 2 inalações de medicamento pela manhã e 2 inalações de medicamento à noite**

Conservar o seu inalador

- Não conservar acima de 30˚C. Conservar em local seco
- **Não conservar num ambiente húmido, como uma casa de banho**
- Manter o seu inalador e todos os medicamentos fora da vista e do alcance das crianças

Componentes do seu inalador



Indicador de doses
Incorporado na parte de cima do recipiente pressurizado.

Recipiente pressurizado (interior)
Contém o medicamento.

Atuador
Contém o recipiente pressurizado.

Aplicador bucal
Pulveriza o medicamento.

Tampa do aplicador bucal
Protege o bucal quando o inalador não está a ser utilizado.

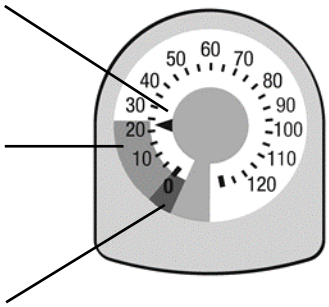
Ler o indicador de doses

ⓘ **O indicador de doses irá fazer uma contagem regressiva de 1, cada vez que realizar uma inalação do medicamento.**

Ponteiro
Indica o número de doses restantes

Zona amarela
Adquira um novo inalador quando o ponteiro estiver na zona amarela

Zona vermelha
Deite fora o seu inalador quando o ponteiro indicar 0 na zona vermelha



ⓘ **Não tente realizar uma inalação quando o ponteiro indicar 0 porque não irá receber uma dose completa.**

Adquirir um novo inalador

- Adquira um novo inalador quando o ponteiro do indicador de doses estiver na zona amarela.

Deitar fora o seu inalador
Deite fora o seu inalador seguindo as normas orientadoras locais quando:

- o indicador de doses marcar 0

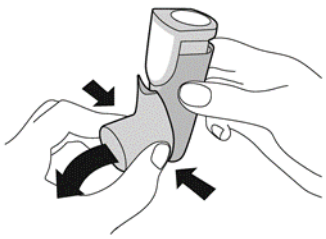
ou

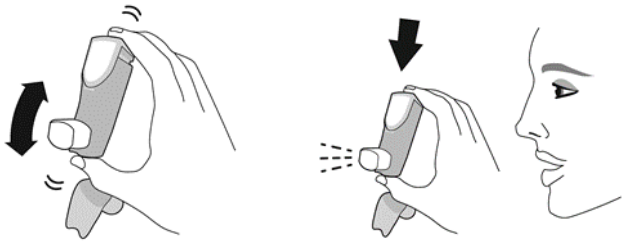
- **3 meses** após o seu inalador ter sido retirado da bolsa de alumínio

Não reutilize ou utilize o atuador com recipientes de medicamentos de outros inaladores.
Não perfure ou deite fora o recipiente no fogo ou incineradora.

ANTES DA PRIMEIRA UTILIZAÇÃO – Prepare o seu inalador 4 vezes antes da primeira utilização

- Antes de utilizar o seu inalador pela primeira vez, prepare-o para obter a quantidade certa de medicamento quando utilizá-lo.

Preparação 1
Retire a tampa do aplicador bucal. 

Preparação 2
Agite bem o inalador e realize **1 pulverização teste** no ar sem orientá-lo para si. Repita até um total de **4 pulverizações teste**, agitando antes de cada pulverização teste. **Agite e realize pulverizações teste no total de 4 vezes**   
ⓘ Pulverizações extras são fornecidos para a preparação. **Não salte a preparação.**

ⓘ **Volte a preparar o seu inalador:**

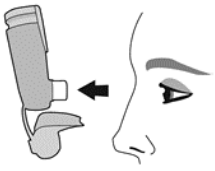
- depois de enxaguar o atuador
- se cair
- se não for utilizado por mais de 7 dias

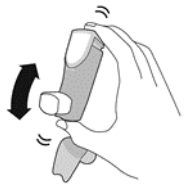
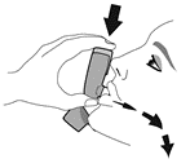
Para voltar a preparar, realize **2 pulverizações teste**, agitando antes de cada pulverização teste.

Agite e realize pulverizações teste no total de 2 vezes

UTILIZAÇÃO DIÁRIA, de manhã e à noite – Inale o seu medicamento

- **Dose Diária: 2 inalações de manhã e 2 inalações à noite.**
- Enxague a boca com água após as 2 inalações para prevenir infeções fúngicas.

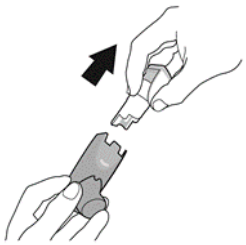
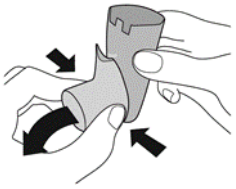
Passo 1
Retire a tampa do aplicador bucal. **Verifique se há objetos estranhos no aplicador bucal e remova os objetos antes de utilizar.**   

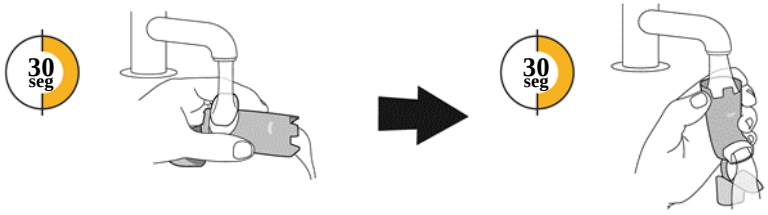
Passo 2				
Agite bem o inalador antes de cada inalação. 	Expire completamente.	Coloque o aplicador bucal dentro da boca e feche os lábios à volta do aplicador bucal. Incline a cabeça para trás, mantendo a língua por baixo do aplicador bucal.	Comece a inspirar profunda e lentamente enquanto realiza **1 inalação**. Continue a inspirar até não conseguir mais. 	Sustenha a respiração o máximo que puder, até **10 segundos.**

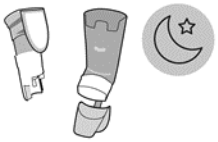
Passo 3	Passo 4	Passo 5
Repita o Passo 2 para uma segunda inalação	Volte a colocar a tampa do aplicador bucal de volta.	Enxague a boca com água. Cuspa a água. **Não engula.**

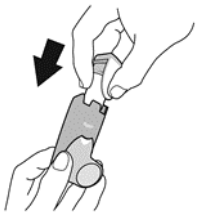
LIMPAR SEMANALMENTE – Enxaguar o seu atuador uma vez por semana

- **Enxague o atuador amarelo semanalmente** para que o medicamento não se acumule e bloqueie a pulverização através do aplicador bucal.
- **Não permita que o recipiente se molhe.**
- **Volte a prepará-lo após limpá-lo.**

Limpeza 1	Limpeza 2
Remova o recipiente e reserve. **Não permita que o recipiente se molhe.** 	Retire a tampa do aplicador bucal. 

Limpeza 3	Limpeza 4
Deixe correr água morna pelo aplicador bucal durante 30 segundos e, em seguida, pela parte superior do atuador durante 30 segundos. **Enxague durante 60 segundos no total.** 	Sacuda o máximo de água que puder. **Não seque com uma toalha ou lenço de papel.**

Limpeza 5	Limpeza 6
Observe o interior do atuador e o aplicador bucal para ver se há acumulação de medicamento. Se houver acumulação, repita os passos Limpeza 3 a 5. 	Seque ao ar, de preferência durante a noite. **Não** coloque o recipiente de volta no atuador se este ainda estiver molhado. 

Limpeza 7	Limpeza 8
Quando estiver seco, **volte a colocar primeiro a tampa do aplicador bucal** e, de seguida, pressione suavemente o recipiente para dentro do atuador. 	Volte a preparar o inalador realizando **2 pulverizações teste**, agitando antes de cada pulverização teste. **Agite e realize pulverizações teste no total de 2 vezes**