

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Riltrava Aerosphere 5 microgrammi/7,2 microgrammi/160 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni singola erogazione (dose somministrata dall'erogatore) contiene 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio bromuro 9 microgrammi, equivalenti a 7,2 microgrammi di glicopirronio e budesonide 160 microgrammi.

Ciò corrisponde a una dose controllata di 5,3 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio bromuro 9,6 microgrammi, equivalenti a 7,7 microgrammi di glicopirronio e budesonide 170 microgrammi.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Sospensione bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riltrava Aerosphere è indicato come trattamento di mantenimento in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) da moderata a severa, che non sono adeguatamente trattati con un'associazione di un corticosteroide per via inalatoria e un beta2-agonista a lunga durata d'azione o un'associazione di un beta2-agonista a lunga durata d'azione e un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (per gli effetti sul controllo dei sintomi e la prevenzione delle riacutizzazioni vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose massima e raccomandata è di due inalazioni due volte al giorno (due inalazioni al mattino e due inalazioni alla sera).

Se viene saltata una dose, questa deve essere assunta non appena possibile e la dose successiva deve essere assunta alla solita ora. Non assumere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Questo medicinale può essere utilizzato alla dose raccomandata in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Può essere utilizzato anche alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio finale che richiede dialisi, solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Questo medicinale può essere utilizzato alla dose raccomandata in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Può essere utilizzato anche alla dose raccomandata nei pazienti con compromissione epatica severa, solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso indicato di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) per l'indicazione della BPCO.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

Istruzioni per l'uso

Per garantire una corretta somministrazione del medicinale, un medico o altro operatore sanitario deve mostrare al paziente come usare correttamente l'inalatore e controllare regolarmente l'adeguatezza della tecnica d'inalazione del paziente. Al paziente deve essere raccomandato di leggere con attenzione il foglio illustrativo e seguire le istruzioni per l'uso come indicato nello stesso.

Nota: È importante istruire il paziente a:

- non usare l'inalatore se l'agente essiccante, contenuto nella sacchetta in alluminio, è fuoriuscito dalla confezione. Per ottenere i migliori risultati, l'inalatore deve essere a temperatura ambiente prima dell'uso
- caricare l'inalatore agitandolo ed erogando nell'aria quattro volte prima del primo utilizzo o due volte quando l'inalatore non è stato usato per più di sette giorni, dopo il lavaggio settimanale o se è caduto
- sciacquarsi la bocca con acqua dopo avere inalato la dose per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo. Non ingoiare.

Con l'erogazione di Riltrava Aerosphere, un volume della sospensione viene espulso dal contenitore pressurizzato. Quando il paziente inala attraverso il boccaglio azionando contemporaneamente l'inalatore, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.

I pazienti che hanno difficoltà a coordinare erogazione e inalazione possono usare Riltrava Aerosphere con un distanziatore al fine di garantire la corretta somministrazione del prodotto. Riltrava Aerosphere può essere usato con dispositivi distanziatori tra cui Aerochamber Plus Flow-Vu (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non per uso acuto

Questo medicinale non è indicato per il trattamento di episodi acuti di broncospasmo, ad es. come terapia di soccorso.

Broncospasmo paradosso

La somministrazione di formoterolo/glicopirronio/budesonide può produrre broncospasmo paradosso con immediato respiro sibilante e affannoso dopo la somministrazione e può essere potenzialmente letale. Il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto immediatamente se si verifica broncospasmo paradosso. Il paziente deve essere valutato e deve essere istituita una terapia alternativa, se necessario.

Peggioramento della malattia

Si raccomanda di non interrompere bruscamente il trattamento con questo medicinale. Se i pazienti trovano il trattamento inefficace, devono continuarlo, ma richiedere un parere medico. L'aumento dell'uso di broncodilatatori al bisogno è indice di un peggioramento delle condizioni di base e giustifica una rivalutazione della terapia. Il peggioramento improvviso e progressivo dei sintomi della BPCO è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve essere urgentemente sottoposto a valutazione medica.

Effetti cardiovascolari

Effetti cardiovascolari quali aritmie cardiache, ad es. fibrillazione atriale e tachicardia, possono essere osservati dopo la somministrazione di antagonisti del recettore muscarinico e simpaticomimetici, inclusi glicopirronio e formoterolo. Questo medicinale deve essere usato con cautela in pazienti con malattie cardiovascolari clinicamente significative non controllate e severe come cardiopatia ischemica instabile, infarto miocardico acuto, cardiomiopatia, aritmie cardiache e insufficienza cardiaca severa.

Si deve inoltre usare cautela quando si trattano pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc noto o sospetto (QTc > 450 millisecondi per i maschi, o > 470 millisecondi per le femmine), congenito o indotto da medicinali.

Effetti sistemici da corticosteroidi

Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Devono essere presi in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea specialmente in pazienti trattati con alte dosi per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi.

Disturbi visivi

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici (vedere paragrafo 4.8).

Passaggio dalla terapia orale

Particolare attenzione è necessaria per i pazienti che assumevano precedentemente steroidi per via orale, poiché possono rimanere a rischio di compromissione della funzione surrenalica per un considerevole periodo di tempo. Anche i pazienti che abbiano richiesto una terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio o un trattamento prolungato alla dose massima raccomandata di corticosteroidi per via inalatoria possono essere a rischio. Questi pazienti possono presentare segni e sintomi di insufficienza surrenalica quando esposti a stress grave. Considerare una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici durante periodi di stress o chirurgia d'elezione.

Polmonite nei pazienti con BPCO

Un aumento dell'incidenza di polmonite, inclusa polmonite che necessita di ospedalizzazione, è stata osservata in pazienti con BPCO che ricevono corticosteroidi per via inalatoria. Vi è una qualche evidenza di un aumentato rischio di polmonite con l'aumentare della dose di steroidi, ma questo non è stato dimostrato in maniera definitiva per tutti gli studi.

Non vi è evidenza clinica conclusiva per differenze di entità del rischio di polmonite tra le varie classi di prodotti a base di corticosteroidi per via inalatoria.

I medici devono fare attenzione per il possibile sviluppo di polmoniti in pazienti con BPCO dal momento che le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi di riacutizzazioni della BPCO.

I fattori di rischio per la polmonite in pazienti con BPCO includono fumo, età avanzata, basso indice di massa corporea (IMC) e BPCO severa.

Ipokaliemia

L'ipokaliemia potenzialmente grave può derivare dalla terapia con β_2 -agonisti. Questo ha il potenziale per produrre effetti cardiovascolari avversi. Si consiglia particolare cautela nella BPCO severa in quanto questo effetto può essere potenziato dall'ipossia. L'ipokaliemia può anche essere potenziata dal trattamento concomitante con altri medicinali che possono indurre ipokaliemia, come derivati xantинici, steroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.5).

Iperglicemia

L'inalazione di alte dosi di agonisti dei recettori β_2 -adrenergici può produrre aumenti della glicemia plasmatica. Pertanto, la glicemia deve essere monitorata durante il trattamento seguendo le linee guida stabilite nei pazienti con diabete.

Malattie concomitanti

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con tireotossicosi.

Attività anticolinergica

A causa della sua attività anticolinergica, questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con iperplasia della prostata sintomatica, ritenzione urinaria o glaucoma ad angolo stretto. I pazienti devono essere informati sui segni e sintomi del glaucoma acuto ad angolo stretto e devono essere informati di interrompere l'uso di questo medicinale e di contattare immediatamente il proprio medico se si manifesta uno qualsiasi di questi segni o sintomi.

La co-somministrazione di questo medicinale con altri prodotti medicinali contenenti anticolinergici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Poiché glicopirronio è prevalentemente escreto a livello renale, i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min), inclusi quelli con malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, devono essere trattati con questo medicinale solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica severa questo medicinale deve essere usato solo se il beneficio atteso supera il potenziale rischio (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati per potenziali reazioni avverse.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati condotti studi clinici di interazione tra farmaci con questo medicinale, tuttavia il potenziale per interazioni metaboliche è considerato basso sulla base di studi *in vitro* (vedere paragrafo 5.2).

Formoterolo non inibisce gli enzimi del CYP450 a concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico (vedere paragrafo 5.2). Budesonide e glicopirronio non inibiscono né inducono gli enzimi del CYP450 a concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico.

Il metabolismo di budesonide è principalmente mediato dal CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2). Si prevede che il trattamento concomitante con forti inibitori del CYP3A, ad es. itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi per l'HIV e prodotti contenenti cobicistat, aumenti il rischio di effetti indesiderati sistemici, e deve essere evitato a meno che il beneficio non superi il maggior rischio di reazioni avverse da corticosteroidi sistemici, nel qual caso i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse da corticosteroidi sistemici. Ciò è di rilevanza clinica limitata per il trattamento a breve termine (1-2 settimane).

Dati limitati su questa interazione per alte dosi inalate di budesonide indicano che possono verificarsi aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide inalatoria (dose singola di 1000 microgrammi).

Poiché glicopirronio è eliminato principalmente per via renale, le interazioni farmacologiche potrebbero potenzialmente verificarsi con medicinali che influiscono sul meccanismo di escrezione renale. *In-vitro*, glicopirronio è un substrato per i trasportatori renali OCT2 e MATE1/2K. L'effetto di cimetidina, un inibitore sonda di OCT2 e MATE1, sulla disposizione di glicopirronio inalato ha evidenziato un aumento limitato dell'esposizione sistemica totale (AUC_{0-t}) pari al 22% e una lieve riduzione della clearance renale pari al 23%, a seguito della co-somministrazione di cimetidina.

Interazioni farmacodinamiche

Altri antimuscarinici e simpaticomimetici

La co-somministrazione di questo medicinale con altri anticolinergici e/o medicinali contenenti agonisti dei recettori β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione non è stata studiata e non è raccomandata, in quanto può potenziare le reazioni avverse note degli antagonisti muscarinici per via inalatoria o degli agonisti dei recettori β_2 -adrenergici (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici può avere effetti potenzialmente additivi; pertanto, è richiesta cautela quando altri medicinali beta-adrenergici vengono prescritti in concomitanza con formoterolo.

Ipokaliemia indotta da farmaci

La possibile ipokaliemia iniziale può essere potenziata da farmaci concomitanti, inclusi derivati xantini, steroidi e diuretici non risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.4).

L'ipokaliemia può aumentare la predisposizione alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

Betabloccanti adrenergici

I betabloccanti adrenergici (inclusi i colliri) possono indebolire o inibire l'effetto di formoterolo. L'uso concomitante dei betabloccanti adrenergici deve essere evitato a meno che il beneficio atteso non superi il potenziale rischio. Se sono necessari betabloccanti adrenergici, sono da preferirsi betabloccanti adrenergici cardioselettivi.

Altre interazioni farmacodinamiche

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, antistaminici, inibitori delle monoaminossidasi, antidepressivi triciclici e fenotiazine può prolungare l'intervallo QT e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono compromettere la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta2-simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminossidasi, inclusi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, può scatenare reazioni ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie nei pazienti che ricevono anestesia concomitante con idrocarburi alogenati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di budesonide, glicopirronio e formoterolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

I dati relativi all'uso di budesonide per inalazione in più di 2.500 gravidanze esposte non indicano un aumento del rischio teratogeno associato a budesonide. Studi con dose singola sugli esseri umani hanno mostrato che quantità molto piccole di glicopirronio superavano la barriera placentare.

Non vi è esperienza o evidenza di problemi di sicurezza sull'uso del propellente norflurano (HFA134a) durante la gravidanza o l'allattamento umano. Tuttavia, studi sull'effetto di HFA134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embriofetale negli animali non hanno rivelato effetti avversi clinicamente rilevanti.

Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva sugli animali con questo medicinale. È stato dimostrato che budesonide induce tossicità embriofetale in ratti e conigli, un effetto di classe dei glucocorticoidi. A dosi/livelli di esposizione sistemica molto alti formoterolo ha causato perdite degli impianti embrionali, nonché riduzioni nel peso alla nascita e aumento della mortalità neonatale precoce, mentre glicopirronio non ha avuto effetti significativi sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di questo medicinale a donne in gravidanza deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Uno studio di farmacologia clinica ha dimostrato che budesonide per inalazione è escreto nel latte materno. Tuttavia, budesonide non è stato rilevato nei campioni ematici di neonati allattati al seno. Sulla base di parametri farmacocinetici, la concentrazione plasmatica nel bambino è stimata essere pari a meno dello 0,17% della concentrazione plasmatica della madre. Di conseguenza, non si prevedono effetti causati da budesonide nei bambini allattati al seno le cui madri sono trattate con dosi terapeutiche di questo medicinale. Non è noto se glicopirronio o formoterolo siano escreti nel latte materno. Sono state segnalate evidenze del trasferimento di glicopirronio e formoterolo nel latte materno in ratti.

La somministrazione di questo medicinale a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità

Gli studi nei ratti hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità solo a livelli di dose più alti della massima esposizione umana a formoterolo (vedere paragrafo 5.3). Singolarmente, budesonide e glicopirronio non hanno causato alcun effetto avverso sulla fertilità nei ratti. È improbabile che questo medicinale somministrato alla dose raccomandata influisca sulla fertilità negli esseri umani.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Riltrava Aerosphere non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i capogiri sono un effetto indesiderato non comune che deve essere tenuto in considerazione quando si guida o si usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza è caratterizzato dagli effetti di classe di corticosteroidi, anticolinergici e β_2 -adrenergici associati ai singoli componenti dell'associazione. Le reazioni avverse più comunemente segnalate nei pazienti trattati con questo medicinale sono state polmonite (4,6%), cefalea (2,7%) e infezione delle vie urinarie (2,7%).

Tabella delle reazioni avverse

La lista tabellare delle reazioni avverse si basa sull'esperienza con questo medicinale nelle sperimentazioni cliniche e sull'esperienza con i singoli componenti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse elencate secondo la classificazione per frequenza e per sistemi e organi (SOC)

Classificazione per sistemi e organi	Termine preferito	Frequenza
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Candidiasi orale Polmonite	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Ipersensibilità	Non comune
	Angioedema	Non nota
<i>Patologie endocrine</i>	Segni o sintomi di effetti sistemici da glucocorticosteroidi, ad es. ipofunzione della ghiandola surrenale	Molto raro
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Iperglicemia	Comune
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Ansia Insonnia	Comune
	Depressione Agitazione Irrequietezza Nervosismo	Non comune

	Comportamento anormale	Molto raro
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Comune
	Capogiro Tremore	Non comune
<i>Patologie dell'occhio</i>	Visione offuscata (vedere paragrafo 4.4) Cataratta Glaucoma	Non nota
<i>Patologie cardiache</i>	Palpitazioni	Comune
	Angina pectoris Tachicardia Aritmie cardiache (fibrillazione atriale, tachicardie sopraventricolari ed extrasistoli)	Non comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Disfonia Tosse	Comune
	Irritazione della gola Broncospasmo	Non comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea	Comune
	Bocca secca	Non comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Lividi	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Spasmi muscolari	Comune
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Ritenzione urinaria	Non comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Dolore toracico	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Polmonite

KRONOS era uno studio della durata di 24 settimane su un totale di 1.896 pazienti con BPCO da moderata a molto severa (FEV₁ medio post-broncodilatatore allo screening 50% del predetto, deviazione standard [DS] 14%), il 26% dei quali aveva accusato una riacutizzazione della BPCO nell'anno precedente l'ingresso nello studio. L'incidenza di eventi di polmonite confermata segnalati fino a 24 settimane è stata pari a 1,9% (12 pazienti) per Riltrava Aerosphere (n=639), 1,6% (10 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammi (n=625), 1,9% (6 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammi (n=314) e 1,3% (4 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 microgrammi (n=318) in aperto. In KRONOS non vi sono stati casi di polmonite fatale con Riltrava Aerosphere.

ETHOS era uno studio di 52 settimane su un totale di 8.529 pazienti (nella safety population) con BPCO da moderata a molto severa e un'anamnesi di riacutizzazioni moderate o severe nei 12 mesi precedenti (FEV₁ medio post-broncodilatatore allo screening 43% del predetto, DS 10%). L'incidenza di polmonite confermata è stata 4,2% (90 pazienti) per Riltrava Aerosphere (n=2144), 3,5% (75 pazienti) per formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7,2/80 microgrammi (n=2124), 2,3% (48 soggetti) per FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammi (n=2125) e del 4,5% (96 soggetti) per FOR/BUD MDI 5/160 microgrammi (n=2136).

In ETHOS, sono stati registrati cinque casi fatali di polmonite durante la fase di trattamento dello studio (due con FOR/GLY/BUD MDI 5/7,2/80, tre con FOR/GLY MDI e nessuno con Riltrava Aerosphere).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio può portare a intensi segni e sintomi anticolinergici e/o β_2 -adrenergici; i più frequenti tra questi includono visione offuscata, bocca secca, nausea, spasmo muscolare, tremore, cefalea, palpitazioni e ipertensione sistolica. Se utilizzato cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare effetti sistemici da glucocorticosteroidi.

Non vi è alcun trattamento specifico per un sovradosaggio con questo medicinale. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con terapie di supporto con appropriato monitoraggio, come necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per malattie ostruttive delle vie aeree, adrenergici in associazione ad anticolinergici comprese le triple associazioni con corticosteroidi, codice ATC: R03AL11

Meccanismo d'azione

Riltrava Aerosphere contiene budesonide, un glucocorticosteroide, e due broncodilatatori: glicopirronio, un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione (anticolinergico) e formoterolo, un agonista dei recettori β_2 -adrenergici a lunga durata d'azione.

Budesonide è un glucocorticosteroide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria nelle vie aeree rapida (entro qualche ora) e dose-dipendente.

Glicopirronio è un antagonista del recettore muscarinico a lunga durata d'azione, spesso indicato come anticolinergico. I target principali dei farmaci anticolinergici sono i recettori muscarinici situati nel tratto respiratorio. Nelle vie aeree mostra effetti farmacologici attraverso l'inibizione del recettore M3 sul muscolo liscio che genera broncodilatazione. L'antagonismo è di tipo competitivo e reversibile. La prevenzione degli effetti broncocostrittivi indotti da metacolina e acetilcolina è dose-dipendente e dura più di 12 ore.

Formoterolo è un agonista selettivo dei recettori β_2 -adrenergici che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale nei pazienti con ostruzioni reversibili delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose-dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti dall'inalazione. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Riltrava Aerosphere sono state valutate in pazienti con BPCO da moderata a molto severa in due studi clinici randomizzati, a gruppi paralleli: ETHOS e KRONOS. Entrambi gli studi erano multicentrici, in doppio cieco. I pazienti erano sintomatici con un punteggio nel "COPD Assessment Test" (CAT) ≥ 10 durante il trattamento con due o più terapie di mantenimento giornaliere per almeno 6 settimane prima dello screening.

ETHOS era una sperimentazione di 52 settimane (N=8.588 randomizzati; il 60% di sesso maschile, età media 65 anni) che ha messo a confronto due inalazioni due volte al giorno di Riltrava Aerosphere, formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio (FOR/GLY) MDI 5/7,2 microgrammi e formoterolo fumarato diidrato/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 microgrammi. I pazienti avevano BPCO da moderata a molto severa (FEV₁ post-broncodilatatore da $\geq 25\%$ a $< 65\%$ del predetto) e dovevano avere un'anamnesi di una o più riacutizzazioni moderate o severe di BPCO nell'anno prima dello screening. La percentuale di pazienti con BPCO moderata, severa e molto severa era rispettivamente del 29%, 61% e 11%. La media al basale di FEV₁ in tutti i gruppi era 1,021-1,066 ml, e durante lo screening il valore percentuale medio predetto di FEV₁ post-broncodilatatore era 43% e il punteggio CAT medio era 19,6. L'endpoint primario dello studio ETHOS era il tasso di riacutizzazioni di BPCO moderate o severe durante il trattamento per Riltrava Aerosphere rispetto a FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI.

KRONOS era una sperimentazione di 24 settimane (N=1.902 randomizzati; il 71% di sesso maschile, età media 65 anni) che ha messo a confronto due inalazioni due volte al giorno di Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7,2 microgrammi, FOR/BUD MDI 5/160 microgrammi e il confronto attivo in aperto formoterolo fumarato diidrato/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 microgrammi. I pazienti avevano BPCO da moderata a molto severa (FEV₁ post-broncodilatatore da $\geq 25\%$ a $< 80\%$ del predetto). La percentuale di pazienti con BPCO moderata, severa e molto severa era rispettivamente del 49%, 43% e 8%. La media al basale di FEV₁ in tutti i gruppi era 1,050-1,193 ml, e durante lo screening il valore percentuale medio predetto di FEV₁ post-broncodilatatore era 50%, oltre il 26% dei pazienti riferiva un'anamnesi di una o più riacutizzazioni moderate o severe di BPCO nell'ultimo anno e il punteggio CAT medio era 18,3. Vi è stata un'estensione di 28 settimane, raggiungendo un massimo di 52 settimane di trattamento, in un sottogruppo di soggetti. Gli endpoint primari dello studio KRONOS erano l'area FEV₁ durante il trattamento sotto la curva da 0-4 ore (FEV₁ AUC₀₋₄) per 24 settimane per Riltrava Aerosphere rispetto a FOR/BUD MDI e la variazione durante il trattamento rispetto al basale del FEV₁ minimo pre-dose mattutino nell'arco di 24 settimane per Riltrava Aerosphere rispetto a FOR/GLY MDI.

Al momento dell'ingresso nello studio, i farmaci per la BPCO più comuni riportati negli studi ETHOS e KRONOS sono stati ICS+LABA+LAMA (rispettivamente 39% e 27%) ICS+LABA (rispettivamente 31% e 38%) e LAMA+LABA (rispettivamente 14% e 20%).

Effetto sulle riacutizzazioni

Riacutizzazioni moderate o severe

Nello studio ETHOS di 52 settimane, Riltrava Aerosphere ha ridotto significativamente il tasso annuo di riacutizzazioni moderate/severe durante il trattamento del 24% (IC al 95%: 17, 31; $p < 0,0001$) rispetto a FOR/GLY MDI (tasso; 1,08 versus 1,42 eventi per paziente/anno) e del 13% (IC al 95%: 5, 21; $p=0,0027$) rispetto a FOR/BUD MDI (tasso; 1,08 versus 1,24 eventi per paziente/anno).

I benefici osservati sul tasso annuo di riacutizzazioni di BPCO moderate/severe nell'arco di 24 settimane in KRONOS erano generalmente coerenti con quelle osservate in ETHOS. I miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI erano statisticamente significativi; tuttavia i miglioramenti rispetto a FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH non ha raggiunto la significatività statistica.

Riacutizzazioni severe (risultanti in ricovero ospedaliero o decesso)

In ETHOS, Riltrava Aerosphere ha numericamente ridotto il tasso annuo di riacutizzazioni severe durante il trattamento del 16% (IC al 95%: -3, 31; $p=0,0944$) rispetto a FOR/GLY MDI (tasso; 0,13 rispetto a 0,15 eventi per paziente/anno) e ha ridotto significativamente il tasso annuo di riacutizzazioni severe durante il trattamento del 20% (IC al 95%: 3, 34; $p=0,0221$) rispetto a FOR/BUD MDI (tasso; 0,13 versus 0,16 eventi per paziente/anno).

In entrambi gli studi i benefici sulle riacutizzazioni sono stati osservati in pazienti con BPCO moderata, severa e molto severa.

Effetti sulla funzionalità polmonare

In ETHOS e KRONOS Riltrava Aerosphere ha migliorato la funzionalità polmonare durante il trattamento (FEV₁) rispetto a FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI (vedere la Tabella 2 per ETHOS e la Tabella 3 per KRONOS). In entrambi gli studi vi è stato un effetto mantenuto per il periodo di trattamento di 24 settimane, e per le 52 settimane in ETHOS.

Tabella 2. Analisi della funzionalità polmonare – ETHOS (sottostudio spirometrico)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	FOR/GL Y MDI (N=779)	FOR/BUD MDI (N=755)	Differenza fra i trattamenti IC al 95%	
				Riltrava Aerosphere versus FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere versus FOR/BUD MDI
FEV ₁ a valle (ml) nell'arco di 24 settimane, Variazione media LS rispetto al basale (ES)	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 di FEV ₁ nell'arco di 24 settimane; Variazione media LS rispetto al basale (ES)	294 (6,3)	245 (6,3)	194 (6,3)	49 ml (31, 66) p<0,0001 [#]	99 ml (82, 117) p<0,0001

p-value non aggiustato per molteplicità nel piano di analisi gerarchica

LS = minimi quadrati, ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, N = numero della popolazione Intent-to-Treat

Tabella 3. Analisi della funzionalità polmonare – KRONOS

	Riltra v a Aero- sphere (N=639)	FOR/G LY MDI (N=625)	FOR/B UD MDI (N=314)	FOR/B UD TBH (N=318)	Differenza fra i trattamenti IC al 95%		
					Riltrava Aerosphere versus FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere versus FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere versus FOR/BUD TBH
FEV ₁ a valle (ml) nell'arco di 24 settimane, Variazione media LS rispetto al basale (ES)	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 di FEV ₁ nell'arco di 24 settimane; Variazione media LS rispetto al basale (ES)	305 (8,4)	288 (8,5)	201 (11,7)	214 (11,5)	16 ml (-6, 38) p=0,1448 [#]	104 ml (77, 131) p<0,0001	91 ml (64, 117) p<0,0001

p-value non aggiustato per molteplicità nel piano di analisi gerarchica

LS = minimi quadrati, ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, N = numero della popolazione Intent-to-Treat

Alleviamento dei sintomi

In ETHOS, i punteggi medi di dispnea di base erano compresi tra 5,8 e 5,9 nei gruppi di trattamento. Riltrava Aerosphere ha migliorato significativamente la dispnea (misurata utilizzando il punteggio focale TDI [Indice di dispnea di transizione], nel corso di 24 settimane) rispetto a FOR/GLY MDI (0,40 unità; IC al 95%: 0,24, 0,55; $p < 0,0001$) e a FOR/BUD MDI (0,31 unità; IC al 95%: 0,15, 0,46; $p < 0,0001$). I miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

In KRONOS, i punteggi medi di dispnea di base variavano da 6,3 a 6,5 tra i gruppi di trattamento. Riltrava Aerosphere ha migliorato significativamente la dispnea nell'arco di 24 settimane rispetto a FOR/BUD TBH (0,46 unità; IC al 95%: 0,16, 0,77; $p = 0,0031$). I miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI e FOR/BUD MDI non hanno raggiunto la significatività statistica.

Qualità della vita correlata alla salute

In ETHOS, Riltrava Aerosphere ha migliorato significativamente lo stato di salute specifico per la malattia (come valutato tramite il punteggio complessivo del St. George Respiratory Questionnaire [SGRQ]) nell'arco di 24 settimane rispetto a FOR/GLY MDI (miglioramento -1,62; IC al 95%: -2,27, -0,97; $p < 0,0001$) e a FOR/BUD MDI (miglioramento -1,38, IC al 95%: -2,02, -0,73; $p < 0,0001$). I miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane. In KRONOS, i miglioramenti rispetto a FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH non hanno raggiunto la significatività statistica.

Uso di farmaci di soccorso

In ETHOS, Riltrava Aerosphere ha significativamente ridotto l'uso durante il trattamento dei farmaci di soccorso nel corso di 24 settimane rispetto a FOR/GLY MDI (differenza di trattamento -0,51 spruzzi/giorno; IC al 95%: -0,68, -0,34; $p < 0,0001$) e FOR/BUD MDI (differenza di trattamento -0,37 spruzzi/giorno; IC al 95%: -0,54, -0,20; $p < 0,0001$). Le riduzioni si sono mantenute nell'arco di 52 settimane. In KRONOS, le differenze rispetto a FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI e FOR/BUD TBH non erano statisticamente significative.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Riltrava Aerosphere in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito all'inalazione dell'associazione di formoterolo, glicopirronio e budesonide, la farmacocinetica di ciascun componente è stata simile a quella osservata quando ciascun principio attivo è stato somministrato separatamente.

Effetto di un distanziatore

L'uso di questo medicinale con il distanziatore Aerochamber Plus Flow-Vu in volontari sani aumentava l'esposizione sistemica totale (misurata tramite AUC_{0-t}) a budesonide e glicopirronio rispettivamente del 33% e del 55%, mentre l'esposizione al formoterolo rimaneva invariata. Nei pazienti con una buona tecnica d'inalazione, l'esposizione sistemica non è aumentata con l'uso del distanziatore.

Assorbimento

Budesonide

In seguito a somministrazione per via inalatoria di questo medicinale in soggetti con BPCO, la C_{max} di budesonide si è verificata entro 20-40 minuti. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 1 giorno di somministrazione ripetuta di questo medicinale e il grado di esposizione è di circa 1,3 volte superiore rispetto a dopo la prima dose.

Glicopirronio

In seguito a somministrazione per via inalatoria di questo medicinale in soggetti con BPCO, la C_{max} di glicopirronio si è verificata entro 6 minuti. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 3 giorni di somministrazione ripetuta di questo medicinale e il grado di esposizione è di circa 1,8 volte superiore rispetto a dopo la prima dose.

Formoterolo

In seguito a somministrazione per via inalatoria di questo medicinale in soggetti con BPCO, la C_{max} di formoterolo si è verificata entro 40-60 minuti. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 2 giorni di somministrazione ripetuta di questo medicinale e il grado di esposizione è di circa 1,4 volte superiore rispetto a dopo la prima dose.

Distribuzione

Budesonide

La stima del volume di distribuzione apparente allo stato stazionario di budesonide è di 1200 l, tramite analisi farmacocinetica di popolazione. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 90% per budesonide.

Glicopirronio

La stima del volume di distribuzione apparente allo stato stazionario di glicopirronio è di 5500 l, tramite analisi farmacocinetica di popolazione. Nel range di concentrazione di 2-500 nmol/l, il legame alle proteine plasmatiche di formoterolo variava dal 43% al 54%.

Formoterolo

La stima del volume di distribuzione apparente allo stato stazionario di formoterolo è di 2400 l, tramite analisi farmacocinetica di popolazione. Nel range di concentrazione di 10-500 nmol/l, il legame alle proteine plasmatiche di formoterolo variava dal 46% al 58%.

Biotrasformazione

Budesonide

Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidica al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidica dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16 α -idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide.

Glicopirronio

Sulla base della letteratura, e di uno studio *in vitro* sugli epatociti umani, il metabolismo riveste un ruolo minore nell'eliminazione complessiva di glicopirronio. CYP2D6 risultava essere l'enzima predominante coinvolto nel metabolismo di glicopirronio.

Formoterolo

Il metabolismo primario di formoterolo è tramite glucuronidazione diretta e O-demetilazione seguite da coniugazione a metaboliti inattivi. Le vie metaboliche secondarie includono deformilazione e coniugazione con solfato. CYP2C e CYP2D6 sono stati identificati i responsabili principalmente della O-demetilazione.

Eliminazione

Budesonide

Budesonide viene eliminato per via metabolica principalmente catalizzato dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono escreti nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificato. L'emivita di eliminazione terminale effettiva di budesonide ottenuta attraverso analisi farmacocinetica di popolazione era di 5 ore.

Glicopirronio

Dopo la somministrazione EV di una dose di 0,2 mg di glicopirronio radiomarcato, l'85% della dose era recuperato nelle urine 48 ore dopo la dose e della radioattività è stata riscontrata anche nella bile. L'emivita di eliminazione terminale effettiva di glicopirronio ottenuta attraverso analisi farmacocinetica di popolazione era di 15 ore.

Formoterolo

L'escrezione di formoterolo è stata studiata in sei soggetti sani dopo somministrazione simultanea di formoterolo radiomarcato per via orale ed EV. In tale studio, il 62% della radioattività correlata al farmaco è stata escretata nelle urine, mentre il 24% era eliminato nelle feci. L'emivita di eliminazione terminale effettiva di formoterolo ottenuta attraverso analisi farmacocinetica di popolazione è stata di 10 ore.

Popolazioni speciali

Età, sesso, razza/etnia e peso

Non sono necessari aggiustamenti di dose sulla base dell'effetto di età, sesso o peso corporeo sui parametri farmacocinetici di budesonide, glicopirronio e formoterolo. Non vi sono state importanti differenze nell'esposizione sistemica totale (AUC) per tutti i composti tra soggetti sani giapponesi, cinesi e occidentali. Per altre etnie o razze non sono disponibili sufficienti dati di farmacocinetica.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica con questo medicinale in pazienti con compromissione epatica. Tuttavia, poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da compromissione epatica severa. Glicopirronio è principalmente eliminato dalla circolazione sistemica mediante escrezione renale, pertanto non si prevede che la compromissione epatica incida sull'esposizione sistemica.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di budesonide, glicopirronio e formoterolo.

L'effetto della compromissione renale sull'esposizione a budesonide, glicopirronio e formoterolo per un massimo di 24 settimane è stato valutato in un'analisi farmacocinetica di popolazione. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) variava da 31-192 ml/min, a rappresentare un range di compromissione renale da moderata ad assente. La simulazione dell'esposizione sistemica (AUC₀₋₁₂) in soggetti con BPCO con moderata compromissione renale (eGFR di 45 ml/min) indica un aumento di circa il 68% per glicopirronio rispetto ai soggetti con BPCO con normale funzionalità renale (eGFR >90 ml/min). È stato rilevato che la funzionalità renale non influenza l'esposizione a budesonide o formoterolo. I soggetti affetti da BPCO con basso peso corporeo e funzione renale compromessa in grado da moderato a severo potrebbero avere un'esposizione sistemica a glicopirronio approssimativamente raddoppiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Non sono stati condotti studi con l'associazione di budesonide, glicopirronio e formoterolo relativamente a genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

Negli studi di riproduzione negli animali, i glucocorticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia tali risultati sperimentali nell'animale non sono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.6). Budesonide non ha dimostrato nessun potenziale cancerogeno nei topi. Nei ratti è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori epatocellulari, considerati un effetto di classe da esposizione a lungo termine ai corticosteroidi nei ratti.

Gli studi di riproduzione negli animali con formoterolo hanno dimostrato una lieve riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate aumentata mortalità postnatale precoce e riduzione del peso alla nascita a una esposizione sistemica molto più elevata, rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico. Un leggero aumento dell'incidenza di leiomiomi uterini è stata osservata in ratti e topi trattati con formoterolo; questo effetto è considerato un effetto di classe nei roditori dopo l'esposizione a lungo termine a dosi elevate di agonisti degli adrenorecettori β_2 .

Gli studi sulla riproduzione effettuati sugli animali con glicopirronio hanno mostrato una riduzione del peso fetale nel ratto e nel coniglio, e bassi livelli di aumento del peso corporeo della prole del ratto prima dello svezzamento a esposizioni sistemiche significativamente maggiori rispetto a quelle raggiunte durante l'uso clinico. Nessuna evidenza di cancerogenicità è stata osservata in ratti e topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Norflurano
1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina
Cloruro di calcio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Da utilizzare entro 3 mesi dall'apertura della sacchetta

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30° C.

Non esporre a temperature superiori a 50° C. Non perforare il contenitore pressurizzato. Conservare in luogo asciutto.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Riltrava Aerosphere è un inalatore pressurizzato a dose controllata, che comprende un contenitore rivestito in alluminio, un erogatore in plastica gialla e boccaglio bianco con cappuccio antipolvere in

plastica grigia, e un indicatore di dose. Ogni inalatore è avvolto singolarmente in una sacchetta di alluminio laminato contenente una bustina di essiccante e confezionato in una scatola.

Confezione da 1 contenitore da 120 erogazioni.

Confezioni multiple da 360 erogazioni (3 confezioni da 120).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Il contenitore pressurizzato non deve essere spezzato, bucato o bruciato, anche se apparentemente vuoto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1604/001 120 erogazioni
EU/1/21/1604/002 360 erogazioni (3 confezioni da 120)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 Gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA: INALATORE SINGOLO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio /budesonide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni singola erogazione contiene 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, 9 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalente a 7,2 microgrammi di glicopirronio e 160 microgrammi di budesonide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Norflurano, 1,2 distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e calcio cloruro.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione pressurizzata per inalazione.

120 erogazioni (1 inalatore)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso inalatorio
Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Da utilizzare entro 3 mesi dall'apertura della sacchetta

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30° C.
Non esporre a temperature superiori a 50° C.
Non perforare il contenitore pressurizzato.
Conservare in un luogo asciutto.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1604/001 120 erogazioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA, CONFEZIONE MULTIPLA CON BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni singola erogazione contiene 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, 9 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalente a 7,2 microgrammi di glicopirronio e 160 microgrammi di budesonide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Norflurano, 1,2 distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e calcio cloruro.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione pressurizzata per inalazione.

Confezione multipla: 360 erogazioni (3 confezioni da 120)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso inalatorio

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Da utilizzare entro 3 mesi dall'apertura della sacchetta

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non esporre a temperature superiori a 50 °C.
Non perforare il contenitore pressurizzato.
Conservare in luogo asciutto.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1604/002 360 erogazioni (3 confezioni da 120)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA, CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni singola erogazione contiene 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, 9 microgrammi di glicopirronio bromuro equivalente a 7,2 microgrammi di glicopirronio e 160 microgrammi dibudesonide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Norflurano, 1,2 distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e calcio cloruro.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione pressurizzata per inalazione.

120 erogazioni(1 inalatore). Componente di una confezione multipla. Non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso inalatorio

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Da utilizzare entro 3 mesi dall'apertura della sacchetta

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Non esporre a temperature superiori a 50 °C.
Non perforare il contenitore pressurizzato.
Conservare in luogo asciutto.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1604/002 360 erogazioni (3 confezioni da 120)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

riltrava aerosphere

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SACCHETTA IN ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 microgrammi sospensione pressurizzata per inalazione formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca

3. DATA DI SCADENZA

EXP

Da utilizzare entro 3 mesi dall'apertura della sacchetta

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Per uso inalatorio
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Agitare bene prima dell'uso.
Non ingerire l'essiccante.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELL'INALATORE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg inalazione pressurizzata
formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide
Per uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 erogazioni

6. ALTRO

AstraZeneca

Aperto il:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA CONTENITORE PRESSURIZZATO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Riltrava Aerosphere 5/7,2/160 mcg inalazione pressurizzata
formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide
Per uso inalatorio

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 erogazioni

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Riltrava Aerosphere 5 microgrammi/7,2 microgrammi/160 microgrammi, sospensione pressurizzata per inalazione formoterolo fumarato diidrato/glicopirronio/budesonide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Riltrava Aerosphere e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Riltrava Aerosphere
3. Come usare Riltrava Aerosphere
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Riltrava Aerosphere
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Riltrava Aerosphere e a cosa serve

Riltrava Aerosphere contiene tre principi attivi chiamati: formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio e budesonide.

- Formoterolo fumarato diidrato e glicopirronio appartengono a un gruppo di medicinali chiamati "broncodilatatori". Agiscono in diversi modi per prevenire la contrazione dei muscoli intorno alle vie aeree, rendendo più facile l'ingresso e l'uscita dell'aria dentro e fuori dai polmoni.
- Budesonide appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "corticosteroidi". Questi agiscono riducendo l'infiammazione nei polmoni.

Riltrava Aerosphere è un inalatore utilizzato per gli adulti affetti da una malattia polmonare chiamata "broncopneumopatia cronica ostruttiva" (o "BPCO"), una malattia a lungo termine delle vie aeree polmonari.

Riltrava Aerosphere è usato per facilitare la respirazione e migliorare i sintomi della BPCO quali respiro affannoso, respiro sibilante e tosse. Riltrava Aerosphere può anche prevenire esacerbazioni (riacutizzazioni) della BPCO.

Riltrava Aerosphere rilascia i principi attivi nei polmoni durante l'inspirazione. L'utilizzo di questo farmaco regolarmente due volte al giorno la aiuterà a ridurre gli effetti della BPCO sulla vita quotidiana.

2. Cosa deve sapere prima di usare Riltrava Aerosphere

Non usi Riltrava Aerosphere

- se è allergico a formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio, budesonide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Riltrava Aerosphere è usato come trattamento di mantenimento a lungo termine per la BPCO. **Non usarlo per trattare un attacco di respiro corto o sibilante.**

Difficoltà respiratorie improvvise

Se avverte senso di oppressione al torace, tosse, sensazione di mancanza di respiro o respiro sibilante subito dopo aver usato Riltrava Aerosphere, **smetta immediatamente l'uso e informi subito il medico** (vedere "Effetti indesiderati gravi" all'inizio del paragrafo 4 per maggiori informazioni).

Se la sensazione di respiro corto, costrizione toracica, respiro sibilante o tosse peggiora durante l'uso di Riltrava Aerosphere, continui a usare Riltrava Aerosphere ma contatti il medico appena possibile, in quanto potrebbe essere necessario un trattamento aggiuntivo.

Si rivolga al medico prima di usare Riltrava Aerosphere se:

- ha problemi di cuore o di pressione sanguigna elevata
- ha il diabete
- ha un'infezione ai polmoni
- ha problemi alla tiroide
- ha bassi livelli di potassio nel sangue
- ha problemi alla prostata o qualsiasi problema a urinare
- ha un problema agli occhi chiamato "glaucoma ad angolo chiuso"
- ha problemi al fegato o ai reni

Parli con il medico se pensa di rientrare in una qualsiasi di queste condizioni.

Bambini e adolescenti

Riltrava Aerosphere non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti. Non somministri questo farmaco a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Riltrava Aerosphere

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questi includono i medicinali da banco e quelli a base di erbe. Riltrava Aerosphere può infatti influenzare il modo in cui agiscono alcuni farmaci. Inoltre alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui Riltrava Aerosphere agisce, o aumentare la probabilità che subisca effetti indesiderati.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali chiamati beta-bloccanti (come atenololo o propranololo), che possono essere utilizzati per la pressione alta o problemi cardiaci, o per il trattamento del glaucoma (come timololo)
- medicinali utilizzati per trattare le infezioni fungine, come ad esempio ketoconazolo o itraconazolo
- medicinali utilizzati per trattare infezioni da HIV, come ritonavir o cobicistat
- medicinali che riducono la quantità di potassio nel sangue quali:
 - corticosteroidi assunti per bocca (come prednisolone),
 - farmaci diuretici che aumentano la produzione di urina (come furosemide o idroclorotiazide) che possono essere utilizzati per il trattamento della pressione alta,
 - alcuni medicinali usati per trattare problemi di respirazione (come teofillina) chiamati "metilxantine",
- qualsiasi medicinale che agisca allo stesso modo di Riltrava Aerosphere, come tiotropio, ipratropio, aclidinio, umeclidinio o salmeterolo, arformoterolo, vilanterolo, olodaterolo o indacaterolo. Non utilizzi Riltrava Aerosphere se utilizza già questi medicinali
- medicinali utilizzati per trattare problemi del ritmo cardiaco, come amiodarone
- medicinali che possono modificare l'attività elettrica del cuore (chiamata "l'intervallo QT"), ad esempio farmaci per:
 - depressione (come inibitori delle monoamminossidasi o antidepressivi triciclici),
 - infezioni batteriche (come eritromicina, claritromicina o telitromicina),
 - reazioni allergiche (antistaminici).

Se rientra in uno dei casi sopra citati, o in caso di dubbio, consulti il medico o il farmacista prima di usare Riltrava Aerosphere.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non utilizzi Riltrava Aerosphere se è in gravidanza a meno che non glielo abbia indicato il medico.

Non utilizzi questo medicinale se sta allattando al seno a meno che non glielo abbia indicato il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale possa influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, il capogiro è un effetto indesiderato non comune di cui tenere conto durante la guida o l'uso di macchinari.

3. Come usare Riltrava Aerosphere

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale assumere

La dose raccomandata è di due spruzzi due volte al giorno: due spruzzi al mattino e due spruzzi alla sera.

È importante usare Riltrava Aerosphere ogni giorno, anche se non ha sintomi di BPCO in corso.

Attenzione: sciacqui sempre la bocca con acqua dopo aver usato Riltrava Aerosphere. Ciò serve a rimuovere eventuale medicinale rimasto in bocca. Sputare l'acqua di risciacquo, non ingerirla.

Come usarlo

Riltrava Aerosphere è per uso inalatorio.

La preghiamo di leggere attentamente le "Istruzioni per l'uso" alla fine di questo foglio illustrativo. Se non è sicuro di come usare Riltrava Aerosphere, si rivolga al medico o al farmacista.

Utilizzo di Riltrava Aerosphere con un distanziatore

Potrebbe risultarle difficile inspirare e premere l'inalatore contemporaneamente. In questo caso, si rivolga al medico o al farmacista. Potrebbe esserle di aiuto utilizzare un "distanziatore" con l'inalatore.

Se usa più Riltrava Aerosphere di quanto deve

Se ha usato più Riltrava Aerosphere del dovuto, consulti immediatamente un medico o un farmacista. Potrebbe aver bisogno di cure mediche. Potrebbe notare che il cuore batte più velocemente del solito, avvertire tremori, problemi alla vista, bocca secca, mal di testa o sensazione di malessere (nausea).

Se dimentica di usare Riltrava Aerosphere

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda il medicinale appena se ne ricorda.

Tuttavia, se è quasi l'ora della dose successiva, salti la dose dimenticata. Non prenda più di due spruzzi due volte al giorno nello stesso giorno.

Se interrompe il trattamento con Riltrava Aerosphere

Questo medicinale è per uso a lungo termine. Utilizzi questo medicinale per tutto il tempo indicatole dal medico. Sarà efficace solo fintanto che lo utilizza.

Non interrompa il trattamento a meno che non sia il medico a indicarglielo, anche se si sente meglio, perché i sintomi potrebbero peggiorare. Se intende interrompere il trattamento, consulti prima il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati gravi

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Difficoltà respiratorie improvvise:

- se manifesta difficoltà a respirare subito dopo l'uso di Riltrava Aerosphere, come oppressione toracica, tosse, respiro sibilante o sensazione di respiro corto, **smetta di usare questo medicinale e informi immediatamente il medico.**

Reazioni allergiche:

- gonfiore del viso, in particolare intorno alla bocca (gonfiore di lingua o gola che può rendere difficile deglutire)
- eruzione cutanea o orticaria con difficoltà respiratoria
- improvvisa sensazione di svenimento

Questi sintomi potrebbero essere segni di una reazione allergica che può diventare grave. Interrompa l'uso di questo medicinale e chiami immediatamente il medico se nota effetti indesiderati gravi di cui sopra.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- candida (un'infezione fungina) nella bocca. Sciacquare la bocca con acqua immediatamente dopo aver usato Riltrava Aerosphere può aiutare a prevenire questa condizione
- sensazione di ansia
- difficoltà a dormire
- malessere (nausea)
- mal di testa
- tosse o raucedine
- crampi muscolari
- percezione del battito cardiaco (palpitazioni)
- livelli elevati di zucchero nel sangue (come mostrato nei test)
- minzione dolorosa e frequente (può essere segno di un'infezione delle vie urinarie)
- polmonite (infezione dei polmoni).

Informi il medico se ha uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'utilizzo di Riltrava Aerosphere, poiché potrebbero essere sintomi di un'infezione polmonare:

- febbre o brividi
- aumento della produzione di muco, cambiamento nel colore del muco,

- aumento della tosse o difficoltà respiratorie.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- tremore o sensazione di vertigini
- bocca secca o lieve irritazione alla gola
- lividi sulla pelle
- sensazione di irrequietezza, nervosismo o agitazione
- depressione
- battito cardiaco accelerato o battito cardiaco irregolare
- dolore toracico o costrizione toracica (angina pectoris)

Molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000)

- cambiamenti del comportamento
- un effetto sulla ghiandola surrenalica

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili):

- visione offuscata
- offuscamento del cristallino degli occhi (segni di cataratta)
- aumento della pressione nell'occhio (glaucoma)
- gonfiore del viso, in particolare intorno alla bocca (gonfiore di lingua o gola che può rendere difficile deglutire)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Riltrava Aerosphere

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Riltrava Aerosphere dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sulla sacchetta e sul contenitore pressurizzato dopo “Scad”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Dopo l'apertura della sacchetta, l'inalatore deve essere utilizzato entro 3 mesi.

Tenga l'inalatore all'interno della sacchetta sigillata; rimuova l'inalatore dalla sacchetta sigillata solo immediatamente prima del primo uso. Il giorno in cui la sacchetta viene aperta, scriva la data sull'etichetta dell'inalatore nello spazio fornito.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare in luogo asciutto.

Per ottenere i migliori risultati, l'inalatore deve essere a temperatura ambiente prima dell'uso.

Non rompa, buchi o bruci il contenitore pressurizzato, anche se apparentemente vuoto. Non usare o conservare vicino a fonti di calore o fiamme libere.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Riltrava Aerosphere

I principi attivi sono formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio e budesonide.

Ogni singola inalazione fornisce una dose somministrata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) di 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato, 9 microgrammi di glicopirronio bromuro, equivalenti a 7,2 microgrammi di glicopirronio e 160 microgrammi di budesonide.

Gli altri ingredienti sono norflurano, 1,2 distearoil-sn-glicero-3-fosfolina e cloruro di calcio.

Descrizione dell'aspetto di Riltrava Aerosphere e contenuto della confezione

Riltrava Aerosphere è una sospensione pressurizzata per inalazione.

Riltrava Aerosphere si presenta come un contenitore con un indicatore di dose, fornito di un corpo erogatore in plastica gialla e boccaglio bianco. Il boccaglio è coperto con un cappuccio protettivo grigio rimovibile.

Riltrava Aerosphere è fornito in una sacchetta di alluminio che contiene una bustina disidratante (essiccante), ed è confezionato in una scatola di cartone.

Ogni inalatore contiene 120 spruzzi. Vi sono inoltre confezioni multiple contenenti 3 contenitori pressurizzati con 120 spruzzi ciascuno.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Leggere prima di usare l'inalatore

ISTRUZIONI PER L'USO

RILTRAVA AEROSPHERE

(formoterolo fumarato diidrato, glicopirronio e budesonide)

Inalazione pressurizzata, sospensione

Solo per uso inalatorio orale

Si prega di leggere attentamente queste istruzioni.

Riltrava Aerosphere (chiamato "inalatore" in questo foglio illustrativo) potrebbe essere diverso dagli inalatori che ha usato in precedenza.

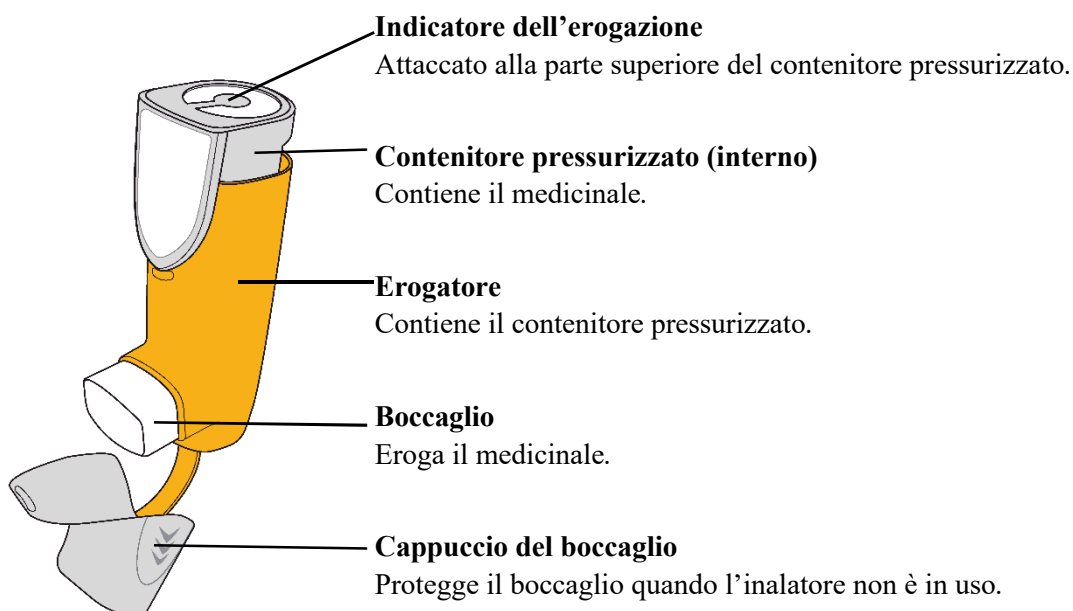
Informazioni importanti

- **Solo per uso inalatorio orale**
- **Preparare l'inalatore per il primo utilizzo caricandolo**
- **Sciacquare settimanalmente l'erogatore giallo**
- **Prendere 2 erogazioni di medicinale al mattino e due erogazioni di medicinale alla sera**

Conservazione dell'inalatore

- Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare in un luogo asciutto
- **Non conservare in un ambiente umido, come un bagno**
- Tenere l'inalatore e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

Componenti dell'inalatore



Lettura dell'indicatore dell'erogazione

① L'indicatore dell'erogazione farà il conto alla rovescia di 1 ogni volta che effettuerà un'erogazione del medicinale.

Puntatore

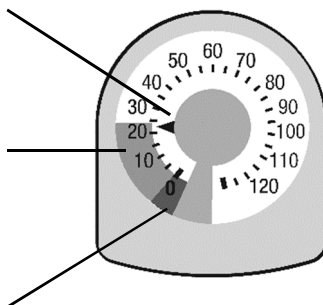
Indica il numero di erogazioni rimanenti

Zona gialla

Ordinare un nuovo inalatore quando il puntatore si trova nella zona gialla

Zona rossa

Getti via l'inalatore quando il puntatore è a 0 nella zona rossa



① Non provi ad assumere un'erogazione quando il puntatore è a 0 perché non riceverà una dose completa.

Ordinare un nuovo inalatore

- Ordinare un nuovo inalatore quando il puntatore dell'indicatore dell'erogazione si trova nella zona gialla.

Gettare via l'inalatore

Gettare via l'inalatore seguendo le linee guida locali quando:

- l'indicatore dell'erogazione mostra 0
- 3 mesi dopo che l'inalatore è stato rimosso dalla sacchetta in alluminio

Non riutilizzare o utilizzare l'erogatore con contenitori di medicinali di altri inalatori.

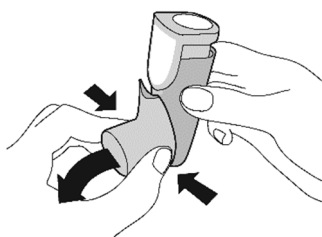
Non forare o gettare il contenitore nel fuoco o in un inceneritore.

PRIMA DEL PRIMO UTILIZZO – Caricare l'inalatore 4 volte prima del primo utilizzo

- Prima di utilizzare l'inalatore per la prima volta, caricarlo in modo da ottenere la giusta quantità di medicinale quando lo usa.

Caricamento 1

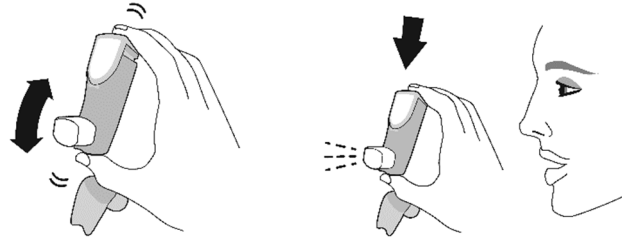
Rimuovere il cappuccio dal boccaglio.



Caricamento 2

Agitare bene l'inalatore ed effettuare **un'erogazione di prova** nell'aria tenendolo rivolto lontano da lei. Ripetere per un totale di **4 erogazioni di prova**, agitando prima di ogni erogazione di prova.

4 volte in totale
Agitare ed effettuare le
erogazioni di prova



① Erogazioni extra sono fornite per il caricamento. **Non saltare il caricamento.**

① **Ri-caricare l'inalatore:**

- dopo il risciaquo dell'erogatore
- in caso di caduta
- se non usato per più di 7 giorni

Per ricaricare, effettuare **2 erogazioni di prova**, agitolandolo prima di ogni erogazione di prova.

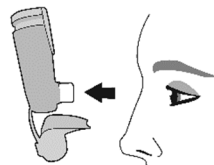
2 volte in totale
Agitare ed effettuare
le erogazioni di prova

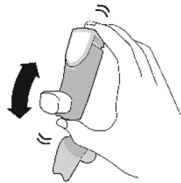

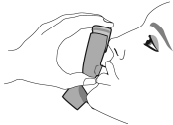
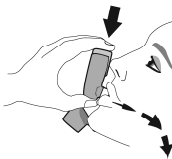

USO GIORNALIERO, mattina e sera – Inalazione del medicinale



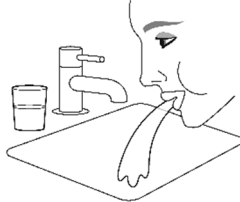
- **Dose giornaliera: 2 erogazioni al mattino e 2 erogazioni alla sera.**
- Sciacquare la bocca con acqua dopo le 2 erogazioni per prevenire infezione fungina.

Step 1

Rimuovere il cappuccio dal boccaglio. **Controllare la presenza di oggetti estranei nel boccaglio e rimuoverli prima dell'uso.**

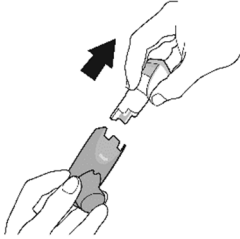
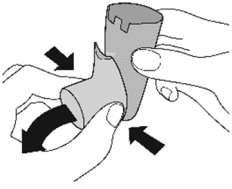


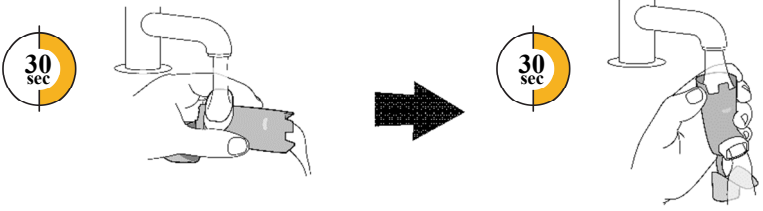

Step 2				
<p>Agitare bene l'inalatore prima di ogni erogazione.</p> 	<p>Respirare completamente.</p> 	<p>Posizionare il boccaglio nella bocca e chiudere le labbra intorno al boccaglio. Inclina la testa all'indietro, tenendo la lingua sotto il boccaglio.</p> 	<p>Iniziare a respirare profondamente e lentamente mentre si assume una erogazione. Continuare a respirare fino a quando non si può più.</p> 	<p>Trattenere il respiro il più a lungo possibile, fino a 10 secondi.</p> 


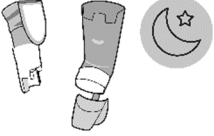
Step 3	Step 4	Step 5
<p>Ripetere lo Step 2 per una seconda erogazione</p> 	<p>Rimettere di nuovo il cappuccio al boccaglio.</p> 	<p>Sciacquare la bocca con acqua. Sputare l'acqua. Non ingerire.</p> 

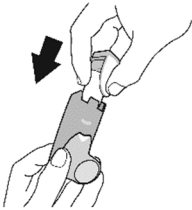
RISCIACQUO SETTIMANALE – Sciacquare l'erogatore una volta alla settimana

- Sciacquare l'erogatore giallo settimanalmente in modo che il medicinale non si accumuli e blocchi lo spray attraverso il boccaglio.
- Non lasciare che il contenitore si bagni.
- Ri-caricare dopo il risciacquo.

Risciacquo 1	Risciacquo 2
<p>Rimuovere il contenitore e metterlo da parte. Non lasciare che il contenitore si bagni.</p> 	<p>Rimuovere il cappuccio del boccaglio.</p> 

Risciacquo 3	Risciacquo 4
<p>Far scorrere acqua calda attraverso il boccaglio per 30 secondi e poi attraverso la parte superiore dell'erogatore per 30 secondi. Sciogliere per 60 secondi in totale.</p> 	<p>Scuotere via quanta più acqua possibile.</p>  <p>Non asciugare con un asciugamano o un fazzoletto.</p>

Risciacquo 5	Risciacquo 6
<p>Guardare nell'erogatore e nel boccaglio per verificare l'accumulo di medicinale. Se c'è qualche accumulo, ripetere gli step di risciacquo da 3 a 5.</p> 	<p>Asciugare all'aria, preferibilmente durante la notte. Non rimettere il contenitore nell'erogatore se è ancora bagnato.</p> 

Risciacquo 7	Risciacquo 8
<p>Quando è asciutto, riposizionare prima il cappuccio del bocaglio e quindi spingere delicatamente il contenitore nell'erogatore.</p> 	<p>Ricaricare l'inalatore effettuando 2 erogazioni di prova, agitando prima di ogni erogazione di prova.</p> <p>2 volte in totale Agitare ed effettuare le erogazioni di prova</p>