

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 63 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 50 microgramas de glicopirrónio.

Cada dose libertada (a dose libertada do bocal do inalador) contém 55 microgramas de brometo de glicopirrónio equivalente a 44 microgramas de glicopirrónio.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 23,6 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula (pó para inalação)

Cápsulas laranja, transparentes contendo um pó branco, com o código do produto “GPL50” impresso em preto acima e o logótipo da companhia () impresso em preto sob uma barra preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tovanor Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção, para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Tovanor Breezhaler.

Recomenda-se que Tovanor Breezhaler seja administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, a próxima dose deve ser tomada logo que possível. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia.

Populações especiais

População idosa

Tovanor Breezhaler pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos) (ver secção 4.8).

Compromisso renal

Tovanor Breezhaler pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal a necessitarem de diálise, Tovanor Breezhaler apenas deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial uma vez que a exposição sistémica ao glicopirrónio pode estar aumentada nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos em doentes com compromisso hepático. Glicopirrónio é predominantemente eliminado por excreção renal e, assim, não se espera um aumento acentuado da exposição em doentes com compromisso hepático. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Tovanor Breezhaler na população pediátrica (menos de 18 anos) na indicação DPOC.

Modo de administração

Apenas para utilização por via inalatória.

As cápsulas apenas devem ser administradas usando o inalador Tovanor Breezhaler (ver secção 6.6).

As cápsulas apenas devem ser retiradas do blister imediatamente antes da sua utilização.

As cápsulas não devem ser engolidas.

Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar.

Para instruções acerca da utilização do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não se destina a utilização aguda

Tovanor Breezhaler é um tratamento de manutenção de longa duração, em dose única diária, e não é indicado para o tratamento inicial de episódios agudos de broncospasmo, i.e. como terapêutica de recurso.

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade imediatas após administração de Tovanor Breezhaler. Se ocorrerem sinais sugestivos de reações alérgicas, em particular, angioedema (incluindo dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios e face), urticária ou eritema cutâneo, o tratamento deve ser imediatamente descontinuado e instituída terapêutica alternativa.

Broncospasmo paradoxal

Nos estudos clínicos com Tovanor Breezhaler não foi observado broncospasmo paradoxal. No entanto, foi observado broncospasmo paradoxal com outras terapêuticas de inalação, o que pode por em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e ser instituída terapêutica alternativa.

Efeito anticolinérgico

Tovanor Breezhaler deve ser usado com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito ou com retenção urinária.

Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de glaucoma de ângulo estreito e devem ser informados para parar de utilizar Tovanor Breezhaler e contactarem imediatamente o seu médico caso desenvolvam alguns desses sinais ou sintomas.

Doentes com compromisso renal grave

Foi observado um aumento médio moderado na exposição sistémica total (AUC_{last}) de até 1,4 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado e até 2,2 vezes em indivíduos com compromisso renal grave e doença renal terminal. Em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²), incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise, Tovanor Breezhaler apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 5.2). Estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para potenciais reações adversas.

Doentes com história de doença cardiovascular

Doentes com doença cardíaca isquémica instável, falência ventricular esquerda, história de enfarte do miocárdio, arritmia (excluindo fibrilhação auricular estável crónica), história de síndrome de prolongamento do intervalo QT ou cujo QTc (método Fridericia) foi prolongado (>450 ms para homens ou >470 ms para mulheres) foram excluídos dos ensaios clínicos, e deste modo a experiência neste grupo de doentes é limitada. Tovanor Breezhaler deve ser usado com precaução nestes grupos de doentes.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de Tovanor Breezhaler com outros medicamentos contendo anticolinérgicos não foi estudada e como tal não é recomendada.

Embora não tenham sido realizados estudos formais de interações medicamentosas, Tovanor Breezhaler foi utilizado concomitantemente com outros medicamentos, frequentemente utilizados no tratamento da DPOC, sem evidência clínica de interações medicamentosas. Estes incluem broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas e esteroides inalados.

Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, a cimetidina, um inibidor do transporte de catiões orgânicos que se pensa contribuir para a excreção renal do glicopirrónio, aumentou a exposição total (AUC) ao glicopirrónio em 22% e diminuiu a depuração renal em 23%. Com base na magnitude destas alterações, não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrónio é co-administrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catiões orgânicos.

A administração concomitante de glicopirrónio e indacaterol inalado, um agonista beta₂-adrenérgico, em condições de estado estacionário de ambas as substâncias ativas não afetou a farmacocinética de qualquer um dos medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Tovanor Breezhaler em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Glicopirrónio apenas deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado para o doente justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o brometo de glicopirrónio é excretado no leite humano. No entanto, o brometo de glicopirrónio (incluindo os seus metabolitos) foi excretado no leite de ratos fêmeas lactantes (ver secção 5.3). A utilização de glicopirrónio por mulheres a amamentar apenas deve ser considerada se o benefício esperado para a mulher for superior a qualquer possível risco para o lactente (ver secção 5.3).

Fertilidade

Os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de glicopirrónio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa anticolinérgica mais frequente foi xerostomia (2,4%). A maioria das notificações de xerostomia foram suspeitas de estarem relacionadas com o medicamento e foram ligeiras, com nenhum caso grave.

O perfil de segurança é também caracterizado por outros sintomas relacionados com efeitos anticolinérgicos, incluindo sinais de retenção urinária, que foram pouco frequentes. Foram também observados efeitos gastrointestinais incluindo gastroenterite e dispepsia. As reações adversas relacionadas com tolerabilidade local incluíram irritação da garganta, nasofaringite, rinite e sinusite.

Resumo tabelado das reações adversas

As reações adversas notificadas durante os primeiros seis meses resultantes de dois estudos principais de Fase III com duração de 6 e de 12 meses estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (Tabela 1). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Reações adversas notificadas

Reações adversas	Categoria de frequência
Infeções e infestações	
Nasofaringite ¹⁾	Frequentes
Rinite	Pouco frequentes
Cistite	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	
Hipersensibilidade	Pouco frequentes
Angioedema ²⁾	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hiperglicemia	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	
Insónia	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleias ³⁾	Frequentes
Hipoaestesia	Pouco frequentes
Cardiopatias	
Fibrilhação atrial	Pouco frequentes
Palpitações	Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Sinusite	Pouco frequentes
Tosse produtiva	Pouco frequentes
Irritação da garganta	Pouco frequentes
Epistaxis	Pouco frequentes
Disfonia ²⁾	Pouco frequentes
Broncospasmo paradoxal ²⁾	Desconhecido
Doenças gastrointestinais	
Xerostomia	Frequentes
Gastroenterite	Frequentes
Náuseas ²⁾	Pouco frequentes
Vómitos ^{1) 2)}	Pouco frequentes
Dispepsia	Pouco frequentes
Cáries dentárias	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Erupção cutânea	Pouco frequentes
Prurido ²⁾	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Dor musculoesquelética ^{1) 2)}	Frequentes
Dor nas extremidades	Pouco frequentes
Dor torácica musculoesquelética	Pouco frequentes

Doenças renais e urinárias	
Infeção do trato urinário ³⁾	Frequentes
Disúria	Pouco frequentes
Retenção urinária	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Fadiga	Pouco frequentes
Astenia	Pouco frequentes

1) Mais frequente para glicopirrónio do que com placebo apenas na base de dados de 12 meses

2) Foram recebidas notificações em associação com a utilização de Tovanor Breezhaler durante a experiência pós-comercialização. Estas foram notificadas voluntariamente, a partir de uma população de dimensão incerta pelo que não é sempre possível estimar de forma fiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao fármaco. Assim, a frequência foi calculada a partir da experiência de ensaios clínicos.

3) Mais frequentemente observado para glicopirrónio do que com placebo apenas em idosos com idade >75 anos

Descrição das reações adversas selecionadas

Na base de dados combinada de 6 meses, a frequência de xerostomia foi de 2,2% versus 1,1%, de insónia 1,0% versus 0,8% e de gastroenterite 1,4% versus 0,9% para Tovanor Breezhaler e placebo, respetivamente.

Foi notificada xerostomia principalmente durante as primeiras 4 semanas de tratamento com uma duração mediana de quatro semanas na maioria dos doentes. No entanto, em 40% dos casos, os sintomas continuaram durante a totalidade do período de 6 meses. Não foram notificados novos casos de xerostomia nos meses 7-12.

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

Doses elevadas de glicopirrónio podem conduzir a sinais e sintomas anticolinérgicos para os quais o tratamento sintomático pode ser indicado.

É improvável ocorrer intoxicação aguda pela ingestão oral inadvertida de cápsulas de Tovanor Breezhaler devido à baixa biodisponibilidade oral (cerca de 5%).

Os picos plasmáticos e a exposição sistémica total após administração intravenosa de 150 microgramas de brometo de glicopirrónio (equivalente a 120 microgramas de glicopirrónio) em voluntários saudáveis foram, respetivamente, cerca de 50 vezes e 6 vezes superiores ao pico e à exposição total em estado estacionário atingidos com a dose recomendada (44 microgramas, uma vez por dia) de Tovanor Breezhaler e foram bem tolerados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos para doenças respiratórias obstrutivas, anticolinérgicos, código ATC: R03BB06

Mecanismo de ação

O glicopirrônio é um antagonista de longa duração dos recetores muscarínicos (anticolinérgico), administrado por via inalatória, uma vez por dia, para o tratamento broncodilatador de manutenção da DPOC. Os nervos parassimpáticos são a principal via neural broncoconstritora das vias aéreas e o tónus colinérgico é o componente reversível chave da obstrução do fluxo respiratório na DPOC. Glicopirrônio atua bloqueando a ação broncoconstritora da acetilcolina nas células do músculo liso das vias aéreas, dilatando, deste modo, as vias aéreas.

O brometo de glicopirrônio é um antagonista dos recetores muscarínicos de elevada afinidade. Foi demonstrada uma seletividade de mais de 4 vezes superior para os recetores M3 humanos relativamente aos recetores M2 humanos usando estudos de ligação com radioligandos. Tem um rápido início de ação conforme evidenciado pelos parâmetros observados de associação/dissociação aos recetores e o início de ação após inalação em estudos clínicos.

A longa duração da ação pode ser parcialmente atribuída às concentrações de substância ativa mantidas nos pulmões, conforme refletido pela semivida de eliminação terminal do glicopirrônio após inalação através do inalador Tovanor Breezhaler, em contraste com a semivida após administração intravenosa (ver secção 5.2).

Efeitos farmacodinâmicos

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III incluiu dois estudos de Fase III: um estudo com a duração de 6 meses controlado por placebo e um estudo com a duração de 12 meses com controlo ativo e com placebo (estudo aberto com tiotrópio 18 microgramas uma vez por dia), ambos em doentes com diagnóstico clínico moderado a grave de DPOC.

Efeitos na função pulmonar

Tovanor Breezhaler 44 microgramas, uma vez por dia, proporcionou, de forma consistente, uma melhoria estatisticamente significativa na função pulmonar (volume expiratório forçado em um segundo, FEV₁, capacidade vital forçada, FVC, e capacidade inspiratória, CI) num conjunto de ensaios clínicos. Em estudos de Fase III, os efeitos broncodilatadores foram observados nos 5 minutos após a primeira dose e foram mantidos durante o intervalo de administração de 24 horas desde a primeira dose. Não existiu atenuação do efeito broncodilatador ao longo do tempo nos estudos de 6 e de 12 meses. A magnitude do efeito foi dependente do grau de reversibilidade da limitação do fluxo respiratório inicial (verificado através da administração de um broncodilatador antagonista muscarínico de curta duração). Os doentes com o mais baixo grau de reversibilidade no início (<5%) geralmente apresentam uma resposta broncodilatadora mais baixa do que doentes com um grau mais elevado de reversibilidade no início (≥5%). Às 12 semanas (parâmetro de avaliação final primário), Tovanor Breezhaler aumentou o FEV₁ em aproximadamente 72 ml em doentes com um baixo grau de reversibilidade (<5%) e em aproximadamente 113 ml nos doentes com um elevado grau de reversibilidade inicial (≥5%) quando comparado com placebo (em ambos p<0,05).

No estudo de 6 meses, Tovanor Breezhaler aumentou o FEV₁ após a primeira dose com uma melhoria de 93 ml em 5 minutos e de 144 ml em 15 minutos após a administração, comparativamente com placebo (ambos p<0,001). No estudo de 12 meses, as melhorias foram de 87 ml aos 5 minutos e de 143 ml aos 15 minutos (ambos p<0,001). No estudo de 12 meses, Tovanor Breezhaler produziu melhorias estatisticamente significativas no FEV₁ comparativamente com tiotrópio nas primeiras 4 horas após administração no dia 1 e na semana 26, e valores numericamente superiores de FEV₁ nas primeiras 4 horas após a administração comparativamente a tiotrópio na semana 12 e semana 52.

Os valores de FEV₁ no final do intervalo de administração (24 h após a dose) foram semelhantes entre a primeira dose e os observados após 1 ano de tratamento. Às 12 semanas (objetivo primário), Tovonor Breezhaler aumentou o FEV₁ em 108 ml no estudo de 6 meses e em 97 ml no estudo de 12 meses comparado com placebo (ambos p<0,001). No estudo de 12 meses, a melhoria *versus* placebo para o tiotrópio foi de 83 ml (p<0,001).

Resultados sintomáticos

Tovonor Breezhaler, administrado em doses de 44 microgramas uma vez por dia, reduziu de forma estatisticamente significativa a dispneia, conforme avaliado pelo *Transitional Dyspnoea Index* (TDI). Numa análise combinada dos estudos principais de 6 e de 12 meses, uma percentagem estatisticamente significativa maior de doentes a tomar Tovonor Breezhaler respondeu com uma melhoria de 1 ponto ou superior do índice TDI à semana 26, comparativamente com placebo (58,4% e 46,4% respetivamente; p<0,001). Estes resultados foram semelhantes aos observados em doentes a tomar tiotrópio, 53,4% dos quais responderam com uma melhoria de 1 ponto ou superior (p=0,009 comparado com placebo).

Tovonor Breezhaler, uma vez por dia, também demonstrou um efeito estatisticamente significativo na qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliada usando o *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Uma análise combinada dos estudos principais de 6 e de 12 meses mostrou uma percentagem estatisticamente significativa superior de doentes tratados com Tovonor Breezhaler que responderam com uma melhoria de 4 pontos ou mais no SGRQ, comparado com placebo à semana 26 (57,8% e 47,6% respetivamente, p<0,001). Para doentes a receber tiotrópio, 61,0% responderam com uma melhoria de 4 pontos ou mais no SGRQ (p=0,004 comparado com placebo).

Redução nas exacerbações da DPOC

Os dados de exacerbações de DPOC foram recolhidos dos estudos principais de 6 e 12 meses. Em ambos os estudos, a percentagem de doentes que tiveram uma exacerbação moderada ou grave (definida como requerendo tratamento com corticosteroides orais e/ou antibióticos ou hospitalização) foi reduzida. No estudo de 6 meses, a percentagem de doentes que tiveram uma exacerbação moderada ou grave foi de 17,5% para Tovonor Breezhaler e 24,2% para placebo (*Hazard ratio*: 0,69; p=0,023) e no estudo de 12 meses foi de 32,8% para Tovonor Breezhaler e 40,2% para placebo (*Hazard ratio*: 0,66; p=0,001). Numa análise combinada dos primeiros 6 meses de tratamento nos estudos de 6 e de 12 meses, comparativamente com placebo, Tovonor Breezhaler prolongou de forma estatisticamente significativa o tempo até à primeira exacerbação moderada ou grave e reduziu a taxa de exacerbações de DPOC moderada ou grave (0,53 exacerbações/ano *versus* 0,77 exacerbações/ano, p<0,001). A análise combinada também mostrou que menos doentes tratados com Tovonor Breezhaler do que com placebo tiveram uma exacerbação de DPOC necessitando de hospitalização (1,7% *versus* 4,2%, p=0,003).

Outros efeitos

Tovonor Breezhaler, uma vez por dia, reduziu de forma estatisticamente significativa a utilização de medicação de recurso (salbutamol) em 0,46 *puffs* por dia (p=0,005) durante 26 semanas e em 0,37 *puffs* por dia (p=0,039) durante 52 semanas, comparado com placebo para os estudos de 6 e 12 meses respetivamente.

Num estudo de 3 semanas que avaliou a tolerância ao exercício através de um cicloergómetro em esforço submáximo (80%) (teste de tolerância submáxima ao exercício), Tovonor Breezhaler, administrado de manhã, reduziu a hiperinsuflação dinâmica e melhorou a duração de tempo de manutenção do exercício a partir da primeira dose. No primeiro dia de tratamento, a capacidade inspiratória sob exercício melhorou em 230 ml e o tempo de endurance ao exercício melhorou em 43 segundos (um aumento de 10%) comparado com placebo. Após três semanas de tratamento, a melhoria na capacidade inspiratória com Tovonor Breezhaler foi semelhante ao primeiro dia (200 ml); no entanto, o tempo de endurance ao exercício aumentou em 89 segundos (um aumento de 21%) comparado com placebo. Tovonor Breezhaler mostrou diminuir a dispneia e o desconforto das pernas durante o exercício, medido usando a escala de *Borg*. Tovonor Breezhaler também reduziu a dispneia em repouso, medida usando o *Transitional Dyspnoea Index*.

Efeitos farmacodinâmicos secundários

Não foi observada alteração na frequência cardíaca média ou no intervalo QTc com Tovanor Breezhaler com doses de até 176 microgramas, em doentes com DPOC. Num estudo aprofundado de QT em 73 voluntários saudáveis, uma dose única inalada de 352 microgramas de glicopirrónio (8 vezes a dose terapêutica) não prolongou o intervalo QTc e reduziu ligeiramente a frequência cardíaca (efeito máximo -5,9 bpm; efeito médio durante 24 horas -2,8 bpm) quando comparado com placebo. O efeito na frequência cardíaca e intervalo QTc de 150 microgramas de brometo de glicopirrónio (equivalente a 120 microgramas de glicopirrónio) administrado por via intravenosa foi investigado em voluntários saudáveis jovens. No estado estacionário, foram atingidos picos de exposição (C_{max}) cerca de 50 vezes mais elevados do que após inalação de 44 microgramas de glicopirrónio e não resultaram em taquicardia ou prolongamento QTc. Foi observada uma ligeira redução da frequência cardíaca (diferença média durante 24 h -2 bpm quando comparado com placebo), o que é um efeito conhecido de baixas exposições a compostos anticolinérgicos em indivíduos jovens saudáveis.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tovanor Breezhaler em todos os subgrupos da população pediátrica na DPOC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após inalação oral utilizando o inalador Tovanor Breezhaler, o glicopirrónio foi rapidamente absorvido e atingiu valores plasmáticos pico aos 5 minutos após a dose.

A biodisponibilidade absoluta do glicopirrónio inalado através do inalador Tovanor Breezhaler foi estimada ser de cerca de 45% da dose libertada. Cerca de 90% da exposição sistémica após inalação é devida a absorção pulmonar e 10% é devida a absorção gastrointestinal.

Em doentes com DPOC, o estado estacionário do glicopirrónio foi atingido dentro de uma semana após início do tratamento. Para um regime posológico de 44 microgramas uma vez por dia, o estado estacionário médio de concentrações plasmáticas pico e vale de glicopirrónio foram de 166 picogramas/ml e 8 picogramas/ml, respetivamente. A exposição ao glicopirrónio no estado estacionário (AUC durante o intervalo posológico de 24 horas) foi de cerca de 1,4 a 1,7 vezes superior que após a primeira dose.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição do glicopirrónio no estado estacionário foi de 83 litros e o volume de distribuição na fase terminal foi de 376 litros. O volume de distribuição aparente na fase terminal após inalação foi quase 20 vezes superior, o que reflete a mais lenta eliminação após inalação. *In vitro*, a ligação às proteínas plasmáticas humanas do glicopirrónio foi de 38% a 41% em concentrações de 1 a 10 nanogramas/ml.

Biotransformação

Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram vias metabólicas consistentes para o brometo de glicopirrónio entre animais e humanos. Foram observadas hidroxilação, resultando numa variedade de metabolitos mono e di-hidroxilados, e hidrólise direta, resultando na formação de um derivado do ácido carboxílico (M9). *In vivo*, o M9 é formado a partir da fração da dose engolida do brometo de glicopirrónio inalado. Foram detetados conjugados glucoronídeos e/ou sulfato de glicopirrónio na urina de humanos após inalação repetida, contribuindo para cerca de 3% da dose.

Multiplas isoenzimas CYP contribuem para a biotransformação oxidativa do glicopirrónio. É improvável que a inibição ou indução do metabolismo do glicopirrónio resulte numa alteração relevante da exposição sistémica à substância ativa.

Estudos de inibição *in vitro* demonstraram que o brometo de glicopirrónio não tem capacidade relevante para inibir CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5, os transportadores de efluxo MDR1, MRP2 ou MXR, e os transportadores de captação OCT1 ou OCT2. Estudos de indução enzimática *in vitro* não indicaram uma indução clinicamente relevante pelo brometo de glicopirrónio para as isoenzimas do citocromo P450, ou para UGT1A1 e os transportadores MDR1 e MRP2.

Eliminação

Após administração intravenosa de brometo de glicopirrónio marcado com [³H] em humanos, a excreção urinária média da radioatividade em 48 horas foi cerca de 85% da dose. Outros 5% da dose foram detetados na bÍlis.

A eliminação renal do composto parental contribui para cerca de 60 a 70% da depuração total do glicopirrónio disponível sistemicamente enquanto os processos de depuração não renais contribuem para cerca de 30 a 40%. A depuração biliar contribui para a depuração não renal, mas pensa-se que a maioria da depuração não renal seja devida ao metabolismo.

A depuração renal média do glicopirrónio após inalação situou-se no intervalo entre 17,4 e 24,4 litros/h. A secreção tubular ativa contribui para a eliminação renal do glicopirrónio. Até 23% da dose libertada foi detetada na urina na forma de composto parental.

As concentrações plasmáticas do glicopirrónio diminuíram de forma multifásica. A semivida de eliminação terminal média foi muito mais longa após inalação (33 a 57 horas) do que após administração intravenosa (6,2 horas) e oral (2,8 horas). O padrão de eliminação sugere absorção pulmonar sustentada e/ou transferência do glicopirrónio para a circulação sistémica às e para além das 24 horas após inalação.

Linearidade/não linearidade

Em doentes com DPOC tanto a exposição sistémica como a excreação urinária total de glicopirrónio no estado estacionário farmacocinético aumentaram de forma proporcional à dose no intervalo de doses de 44 a 176 microgramas.

Populações especiais

Uma análise dos dados farmacocinéticos na população de doentes com DPOC identificou o peso corporal e a idade como fatores que contribuem para a variabilidade entre os doentes relativamente à exposição sistémica. Tovanor Breezhaler 44 microgramas, uma vez por dia, pode ser utilizado com segurança em todos os grupos etários e de peso corporal.

O género, tabagismo e FEV₁ inicial não tiveram efeito aparente na exposição sistémica.

Não existiram diferenças acentuadas na exposição sistémica total (AUC) entre indivíduos Japoneses e Caucasianos após inalação de brometo de glicopirrónio. Os dados farmacocinéticos disponíveis para outras etnias ou raças são insuficientes.

Doentes com compromisso hepático

Não foram efetuados estudos clínicos em doentes com compromisso hepático. O glicopirrónio é predominantemente depurado da circulação sistémica por excreção renal. Pensa-se que o compromisso do metabolismo hepático do glicopirrónio não resultará num aumento clinicamente relevante da exposição sistémica.

Doentes com compromisso renal

O compromisso da função renal tem impacto na exposição sistémica ao brometo de glicopirrónio. Foi observado um aumento médio moderado na exposição sistémica total (AUC_{last}) de até 1,4 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro a moderado e de até 2,2 vezes em indivíduos com compromisso renal grave e doença renal terminal. Em doentes com DPOC com compromisso da função renal ligeiro e moderado (taxa de filtração glomerular estimada, $eTFG \geq 30$ ml/min/1,73 m²) Tovanor Breezhaler pode ser utilizado na dose recomendada. Em doentes com compromisso renal grave ($eTFG < 30$ ml/min/1,73 m²), incluindo aqueles com doença renal terminal a necessitar de diálise, Tovanor Breezhaler apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial (ver secção 4.4).

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, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Os efeitos atribuíveis às propriedades antagonistas dos recetores muscarínicos do brometo de glicopirrónio incluíram aumentos ligeiros a moderados da frequência cardíaca em cães, opacidade das lentes em ratos e alterações reversíveis associadas com secreções glandulares reduzidas em ratos e cães. Em ratos foi observada irritação ligeira ou alterações adaptativas no trato respiratório. Todos estes resultados ocorreram em exposições suficientemente excessivas em relação às antecipadas em humanos.

Glicopirrónio não foi teratogénico em ratos ou coelhos após administração por inalação. A fertilidade e o desenvolvimento pré e pós-natal em ratos não foram afetados. O brometo de glicopirrónio e os seus metabolitos não atravessaram significativamente a barreira placentária de ratinhos, coelhas e cadelas prenhas. O brometo de glicopirrónio (incluindo os seus metabolitos) foi excretado no leite de ratos fêmeas a amamentar e atingiu concentrações 10 vezes superior no leite do que no sangue da progenitora.

Os estudos de genotoxicidade não revelaram qualquer potencial mutagénico ou clastogénico para o brometo de glicopirrónio. Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos transgénicos usando administração oral e em ratos usando administração por inalação, não revelaram incidência de carcinogenicidade a exposições sistémicas (AUC) de aproximadamente 53 vezes superiores em ratinhos e 75 vezes superior em ratos, do que a dose máxima recomendada para humanos de 44 microgramas uma vez por dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister original para proteger da humidade. As cápsulas apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tovanor Breezhaler é um dispositivo de inalação de dose única. O corpo do inalador e a tampa são feitos de acrilonitrilo butadieno estireno; os botões são feitos de metil metacrilato acrilonitrilo butadieno estireno. As agulhas e espigões são feitos de aço inoxidável. Cada tira blister contém 6 ou 10 cápsulas.

Blister destacável de dose única PA/Alu/PVC – Alu

Embalagens contendo 6x1, 10x1, 12x1 ou 30x1 cápsulas e um inalador.

Embalagens múltiplas contendo 90 cápsulas (3 embalagens de 30x1) e 3 inaladores.

Embalagens múltiplas contendo 96 cápsulas (4 embalagens de 24x1) e 4 inaladores.

Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (15 embalagens de 10x1) e 15 inaladores.

Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (25 embalagens de 6x1) e 25 inaladores.

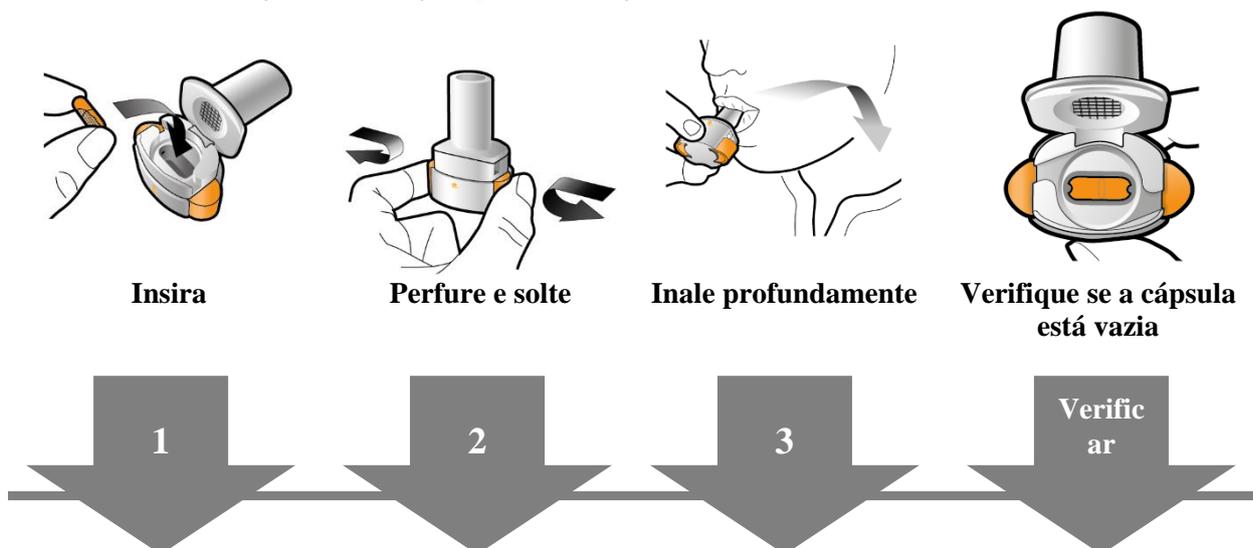
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve ser usado o inalador fornecido com cada prescrição. Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas.

Instruções para manuseamento e utilização

Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar o Tovanor Breezhaler.





Passo 1a:
Retire a tampa



Passo 1b:
Abra o inalador



Passo 1c:
Remova a cápsula
Separe um dos blisters da tira.
Retire a película protetora do blister e retire a cápsula.
Não pressione a cápsula através da película de alumínio.
Não engula a cápsula.



Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente.
Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo.
Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada. Perfure a cápsula apenas uma vez.



Passo 2b:
Solte os botões laterais



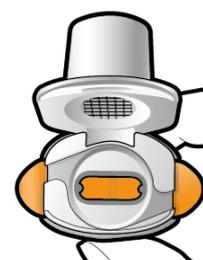
Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura.
Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal.
Não pressione os botões laterais.
Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.
Durante a inalação vai ouvir um zumbido.
Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.



Passo 3c:
Sustenha a respiração
Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.



Verifique se a cápsula está vazia
Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

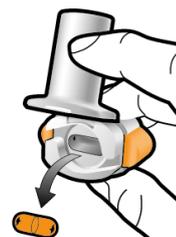
Se ainda existir pó na cápsula:

- Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.



Pó remanescente

Vazia



Retire a cápsula vazia
Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.
Feche o inalador e reponha a tampa.



Passo 1d:

Insira a cápsula

Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.



Passo 1e:

Feche o inalador

Informação Importante

- As cápsulas Tovanor Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não pressione a cápsula através da película de alumínio para a retirar do blister.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Tovanor Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Tovanor Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bucal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Tovanor Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Tovanor Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Tovanor Breezhaler para serem usadas com o inalador



Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez um barulho quando inalei?

A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?

Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação – isso importa?

Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia, você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua – isso importa?

Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador

Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/12/790/001-008

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

Data da primeira autorização: 28 de setembro de 2012

Data da última renovação: 26 de julho de 2017

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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 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.

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

- **Plano de gestão do 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 EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas glicopirrónio (sob a forma de brometo de glicopirrónio)

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

Cada cápsula contém 50 microgramas de glicopirrónio. A quantidade de glicopirrónio administrada é de 44 microgramas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose e estearato de magnésio.
Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsula

6 x 1 cápsulas + 1 inalador
10 x 1 cápsulas + 1 inalador
12 x 1 cápsulas + 1 inalador
30 x 1 cápsulas + 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.
Não engolir as cápsulas.
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

O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade. Não retire do blister até imediatamente antes da utilização.

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**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/12/790/001	6 cápsulas + 1 inalador
EU/1/12/790/007	10 cápsulas + 1 inalador
EU/1/12/790/002	12 cápsulas + 1 inalador
EU/1/12/790/003	30 cápsulas + 1 inalador

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

tovanor breezhaler

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

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas glicopirrónio (sob a forma de brometo de glicopirrónio)

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

Cada cápsula contém 50 microgramas de glicopirrónio. A quantidade de glicopirrónio administrada é de 44 microgramas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose e estearato de magnésio.
Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsula

Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30 x 1) cápsulas + 3 inaladores.

Embalagem múltipla: 96 (4 embalagens de 24 x 1) cápsulas + 4 inaladores.

Embalagem múltipla: 150 (15 embalagens de 10 x 1) cápsulas + 15 inaladores.

Embalagem múltipla: 150 (25 embalagens de 6 x 1) cápsulas + 25 inaladores.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Não engolir as cápsulas.

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

O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade. Não retire do blister até imediatamente antes da utilização.

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**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/12/790/004	Embalagem múltipla contendo 3 embalagens (30 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/12/790/005	Embalagem múltipla contendo 4 embalagens (24 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/12/790/008	Embalagem múltipla contendo 15 embalagens (10 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/12/790/006	Embalagem múltipla contendo 25 embalagens (6 cápsulas + 1 inalador)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tovanor breezhaler

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

EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas glicopirrónio (sob a forma de brometo de glicopirrónio)

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

Cada cápsula contém 50 microgramas de glicopirrónio. A quantidade de glicopirrónio administrada é de 44 microgramas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: lactose e estearato de magnésio.
Para mais informações ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para inalação, cápsula

30 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

24 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

10 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

6 x 1 cápsulas + 1 inalador. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização com o inalador contido na embalagem.

Não engolir as cápsulas.

Consulte 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

O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade. Não retire do blister até imediatamente antes da utilização.

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**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

EU/1/12/790/004	Embalagem múltipla contendo 3 embalagens (30 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/12/790/005	Embalagem múltipla contendo 4 embalagens (24 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/12/790/008	Embalagem múltipla contendo 15 embalagens (10 cápsulas + 1 inalador)
EU/1/12/790/006	Embalagem múltipla contendo 25 embalagens (6 cápsulas + 1 inalador)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tovanor breezhaler

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

INTERIOR DA TAMPA DA CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM UNITÁRIA E DA EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MÚLTIPLA

1. OUTROS

- | | |
|-------------|-----------------------------------|
| 1 | Insira |
| 2 | Perfure e solte |
| 3 | Inale profundamente |
| Verificação | Verifique se a cápsula está vazia |

Ler o folheto informativo antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tovanor Breezhaler 44 µg pó para inalação
glicopirrônio

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Apenas para inalação

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, cápsulas glicopirrónio (sob a forma de brometo de glicopirrónio)

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, farmacêutico ou enfermeiro.
- 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Tovanor Breezhaler e para que é utilizado

O que é Tovanor Breezhaler

Este medicamento contém uma substância ativa chamada brometo de glicopirrónio. Este pertence a um grupo de medicamentos chamados broncodilatadores.

Para que é utilizado Tovanor Breezhaler

Este medicamento é utilizado para tornar a respiração mais fácil para doentes adultos com dificuldades respiratórias devido a uma doença pulmonar chamada doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

Na DPOC, os músculos envolventes das vias aéreas contraem. Isto dificulta a respiração. Este medicamento bloqueia a contração destes músculos nos pulmões, facilitando a entrada e saída de ar dos pulmões.

Se utilizar este medicamento uma vez por dia, este irá ajudar a reduzir os efeitos da DPOC no seu dia a dia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tovanor Breezhaler

Não utilize Tovanor Breezhaler

- se tem alergia ao brometo de glicopirrónio ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Tovanor Breezhaler, se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- se tem problemas renais.
- se tem um problema dos olhos denominado glaucoma de ângulo estreito.
- se tem dificuldades em urinar.

Durante o tratamento com Tovanor Breezhaler, pare de tomar o medicamento e informe o seu médico imediatamente:

- se sentir aperto no peito, tosse, pieira ou falta de ar imediatamente após utilizar Tovanor Breezhaler (sinais de broncospasmo).
- se sentir dificuldade em respirar ou engolir, inchaço da língua, lábios ou face, erupção cutânea, prurido e pieira (sinais de reação alérgica).
- se sentir dor ou desconforto ocular, visão temporariamente turva, halos visuais ou imagens coloridas em associação com olhos vermelhos. Estes podem ser sinais de uma crise aguda de glaucoma de ângulo estreito.

Tovanor Breezhaler é usado como tratamento de manutenção para a sua DPOC. Não utilize este medicamento para tratar um ataque súbito de falta de ar ou pieira.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser dado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tovanor Breezhaler

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos semelhantes a Tovanor Breezhaler usados para a sua doença pulmonar, tais como ipratrópio, oxitrópio ou tiotrópio (chamados anticolinérgicos).

Não foram notificados efeitos indesejáveis específicos quando Tovanor Breezhaler foi utilizado com outros medicamentos usados para tratar a DPOC tais como inaladores de alívio (por ex. salbutamol), metilxantinas (por ex. teofilina) e/ou esteroides orais e inalados (por ex. prednisolona).

Gravidez, amamentação e fertilidade

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

Não existem dados sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas e não se sabe se a substância ativa deste medicamento passa para o leite materno humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que este medicamento vá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Tovanor Breezhaler contém lactose

Este medicamento contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Tovanor Breezhaler

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

Que quantidade de Tovanor Breezhaler utilizar

A dose habitual é a inalação do conteúdo de uma cápsula por dia.

Precisará apenas de inalar o medicamento uma vez por dia porque o efeito deste medicamento dura 24 horas.

Não utilize uma quantidade superior à que o seu médico lhe recomendar.

Pessoas idosas

Pode utilizar este medicamento se tiver 75 anos de idade ou mais, na mesma dose que para os outros adultos.

Quando utilizar Tovanor Breezhaler

Utilize este medicamento à mesma hora em cada dia. Isto irá ajudá-lo a lembrar-se de tomar o medicamento.

Pode inalar este medicamento em qualquer altura, antes ou após alimentos ou bebidas.

Como inalar Tovanor Breezhaler

- Nesta embalagem encontrará um inalador e cápsulas (em blisters) que contêm o medicamento na forma de pó para inalação. Utilize apenas as cápsulas com o inalador fornecido na embalagem (inalador Tovanor Breezhaler). As cápsulas devem manter-se no blister até que necessite de as utilizar.
- Não pressione a cápsula através da película de alumínio.
- Quando iniciar uma nova embalagem, utilize o novo inalador Tovanor Breezhaler fornecido na embalagem.
- Elimine o inalador de cada embalagem após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.
- Não engula as cápsulas.
- Por favor leia as instruções no final deste folheto para mais informações sobre como utilizar o inalador.

Se utilizar mais Tovanor Breezhaler do que deveria

Se tiver inalado demasiado deste medicamento ou se outra pessoa utilizar acidentalmente as suas cápsulas, informe o seu médico imediatamente ou dirija-se à urgência hospitalar mais próxima. Mostre a embalagem de Tovanor Breezhaler. Podem ser necessários cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de utilizar Tovanor Breezhaler

Se se esquecer de inalar uma dose, tome uma dose logo que possível. No entanto, não tome duas doses no mesmo dia. Depois, tome a próxima dose como habitualmente.

Durante quanto tempo deve continuar o seu tratamento com Tovanor Breezhaler

- Continue a utilizar este medicamento durante o tempo que o seu médico lhe disser.
- A DPOC é uma doença de longa duração e deve utilizar este medicamento diariamente e não apenas quando tem problemas respiratórios ou outros sintomas de DPOC.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo continuar o seu tratamento com este medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves mas são pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Batimento cardíaco irregular
- Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia: sintomas típicos incluem sede excessiva ou fome e urinar com frequência)
- Erupção cutânea, pieira, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (possíveis sinais de reação alérgica)
- Inchaço, principalmente da língua, lábios, face ou garganta (possíveis sinais de angioedema)

Se tiver algum destes efeitos indesejáveis, informe o seu médico imediatamente.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves, mas a frequência destes efeitos é desconhecida
(a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Dificuldade em respirar com pieira ou tosse (sinais de broncospasmo paradoxal)

Alguns efeitos indesejáveis são frequentes

(podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Boca seca
- Dificuldade em dormir
- Nariz entupido ou com corrimento, espirros, dor de garganta
- Diarreia ou dor de estômago
- Dor musculoesquelética

Alguns efeitos indesejáveis são pouco frequentes

(podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Dor e dificuldade em urinar
- Micção frequente e dolorosa
- Palpitações
- Erupção na pele
- Dormência
- Tosse com expectoração
- Cáries dentárias
- Sensação de pressão ou dor nas bochechas e testa
- Hemorragia nasal
- Dor nos braços ou pernas
- Dor nos músculos, ossos ou articulações do tórax
- Mal-estar do estômago após as refeições
- Irritação da garganta
- Cansaço
- Fraqueza
- Comichão
- Alteração da voz (rouquidão)
- Náuseas
- Vômitos

Alguns doentes idosos com mais de 75 anos de idade tiveram dor de cabeça (frequentes) e infecção do trato urinário (frequentes).

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 Tovanor Breezhaler

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar as cápsulas no blister de origem para proteger da humidade. Não retirar do blister até imediatamente antes da utilização.

O inalador de cada embalagem deve ser eliminado após todas as cápsulas daquela embalagem terem sido utilizadas.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostra sinais de ter sido manipulada.

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 Tovanor Breezhaler

- A substância ativa é o brometo de glicopirrónio. Cada cápsula contém 63 microgramas de brometo de glicopirrónio (equivalente a 50 microgramas de glicopirrónio). A dose libertada (a dose que sai do bocal do inalador) é equivalente a 44 microgramas de glicopirrónio.
- Os outros componentes do pó para inalação são lactose monohidratada e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Tovanor Breezhaler e conteúdo da embalagem

Tovanor Breezhaler 44 microgramas pó para inalação, as cápsulas são transparentes e cor de laranja e contêm um pó branco. Têm o código do produto “GPL50” impresso a preto acima de uma barra preta e o logótipo da companhia (ℓ^b) impresso a preto abaixo.

Cada embalagem contém um dispositivo denominado inalador, juntamente com cápsulas em blisters. Cada blister contém 6 ou 10 cápsulas.

Estão disponíveis as seguintes embalagens:

Embalagens contendo 6x1, 10x1, 12x1 ou 30x1 cápsulas e um inalador.

Embalagens múltiplas contendo 90 cápsulas (3 embalagens de 30 x 1) e 3 inaladores.

Embalagens múltiplas contendo 96 cápsulas (4 embalagens de 24 x 1) e 4 inaladores.

Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (15 embalagens de 10 x 1) e 15 inaladores.

Embalagens múltiplas contendo 150 cápsulas (25 embalagens de 6 x 1) e 25 inaladores.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Fabricante

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 28 11 712
ή
INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64 805-6

España

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos,
S.A.
Tel: +351 21 499 7400

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Alfasigma S.p.A.
Tel: +39 06 91 39 4666

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Instruções para utilização do inalador Tovanor Breezhaler

Por favor ler na íntegra as **Instruções para utilização** antes de utilizar o Tovanor Breezhaler.



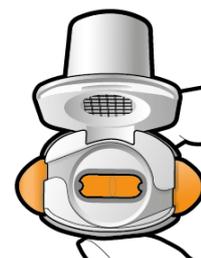
Insira



Perfure e solte



Inale profundamente



Verifique se a cápsula está vazia

1

2

3

Verificar



Passo 1a:
Retire a tampa



Passo 1b:
Abra o inalador



Passo 2a:
Perfure a cápsula uma vez
Segure o inalador verticalmente. Perfure a cápsula pressionando firmemente ambos os botões laterais ao mesmo tempo. Deve ouvir um barulho quando a cápsula for perfurada. Perfure a cápsula apenas uma vez.



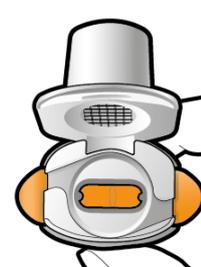
Passo 2b:
Solte os botões laterais



Passo 3a:
Expire totalmente
Não sopre para o inalador.



Passo 3b:
Inale profundamente o medicamento
Segure o inalador conforme a figura. Coloque o aplicador bucal na boca e feche os lábios firmemente à volta do aplicador bucal. Não pressione os botões laterais.



Verifique se a cápsula está vazia

Abra o inalador para verificar se ainda existe algum pó na cápsula.

Se ainda existir pó na cápsula:

- Feche o inalador.
- Repita os passos 3a a 3c.



Pó remanescente



Vazia



Passo 1c:

Remova a cápsula

Separe um dos blisters da tira.

Retire a película protetora do blister e retire a cápsula.

Não pressione a cápsula através da película de alumínio.

Não engula a cápsula.

Inspire rapidamente e o mais profundamente que conseguir.

Durante a inalação vai ouvir um zumbido.

Poderá sentir o sabor do medicamento enquanto inspira.



Retire a cápsula vazia

Coloque a cápsula vazia no seu lixo doméstico.

Feche o inalador e reponha a tampa.



Passo 3c:

Sustenha a respiração

Sustenha a respiração durante pelo menos 5 segundos.



Passo 1d:

Insira a cápsula

Nunca coloque a cápsula diretamente no aplicador bucal.



Passo 1e:

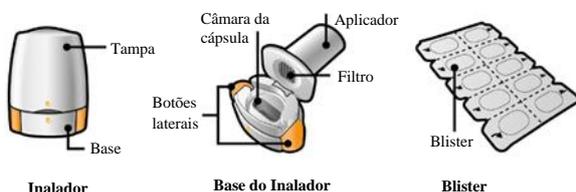
Feche o inalador

Informação Importante

- As cápsulas Tovanor Breezhaler devem ser sempre conservadas no blister e apenas devem ser retiradas imediatamente antes da utilização.
- Não pressione a cápsula através da película de alumínio para a retirar do blister.
- Não engula a cápsula.
- Não utilize Tovanor Breezhaler cápsulas com qualquer outro inalador.
- Não utilize Tovanor Breezhaler inalador para tomar qualquer outro medicamento em cápsula.
- Nunca coloque a cápsula na sua boca ou no aplicador bucal do inalador.
- Não pressione os botões laterais mais do que uma vez.
- Não sopre para o inalador do bucal.
- Não pressione os botões laterais enquanto inala através do aplicador bucal.
- Não manuseie as cápsulas com as mãos molhadas.
- Nunca limpe o seu inalador com água.

A sua embalagem de Tovanor Breezhaler Inalador contém:

- Um inalador de Tovanor Breezhaler
- Um ou mais blisters, cada um contendo 6 ou 10 cápsulas de Tovanor Breezhaler para serem usadas com o inalador



Perguntas Frequentes

Porque é que o inalador não fez um barulho quando inalei?

A cápsula pode estar presa na câmara da cápsula. Se tal acontecer, solte cuidadosamente a cápsula batendo na base do inalador. Inale novamente o medicamento, repetindo os passos 3a a 3c.

O que devo fazer se existir pó remanescente dentro da cápsula?

Não tomou a quantidade suficiente do seu medicamento. Feche o inalador e repita os passos 3a a 3c.

Eu tossi após a inalação – isso importa?

Tal pode acontecer. Desde que a cápsula esteja vazia, você recebeu quantidade suficiente do seu medicamento.

Senti bocados pequenos da cápsula na minha língua – isso importa?

Tal pode acontecer. Não é prejudicial. A probabilidade da cápsula se partir em pequenos bocados aumenta se a cápsula for perfurada mais do que uma vez.

Limpar o inalador

Limpe o aplicador bucal por dentro e por fora com um pano limpo, seco e sem pelos para remover qualquer resíduo de pó. Mantenha o inalador seco. Nunca limpe o seu inalador com água.

Eliminação do inalador após uso

Cada inalador deve ser eliminado após todas as cápsulas terem sido utilizadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os inaladores que já não necessita.