

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riarify 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationsspray, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat (*beclometasoni dipropionas*), 5 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat (*formoteroli fumaras dihydricus*) och 9 mikrogram glykopyrronium (*glycopyrronium*) (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterol som formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Hjälpämne med känd effekt

Riarify innehåller 8,856 mg etanol per spraydos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationsspray, lösning (inhalationsspray)

Färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Underhållsbehandling hos vuxna patienter med måttlig till svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som inte uppnår adekvat kontroll med en kombination av inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist eller en kombination av en långverkande beta2-agonist och långverkande muskarin-antagonist (för effekt på symptom- och exacerbationskontroll se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är två inhalationer två gånger dagligen.
Maximal dos är två inhalationer två gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (65 år och äldre).

Nedsatt njurfunktion

Riarify kan användas vid den rekommenderade dosen till patienter med lindrigt (glomerulär filtrationshastighet [GFR] ≥ 50 till < 80 ml/min/1,73 m²) till måttligt (GFR ≥ 30 till < 50 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion. Användning till patienter med svårt nedsatt (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) njurfunktion eller dialyskrävande terminal njursvikt (GFR

< 15 ml/min/1,73 m²), särskilt associerad med avsevärd viktnedgång, ska endast övervägas om den förväntade nyttan uppväger den möjliga risken (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga relevanta uppgifter om användning av Riarify för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (klassad som Child-Pugh klass C) och läkemedlet bör användas med försiktighet för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Riarify för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringssätt

Användning för inhalation.

För att säkerställa korrekt administrering av läkemedlet ska läkare eller annan hälso- och sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn används, och även regelbundet kontrollera att patienten inhalerar på rätt sätt (se ”Bruksanvisning” nedan). Patienten ska uppmanas att läsa bipacksedeln noggrant och följa bruksanvisningen i den.

Detta läkemedel är försett med en dosräknare/-indikator på inhalatorns baksida som visar hur många spraydoser som finns kvar. För tryckbehållare med 60 och 120 spraydoser avges en dos läkemedel varje gång patienten trycker ned behållaren och dosräknaren räknar ned en spraydos. För tryckbehållare med 180 spraydoser avges en spraydos läkemedel varje gång patienten trycker ned behållaren och dosindikatorn roterar något. Antal kvarvarande spraydoser visas i intervall på 20. Patienten ska uppmanas att inte tappa inhalatorn eftersom det kan medföra att dosräknaren räknar ned.

Bruksanvisning

Förberedelse av inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången ska patienten trycka ut en spraydos i luften för att säkerställa att inhalatorn fungerar korrekt. Dosräknaren/-indikatorn ska visa 61, 121 respektive 180 innan inhalatorerna med 60, 120 eller 180 spraydoser testas. Efter testet ska dosräknaren/-indikatorn visa 60, 120 eller 180.

Användning av inhalatorn

Patienten ska stå eller sitta upprätt vid inhalering från inhalatorn. Följ nedanstående steg.

VIKTIGT: Patienten ska inte utföra steg 2 till 5 för snabbt:

1. Patienten ska avlägsna skyddslocket från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts och andra främmande föremål.
2. Patienten ska andas ut långsamt och tömma lungorna så mycket som möjligt på luft.
3. Patienten ska hålla inhalatorn lodrätt med metallbehållaren uppåt och placera munstycket mellan tänderna utan att bita i munstycket. Läpparna ska sedan slutas runt munstycket med tungan under det.
4. Patienten ska samtidigt andas in långsamt och djupt genom munnen tills lungorna är fulla av luft (det bör ta cirka 4-5 sekunder). Omedelbart efter att inandningen har påbörjats ska patienten bestämt trycka ned den övre delen av inhalatorn för att avge en dos.
5. Därefter ska patienten hålla andan så länge som möjligt, sedan avlägsna inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Patienten ska inte andas ut genom inhalatorn.
6. Patienten ska sedan kontrollera dosräknaren/-indikatorn för att säkerställa att den har räknat ned.

För att inhalera den andra dosen ska patienten hålla inhalatorn upprätt i ungefär 30 sekunder och upprepa steg 2 till 6.

Om det kommer ut spraydimma efter inhalering, antingen från inhalatorn eller via mungiporna, ska förfarandet upprepas från steg 2.

Patienten ska stänga inhalatorn efter användning genom att sätta tillbaka skyddslocket på munstycket och kontrollera dosräknaren/-indikatorn.

Patienten ska skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja eller borsta tänderna efter inhalering (se även avsnitt 4.4).

Tidpunkt för byte av inhalator

Patienten ska rådas att skaffa en ny inhalator när dosräknaren/-indikatorn visar siffran 20 och sluta att använda inhalatorn när dosräknaren/-indikatorn visar 0 eftersom eventuell kvarvarande lösning i behållaren kan vara otillräcklig för att avge en fullständig dos.

Ytterligare anvisningar för specifika patientgrupper

För patienter med svaga händer kan det underlätta att hålla inhalatorn med båda händerna. Båda pekfingerarna ska då placeras på den övre delen av inhalatorn och båda tummarna på inhalatorns underdel.

Patienter som tycker det är svårt att synkronisera aerosolsprayning med inandningen kan använda andningsbehållaren AeroChamber Plus och se till att den är rengjord på lämpligt sätt enligt bipacksedeln. Patienten ska få information från läkare eller apotekspersonal om lämplig användning och skötsel av inhalatorn och andningsbehållaren och patienternas teknik ska kontrolleras för att säkerställa optimal tillförsel av den inhalerade aktiva substansen till lungorna. För patienter som använder AeroChamber Plus kan detta uppnås med ett kontinuerligt, långsamt och djupt andetag genom andningsbehållaren utan någon fördröjning mellan sprayning och inhalation. Alternativt kan patienten helt enkelt andas in och ut (genom munnen) efter sprayningen, enligt andningsbehållarens bipacksedel, för att få i sig läkemedlet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Rengöring

För regelbunden rengöring av inhalatorn ska patienten avlägsna munstyckets skyddslock varje vecka och torka av munstyckets utsida och insida med en torr trasa. Patienten ska inte avlägsna tryckbehållaren från inhalatorn och inte använda vatten eller andra vätskor för rengöring av munstycket.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ej för akut användning

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av akuta episoder av bronkospasm eller en akut exacerbation av sjukdom (dvs. vid behovsbehandling).

Överkänslighet

Omedelbara överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering. Om tecken på allergiska reaktioner uppstår, särskilt angioödem (inklusive andningssvårigheter eller sväljsvårigheter, svullnad av tunga, läppar och ansikte), urtikaria eller hudutslag, ska behandlingen sättas ut omedelbart och alternativ behandling sättas in.

Paradoxal bronkospasm

Paradoxal bronkospasm kan förekomma med omedelbar ökning av väsande andning och andnöd efter dosering. Den ska behandlas omedelbart med en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare (vid behovsläkemedel). Behandlingen ska sättas ut omedelbart, patienten utvärderas och alternativ behandling sättas in vid behov.

Försämrad sjukdom

Rekommendationen är att behandling inte bör avbryts abrupt. Om behandlingen inte har någon effekt ska patienten fortsätta behandlingen men uppsöka läkare. Ökad vidbehovsanvändning av bronkdilaterare tyder på en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omprövning av behandlingen. Plötslig eller progressiv försämring av symtom är potentiellt livshotande och patienten ska genomgå akut medicinsk utvärdering.

Kardiovaskulära effekter

På grund av den långverkande beta2-agonisten och den långverkande muskarinantagonisten ska Riarify användas med försiktighet till patienter med hjärtarytmier, särskilt atrioventrikulärt block av tredje graden och takyarytmier (accelererade och/eller oregelbundna hjärtslag, inklusive förmaksflimmer), idiopatisk subvalvulär aortastenosis, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, svår hjärtsjukdom (särskilt akut hjärtinfarkt, ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt), ocklusiva vaskulära sjukdomar (särskilt arterioskleros), arteriell hypertoni och aneurysm. Försiktighet bör även iaktas vid behandling av patienter med känd eller misstänkt förlängning av QTc-intervallet (QTc > 450 millisekunder för män eller > 470 millisekunder för kvinnor), antingen medfödd eller inducerad av läkemedel. Patienter diagnostiserade med de beskrivna kardiovaskulära tillstånden uteslöts från kliniska studier med Riarify.

Om anestesi med halogenerade anestesimedel planeras ska det säkerställas att Riarify inte administreras under minst 12 timmar före start av anestesi, eftersom risk för hjärtarytmier föreligger.

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter med tyreotoxikos, diabetes mellitus, feokromocytom och obehandlad hypokalemi.

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalationssteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalationssteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Risikfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsindex (BMI) och allvarlig KOL.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systemiska effekter kan förekomma med alla inhalationssteroider, särskilt vid höga doser ordinerade under längre perioder. Den dagliga dosen av Riarify motsvarar en medelstor dos inhalationssteroid; det är dessutom mycket mindre troligt att dessa effekter uppstår än med orala kortikosteroider. Följande systemiska effekter kan uppstå: Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning, minskad bentäthet och mer sällsynt, olika psykologiska eller beteendemässiga reaktioner, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn). Därför är det viktigt att patienten kontrolleras regelbundet.

Riarify bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, och till patienter med svamp- och virusinfektioner i luftvägarna.

Hypokalemi

Behandling med beta2-agonist kan orsaka potentiellt allvarlig hypokalemi, som riskerar att leda till negativa kardiovaskulära effekter. Särskild försiktighet rekommenderas vid svår sjukdom eftersom denna effekt kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemi kan även förstärkas vid samtidig behandling med andra läkemedel som kan inducera hypokalemi, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika (se avsnitt 4.5).

Försiktighet rekommenderas även när flera kortverkande bronkdilaterare används. Det rekommenderas att kaliumnivåer i serum kontrolleras i sådana situationer.

Hyperglykemi

Inhalation av formoterol kan orsaka en ökning av blodglukosnivåer. Därför ska blodglukosnivån kontrolleras enligt fastställda riktlinjer för patienter med diabetes.

Antikolinerg effekt

Glykopyrronium bör användas med försiktighet till patienter med trångvinkelglaukom, prostatahyperplasi eller urinretention. Patienten ska informeras om tecken och symtom på akut trångvinkelglaukom och ska uppmanas att avbryta användningen av Riarify och kontakta läkare omedelbart om något av dessa tecken eller symtom utvecklas.

Dessutom rekommenderas inte långvarig samtidig administrering med antikolinerga läkemedel på grund av den antikolinerga effekten av glykopyrronium (se avsnitt 4.5).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med dialyskrävande terminal njursvikt, särskilt associerad med betydande viktnedgång, ska Riarify endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska Riarify endast användas om den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2). Dessa patienter ska övervakas för tecken på potentiella biverkningar.

Förebyggande av orofaryngeala infektioner

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion bör patienter uppmanas att skölja munnen, gurgla med vatten utan att svälja det eller borsta tänderna efter inhalation av den ordinerade dosen.

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Etanolinnehåll

Detta läkemedel innehåller 8,856 mg etanol per spraydos, vilket motsvarar 17,712 mg per dos bestående av två spraydoser. Det finns en teoretisk risk för interaktion särskilt hos känsliga patienter som tar disulfiram eller metronidazol.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Eftersom glykopyrronium huvudsakligen elimineras via njurarna kan läkemedelsinteraktion potentiellt inträffa med läkemedel som påverkar renala utsöndringsmekanismer (se avsnitt 5.2). Effekten av hämning av organisk katjontransport (med cimetidin som probhämmare av transportproteinerna OCT2 och MATE1) i njurarna på dispositionen av inhalerat glykopyrronium ledde till en begränsad ökning med 16 % av total systemisk exponering (AUC_{0-t}) och en liten minskning av njurclearance med 20 % vid samtidig administrering av cimetidin.

Beklometason är mindre beroende av CYP3A-metabolism än vissa andra kortikosteroider och interaktioner är i allmänhet osannolika. Risken för systemiska effekter vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ritonavir, kobicistat) kan dock inte uteslutas, och därför rekommenderas försiktighet och lämplig övervakning vid samtidig användning med sådana läkemedel.

Farmakodynamiska interaktioner

Relaterade till formoterol

Icke-kardioselektiva betablockerare (inklusive ögondroppar) ska undvikas hos patienter som tar inhalerat formoterol. Om de administreras av tvingande skäl kommer effekten av formoterol att minska eller utebli helt.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga läkemedel kan potentiellt ha additiva effekter och därför krävs försiktighet när andra beta-adrenerga läkemedel föreskrivs samtidigt med formoterol.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, antihistaminer, monoaminoxidas-hämmare, tricykliska antidepressiva medel och fenotiaziner kan förlänga QT-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier. Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol försämra hjärttoleransen för beta2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive medel med likartade egenskaper som t.ex. furazolidon och prokarbazin, kan ge upphov till hypertensiva reaktioner.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som får samtidig anestesi med halogenerade kolväten.

Samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika kan förstärka en möjlig hypokalemisk effekt av beta2-agonister (se avsnitt 4.4). Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Relaterade till glykopyrronium

Långvarig samtidig administrering av Riarify och andra antikolinerga läkemedel har inte studerats och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns ingen erfarenhet av eller bevis på säkerhetsproblem vid användning av drivgasen norfluran (HFA134a) under graviditet eller amning. Studier av effekten av HFA134a på reproduktionsfunktionen och den embryofetala utvecklingen hos djur visade dock inga kliniskt relevanta biverkningar.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av Riarify i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att glukokortikoider orsakar effekter i den tidiga gestationsfasen, medan beta2-sympatomimetika som

formoterol har tokolytiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Riarify under graviditet och förlossning.

Riarify bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för patienten uppväger den möjliga risken för fostret. Spädbarn och nyfödda som fötts av kvinnor som får avsevärda doser ska observeras för tecken på binjuresuppression.

Amning

Det finns inga relevanta kliniska data om användning av Riarify under amning.

Glukokortikoider utsöndras i bröstmjolk. Det är rimligt att anta att beklometasondipropionat och dess metaboliter också utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om formoterol eller glykopyrronium (inklusive metaboliter) utsöndras i bröstmjolk men de har detekterats i mjölk från digivande djur. Antikolinergika som glykopyrronium skulle kunna undertrycka mjölkproduktionen.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Riarify efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Riarify med avseende på säkerhet för fertilitet. Djurstudier har visat försämrad fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Riarify har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter med KOL eller astma är: dysfoni (0,3 % respektive 1,5 %) och oral candidainfektion (0,8 % respektive 0,3 %), som vanligtvis förknippas med inhalationssteroider, muskelspasmer (0,4 % respektive 0,2 %), som härrör från den långverkande beta2-agonistkomponenten samt muntorrhet (0,4 % respektive 0,5 %), som är en typisk antikolinerg effekt.

Astmapatienter tenderar att främst drabbas av biverkningar under de första 3 månaderna efter behandlingsstart och mindre ofta efter en längre tids användning (efter 6 månaders behandling).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar associerade med beklometasondipropionat/formoterol/glykopyrronium som uppstått under kliniska studier och efter marknadsföring, såväl som biverkningar som anges för de enskilda marknadsförda komponenterna, anges nedan enligt organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Pneumoni (hos KOL-patienter), faryngit, oral candidainfektion, urinvägsinfektion ¹ , nasofaryngit ¹	Vanliga
	Influensa ¹ , oral svampinfektion, orofaryngeal candidainfektion, esofageal candidainfektion ¹ , fungal (oro)faryngit, sinuit ¹ , rinit ¹ , gastroenterit ¹ , vulvovaginal candidainfektion ¹	Mindre vanliga
	Infektion i nedre andningsvägar (svamp)	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Granulocytopeni ¹	Mindre vanliga
	Trombocytopeni ¹	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Allergisk dermatit ¹	Mindre vanliga
	Överkänslighetsreaktioner inklusive erytem, ödem i läppar, ansikte, ögon och svalg	Sällsynta
Endokrina systemet	Binjuresuppression ¹	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypokalemi, hyperglykemi	Mindre vanliga
	Minskad aptit	Sällsynta
Psykiska störningar	Rastlöshet ¹	Mindre vanliga
	Psykomotorisk hyperaktivitet ¹ , sömnstörningar ¹ , oro, depression ¹ , aggression ¹ , beteendeförändringar (huvudsakligen hos barn) ¹	Ingen känd frekvens
	Sömlöshet	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Tremor, yrsel, dysgeusi ¹ , hypoestesi ¹	Mindre vanliga
	Hypersomni	Sällsynta
Ögon	Dimsyn ¹ (se även avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
	Glaukom ¹ , katarakt ¹	Mycket sällsynta
Öron och balansorgan	Otosalpingit ¹	Mindre vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer, förlängt QT-intervall på EKG, takykardi, takarytmi ¹ , hjärtklappningar	Mindre vanliga
	Angina pectoris (stabil ¹ och instabil), extrasystolier (ventrikulära ¹ och supraventrikulära), nodal rytm, sinusbradykardi	Sällsynta
Blodkärl	Hyperemi ¹ , rodnande ¹ , hypertoni	Mindre vanliga
	Extravasering	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni	Vanliga
	Status asthmaticus ¹ , hosta, produktiv hosta ¹ , halsirritation, näsblod ¹ , faryngealt erytem	Mindre vanliga
	Paradoxal bronkospasm ¹ , exacerbation av astma, orofaryngeal smärta, faryngeal inflammation, torr hals	Sällsynta
	Dyspné ¹	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ¹ , muntorrhet, dysfagi ¹ , illamående, dyspepsi ¹ , brännande känsla i läpparna ¹ , karies ¹ , (aftös) stomatit	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag ¹ , urtikaria, pruritus, hyperhidros ¹	Mindre vanliga
	Angioödem ¹	Sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet ¹ , muskuloskeletal bröstsmärta ¹	Mindre vanliga
	Tillväxthämning ¹	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Dysuri, urinretention, nefrit ¹	Sällsynta

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ¹	Mindre vanliga
	Asteni	Sällsynta
	Perifert ödem ¹	Mycket sällsynta
Undersökningar	Ökad nivå av C-reaktivt protein ¹ , ökad nivå av trombocyter ¹ , ökad nivå av fria fettsyror ¹ , ökad nivå av insulin i blodet ¹ och ökad nivå av ketonkroppar i blodet ¹ , minskning av kortisolnivån ¹	Mindre vanliga
	Blodtrycksökning ¹ , blodtryckssänkning ¹	Sällsynta
	Minskad bentäthet ¹	Mycket sällsynta

¹ Biverkningar rapporterade i produktresumén för åtminstone en av de enskilda komponenterna, men som inte observerats som biverkning under den kliniska utvecklingen av Riarify.

Bland de observerade biverkningarna förknippas följande biverkningar vanligtvis med:

Beklometasondipropionat

Pneumoni, orala svampinfektioner, svampinfektion i nedre andningsvägar, dysfoni, halsirritation, hyperglykemi, psykiska störningar och minskad kortisolnivå, dimsyn.

Formoterol

Hypokalemi, hyperglykemi, tremor, hjärtklappningar, muskelspasmer, förlängt QT-intervall på EKG, höjt blodtryck, sänkt blodtryck, förmaksflimmer, takykardi, takyarytmi, kärlkramp (stabil och instabil), ventrikulära extraslag och nodal rytm.

Glykopyrronium

Glaukom, förmaksflimmer, takykardi, hjärtklappningar, muntorrhet, karies, dysuri, urinretention, urinvägsinfektion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser av Riarify kan ge upphov till tecken och symtom som beror på de enskilda komponenternas farmakologiska effekt, inklusive de som observeras vid överdosering av andra beta2-agonister eller antikolinerga medel, och överensstämmer med de kända effekterna av inhalationssteroider (se avsnitt 4.4). Om överdosering inträffar ska patientens symtom hanteras med stödjande behandling och lämplig övervakning vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, adrenergika i kombination med antikolinergika inkl. trippelkombinationer med kortikosteroider. ATC-kod: R03AL09.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Riarity innehåller beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrronium (BDP/FF/G) i en lösning som ger en aerosol med extrafina partiklar med en genomsnittlig massmedian av aerodynamisk diameter (MMAD) på cirka 1,1 mikrometer och samdeposition av de tre komponenterna. Aerosolpartiklarna i Riarity är i genomsnitt mycket mindre än de partiklar som erhålls med icke-extrafina formuleringar. För beklometasondipropionat resulterar detta i en kraftfullare effekt än formuleringar som ger icke-extrafina partiklar (100 mikrogram extrafint beklometasondipropionat i Riarity motsvarar 250 mikrogram beklometasondipropionat i en icke-extrafin formulering).

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat som inhalation i rekommenderade doser har en glukokortikoid antiinflammatorisk effekt i lungorna vilket resulterar i minskade symtom med färre biverkningar än vid systemisk administrering av kortikosteroider. Glukokortikoider används i stor utsträckning för att hämma inflammation vid kroniska inflammatoriska luftvägssjukdomar. Deras verkan medieras genom bindning av glukokortikoidreceptorer i cytoplasman vilket resulterar i ökad transkription av gener som kodar för antiinflammatoriska protein.

Formoterol

Formoterol är en selektiv beta2-adrenerg agonist som ger en avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är snabb med ett effekttillslag inom 1-3 minuter efter inhalation och har en duration på 12 timmar efter en enkeldos.

Glykopyrronium

Glykopyrronium är en långverkande antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer (antikolinergikum) som används för inhalation som bronkdilaterande behandling. Glykopyrronium verkar genom att blockera acetylkolins bronksammandragande effekt på glattmuskelceller, och vidgar därmed luftvägarna. Glykopyrroniumbromid är en antagonist med hög affinitet till muskarinreceptorer som visats ha en mer än 4 gånger högre selektivitet för humana M3-receptorer än för humana M2-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III för KOL genomfördes med BDP/FF/G 87/5/9 och inkluderade två 52-veckors studier med aktiv kontroll. Studien TRILOGY jämförde BDP/FF/G med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram med två inhalationer två gånger dagligen (1 368 randomiserade patienter). Studien TRINITY jämförde BDP/FF/G med tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen. Dessutom jämfördes effekterna med en trippelkombination extempore med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol 100/6 mikrogram (motsvarande en avgiven dos på 84,6/5,0 mikrogram) med två inhalationer två gånger dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (2 691 randomiserade patienter). Båda studierna utfördes på patienter med klinisk diagnos på KOL med svår till mycket svår luftflödesbegränsning (FEV₁ mindre än 50 % förväntat) med symtom bedömda som motsvarande minst 10 poäng i KOL-testet COPD Assessment Test (CAT) och med minst en KOL-exacerbation under föregående år. Cirka 20 % av patienterna i de två studierna använde andningsbehållaren AeroChamber Plus.

Dessutom utfördes två fas IIIb-studier för att stödja klinisk effekt och säkerhet för BDP/FF/G. TRISTAR var en 26-veckors öppen studie med aktiv kontroll, i vilken BDP/FF/G jämfördes med en fast extemporekombination av flutikason och vilanterol 92/22 mikrogram inhalationspulver, en inhalation en gång dagligen plus tiotropium 18 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 157 randomiserade patienter). TRIBUTE var en 52-veckors studie med aktiv kontroll i vilken BDP/FF/G jämfördes med en fast kombination av indakaterol/glykopyrronium 85/43 mikrogram inhalationspulver, hård kapsel, en inhalation en gång dagligen (1 532 randomiserade patienter). Båda studierna utfördes i en liknande population KOL-patienter som i TRILOGY- och TRINITY-studierna.

Minskning av KOL-exacerbationer

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 23 % (frekvens: 0,41 jämfört med 0,53 händelser per patient/år, $p = 0,005$). Jämfört med tiotropium minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 20 % (frekvens: 0,46 jämfört med 0,57 händelser per patient/år, $p = 0,003$). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrtronium så minskade BDP/FF/G frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer under 52 veckor med 15 % (frekvens 0,50 jämfört med 0,59 händelser per patient/år, $p = 0,043$). Jämfört med tiotropium minskade BDP/FF/G även frekvensen av svåra exacerbationer (dvs. exklusive måttliga exacerbationer) med 32 % (frekvens: 0,067 jämfört med 0,098 händelser per patient/år, $p = 0,017$). Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G med trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (frekvens av måttliga/svåra exacerbationer: 0,46 jämfört med 0,45 händelser per patient/år).

Dessutom förlängde BDP/FF/G signifikant tiden till första exacerbation (riskkvot 0,80 respektive 0,84, $p = 0,020$ respektive 0,015) jämfört med både en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol och med tiotropium, men inga skillnader mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore med beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (riskkvot 1,06).

Effekter på lungfunktion

FEV₁ före dos

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV₁ före dos med 81 ml efter 26 veckors behandling och med 63 ml efter 52 veckors behandling. Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G FEV₁ före dos med 51 ml efter 26 veckors behandling och med 61 ml efter 52 veckors behandling. Dessa förbättringar var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$). Jämfört med en fast kombination av indakaterol och glykopyrtronium så förbättrade BDP/FF/G genomsnittlig FEV₁ före dos under den 52 veckor långa behandlingsperioden med 22 ml ($p = 0,018$). Liknande förbättring även om denna inte statistiskt signifikant observerades vecka 26 och 52. Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination plus tiotropium (skillnad på 3 ml i FEV₁ före dos efter 52 veckors behandling).

FEV₁ 2 timmar efter dos

Jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol förbättrade BDP/FF/G FEV₁ 2 timmar efter dos med 117 ml efter 26 veckors behandling och med 103 ml efter 52 veckors behandling ($p < 0,001$). Detta effektmått mättes endast i studien TRILOGY.

Inspiratorisk kapacitet (IC)

Jämfört med tiotropium förbättrade BDP/FF/G IC signifikant med 39 ml ($p = 0,025$) och 60 ml ($p = 0,001$) efter 26 respektive 52 veckors behandling. Likartade effekter påvisades vid jämförelse mellan Riarify och trippelkombinationen extempore. Detta effektmått mättes endast i studien TRINITY.

Symtomatiska resultat

BDP/FF/G förbättrade dyspné (mätt med TDI [Transitional Dyspnoea Index] – TDI – fokal poäng) signifikant efter 26 veckors behandling jämfört med baslinjen (med 1,71 enheter, $p < 0,001$) men den justerade genomsnittliga skillnaden jämfört med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol var inte statistiskt signifikant (0,21 enheter, $p = 0,160$). En responderanalys visade att en signifikant större procentandel patienter upplevde en kliniskt signifikant förbättring (fokal poäng högre än eller lika med 1) efter 26 veckors behandling med BDP/FF/G än med en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol (57,4 % jämfört med 51,8 %, $p = 0,027$). TDI mättes endast i studien TRILOGY.

BDP/FF/G var även statistiskt signifikant överlägset en fast kombination av beklometasondipropionat och formoterol, tiotropium och en fast kombination av indakaterol och glykopyrtronium beträffande förbättring av livskvalitet (mätt med Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ – total poäng).

Inga skillnader observerades vid jämförelse mellan BDP/FF/G och trippelkombinationen extempore av flutikason och vilanterol i fast kombination plus tiotropium. En responderanalys visade att en signifikant större procentandel patienter upplevde en kliniskt signifikant förbättring (minskning jämfört med baslinjen på mer än eller lika med 4) efter 26 och 52 veckors behandling med BDP/FF/G än med beklometasondipropionat och formoterol i fast kombination och med tiotropium.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Riarify för alla grupper av den pediatrika populationen för KOL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Riarify –fast kombination

Den systemiska exponeringen för beklometasondipropionat, formoterol och glykopyrrolonium har undersökts i en farmakokinetisk studie med friska personer. Studien jämförde data som erhöles efter behandling med en enkeldos Riarify (fyra inhalation på 100/6/25 mikrogram, en icke-marknadsförd formulering med två gånger den godkända styrkan av glykopyrrolonium) eller en enkeldos av extemporekombinationen av beklometasondipropionat/formoterol (fyra inhalationer på 100/6 mikrogram) plus glykopyrrolonium (fyra inhalationer på 25 mikrogram). Maximal plasmakoncentration och systemisk exponering av den huvudsakliga aktiva metaboliten av beklometasondipropionat (beklometason-17-monopropionat) och formoterol var likartade efter administrering av den fasta kombinationen eller extemporekombinationen. För glykopyrrolonium var den maximala plasmakoncentrationen likartad efter administrering av den fasta kombinationen eller extemporekombinationen, medan den systemiska exponeringen var något högre efter administrering av Riarify än med extemporekombinationen. Denna studie undersökte även den möjliga farmakokinetiska interaktionen mellan de aktiva substanserna i Riarify genom att jämföra farmakokinetiska data som erhöles efter en enkeldos av extemporekombinationen eller efter en enkeldos av de enskilda komponenterna beklometasondipropionat/formoterol eller glykopyrrolonium. Det fanns ingen entydig evidens för någon farmakokinetisk interaktion men extemporekombinationen uppvisade nivåer av formoterol och glykopyrrolonium som var tillfälligt något högre omedelbart efter dosering jämfört med de enskilda komponenterna. Det ska noteras att den enskilda komponenten glykopyrrolonium, formulerad som dosreglerad sprayinhalator, som användes i de farmakokinetiska studierna inte är tillgänglig på marknaden.

Dosproportionaliteten hos systemisk exponering och lungexponering för beklometasondipropionat har undersökts i en farmakokinetisk studie utförd på friska försökspersoner. Studiedeltagarna fick icke marknadsförda formuleringar av BDP/FF/G som innehöll dubbelt så mycket glykopyrrolonium som den godkända styrkan (gavs som uppmätt dos). Studien jämförde data som inhämtats efter behandling med en dos (4 inhalationer) BDP/FF/G 200/6/25 mikrogram eller en dos (4 inhalationer) BDP/FF/G 100/6/25 mikrogram (båda är icke marknadsförda formuleringar som innehåller dubbelt så mycket glykopyrrolonium som den godkända styrkan). Behandling med BDP/FF/G 200/6/25 mikrogram ledde till dubbelt så hög systemisk exponering och lungexponering för beklometasondipropionat och för dess primära aktiva metabolit (beklometason-17-monopropionat) som vid behandling med BDP/FF/G 100/6/25 mikrogram, vilket överensstämmer med de två formuleringarnas olika styrkor. Den systemiska exponeringen och lungexponeringen för glykopyrrolonium och formoterol var likartad efter de två behandlingarna; dock observerades en stor variabilitet för C_{max} för glykopyrroloniumbromid.

En jämförelse tvärs över studierna visade att farmakokinetiken för beklometason-17-monopropionat, formoterol och glykopyrrolonium är likartad hos KOL-patienter och hos friska personer.

Effekt av en andningsbehållare

Hos patienter med KOL ökade användning av Riarify med andningsbehållaren AeroChamber Plus lungtillförseln av beklometason-17-monopropionat, formoterol och glykopyrrolonium (maximal plasmakoncentration ökade med 15 %, 58 % respektive 60 %). Den totala systemiska exponeringen

(mätt med AUC_{0-t}) minskade något för beklometason-17-monopropionat (med 37 %) och formoterol (med 24 %), medan den ökade för glykopyrronium (med 45 %). Se även avsnitt 4.2.

Effekt av nedsatt njurfunktion

Systemisk exponering (AUC_{0-t}) för beklometasondipropionat, för dess metabolit beklometason-17-monopropionat och för formoterol påverkades inte av lindrigt till svårt nedsatt njurfunktion. För glykopyrronium fanns ingen påverkan hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. En ökning av total systemisk exponering på upp till 2,5 gånger observerades emellertid hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet lägre än $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) som en konsekvens av en signifikant minskning av den mängd som utsöndras i urin (en minskning med cirka 90 % av renalt clearance av glykopyrronium). Simuleringar som utfördes med en farmakokinetisk modell visade att även när kovariater hade extrema värden (kroppsvikt mindre än 40 kg och samtidig glomerulär filtrationshastighet lägre än $27 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) låg exponeringen för de aktiva substanserna i Riarify kvar inom ett intervall på cirka 2,5 gånger jämfört med exponeringen hos en typisk patient med kovariater med medianvärden.

Beklometasondipropionat

Beklometasondipropionat är en prodrug med svag glukokortikoidreceptorbindande affinitet som hydrolyseras via esteraszymer till en aktiv metabolit, beklometason-17-monopropionat, vilken har en kraftigare topikal antiinflammatorisk aktivitet jämfört med prodrugen beklometasondipropionat.

Absorption, distribution och metabolism

Inhalerat beklometasondipropionat absorberas snabbt via lungorna. Före absorption sker en omfattande omvandling till beklometason-17-monopropionat via esteraszymer som finns i de flesta vävnader. Det systemiska upptaget av den aktiva metaboliten sker från lungorna (36 %) och via gastrointestinal absorption av den svalda dosen. Biotillgängligheten av svalt beklometasondipropionat är försumbar. För systemisk omvandling till beklometason-17-monopropionat resulterar emellertid i att 41 % av dosen absorberas som aktiv metabolit. Den systemiska exponeringen ökar ungefär linjärt med ökande inhalerad dos. Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation är cirka 2 % respektive 62 % av den nominella dosen för oförändrat beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat. Efter intravenös administrering karakteriseras dispositionen av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit av högt plasmaclearance (150 respektive 120 l/timme) med en liten distributionsvolym vid steady state för beklometasondipropionat (20 l) och högre vävnadsdistribution för den aktiva metaboliten (424 l). Plasmaproteinbindningen är medelhög.

Eliminering

Beklometasondipropionat utsöndras huvudsakligen via faeces till största delen som polära metaboliter. Utsöndringen av beklometasondipropionat och dess metaboliter via njurarna är försumbar. De terminala halveringstiderna är 0,5 timmar respektive 2,7 timmar för beklometasondipropionat respektive beklometason-17-monopropionat.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för beklometasondipropionat hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats men eftersom beklometasondipropionat genomgår en mycket snabb metabolism via esteraszymer som finns i tarmvätska, serum, lungor och lever, varvid de mer polära produkterna beklometason-21-monopropionat, beklometason-17-monopropionat och beklometason bildas, förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken och säkerhetsprofilen för beklometasondipropionat.

Formoterol

Absorption och distribution

Efter inhalation absorberas formoterol från både lungor och magtarmkanal. Fraktionen av en inhalerad dos som sväljs efter administrering med en dosinhalator kan variera mellan 60 % och 90 %. Minst 65 % av den svalda fraktionen absorberas från magtarmkanalen. Maximal plasmakoncentration av oförändrad aktiv substans inträffar inom 0,5-1 timme efter oral administrering. Plasmaproteinbindningen av formoterol är 61-64 % med 34 % bundet till albumin. Bindningsmättnad uppnåddes inte i det koncentrationsintervall som förelåg vid terapeutiska doser. Halveringstiden i eliminationsfasen efter oral administrering är 2-3 timmar. Absorption av formoterol är linjär efter inhalation av 12-96 mikrogram formoterol.

Metabolism

Formoterol metaboliseras till stor del och den viktigaste metaboliseringsvägen involverar direkt konjugering vid fenol-hydroxyl-gruppen. Glukuronidsyra-konjugatet är inaktivt. Den näst viktigaste metaboliseringsvägen involverar O-demetylering följt av konjugering av fenol-2'-hydroxylgruppen. Cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6, CYP2C19 och CYP2C9 deltar i O-demetyleringen av formoterol. Metabolismen förefaller främst ske i levern. Formoterol hämmar inte CYP450-enzymerna vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Eliminering

Kumulativ utsöndring av formoterol via njurarna efter en enstaka inhalation från pulverinhalator ökade linjärt i doseringsintervallet 12-96 mikrogram. I genomsnitt utsöndrades 8 % respektive 25 % av dosen som oförändrad substans respektive totalformoterol. Baserat på uppmätta plasmakoncentrationer hos 12 friska försökspersoner efter inhalation av en enstaka dos på 120 mikrogram bestämdes den genomsnittliga halveringstiden till 10 timmar. R,R- respektive S,S-enantiomererna representerade cirka 40 % respektive 60 % av oförändrad aktiv substans i urinen. Det relativa förhållandet mellan de två enantiomererna förblev konstant för det studerade doseringsintervallet och det fanns inga belägg för någon relativ ackumulering av den ena eller andra enantiomeren efter upprepad dosering. Efter oral administrering (40-80 mikrogram) hos friska försökspersoner återfanns 6-10 % av dosen som oförändrad aktiv substans i urin. Upp till 8 % av dosen återfanns som glukuronid. Totalt 67 % av en oral dos formoterol utsöndras i urin (huvudsakligen som metaboliter) och resten i faeces. Renalt clearance av formoterol är 150 ml/min.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Formoterols farmakokinetik har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan dock ökad exponering förväntas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Glykopyrronium

Absorption och distribution

Glykopyrronium har en kvartenär ammoniumstruktur som begränsar dess passage över biologiska membran och ger en långsam, varierande och ofullständig absorption i magtarmkanalen. Efter inhalation av glykopyrronium var biotillgängligheten i lungorna 10,5 % (med förtäring av aktivt kol) medan den absoluta biotillgängligheten var 12,8 % (utan förtäring av aktivt kol) vilket bekräftar den begränsade absorptionen i magtarmkanalen och indikerar att den systemiska exponeringen av glykopyrronium från absorption i lungorna är över 80 %. Efter upprepad inhalation av doser två gånger dagligen i intervallet 12,5 till 50 mikrogram med dosreglerad sprayinhalator hos KOL-patienter visade glykopyrronium linjär farmakokinetik med liten systemisk ackumulering vid steady state (medianackumuleringskvot 2,2-2,5).

Den skenbara distributionsvolymen (V_z) av inhalerat glykopyrronium var högre jämfört med intravenös (i.v.) infusion (6-420 l jämfört med 323 l) vilket återspeglar den långsammare elimineringen efter inhalation.

Metabolism

Det metabola mönstret för glykopyrrolonium *in vitro* (levermikrosomer och hepatocyter i människor, hundar, råttor, möss och kaniner) var likartat mellan arter och den huvudsakliga metabola reaktionen var hydroxyleringen på fenyl- eller cyklopentylringarna. CYP2D6 befanns vara det enda enzym som ansvarar för metabolism av glykopyrrolonium.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för glykopyrrolonium hos friska personer var cirka 6 timmar efter intravenös injektion, medan den varierade från 5 till 12 timmar vid steady state efter inhalation hos KOL-patienter. Efter en enstaka intravenös injektion av glykopyrrolonium utsöndrades 40 % av dosen i urin inom 24 timmar. Hos KOL-patienter som fick upprepad administrering av inhalerat glykopyrrolonium två gånger dagligen varierade den fraktion av dosen som utsöndrades i urin från 13,0 % till 14,5 % vid steady state. Genomsnittligt renalt clearance var likartat för alla testade doser och efter enstaka och upprepad inhalation (intervall 281-396 ml/min).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi

I en telemetrisk inhalationsstudie på hundar var hjärt-kärlsystemet ett viktigt målorgan för akuta effekter av Riarify (ökad hjärtfrekvens, blodtrycksfall, EKG-förändringar vid höga doser). Effekterna är sannolikt relaterade till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrroloniums antimuskarina aktivitet. Det fanns inga belägg extra additiva effekter med trippelkombinationen i jämförelse med de enskilda komponenterna.

Allmäntoxicitet

I inhalationsstudier avseende allmäntoxicitet med Riarify på råttor och hundar och som varade i upp till 13 veckor var de huvudsakliga förändringarna som observerades relaterade till effekter på immunsystemet (förmodligen på grund av systemiska kortikosteroideffekter av beklometasondipropionat och dess aktiva metabolit beklometason-17-monopropionat) och på hjärt-kärlsystemet (förmodligen relaterat till formoterols beta2-adrenerga aktivitet och glykopyrroloniums antimuskarina aktivitet). Den toxikologiska profilen för trippelkombinationen återspeglar den för de enskilda komponenterna utan en åtföljande ökning i toxicitet och utan oväntade fynd.

Reproduktionseffekter och effekter på utveckling

Beklometasondipropionat/beklometason-17-monopropionat ansågs vara ansvarigt för reproduktionstoxikologiska effekter i råttor, t.ex. minskad dräktighetsfrekvens, minskat fertilitetsindex, tidiga embryoutvecklingsparametrar (implantationsförlust), fördröjning av benbildning och ökad förekomst av visceral missbildningar, medan tokolytiska och antimuskarina effekter, från formoterols beta2-agonistiska aktivitet och glykopyrroloniums antimuskarina aktivitet, påverkade dräktiga råttor i den senare gestationsfasen och/eller den tidiga digivningsfasen vilket ledde till förlust av ungar.

Gentoxicitet

Gentoxicitet för Riarify har inte utvärderats. I konventionella testsystem sågs dock ingen gentoxisk aktivitet hos de enskilda komponenterna.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med Riarify. I en 104-veckors inhalationsstudie på råttor och en 26-veckors oral studie på transgena Tg-rasH2-möss sågs dock ingen karcinogen potential och publicerad data från långtidsstudier genomförda med beklometasondipropionat och formeterolfumarat på råttor tyder inte på en kliniskt relevant karcinogen potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Saltsyra
Norfluran (drivgas)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Tryckbehållare med 60 spraydoser

21 månader.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i 2 månader vid 25 °C.
Läkemedlet kan förvaras i högst 2 månader vid temperaturer upp till 25 °C efter utlämnande.

Tryckbehållare med 120 (från enpack eller flerpack) och 180 spraydoser

22 månader.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har påvisats i 4 månader vid 25 °C.
Läkemedlet kan förvaras i högst 4 månader vid temperaturer upp till 25 °C efter utlämnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.
Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.
Punktera inte tryckbehållaren.

Före utlämnande

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckbehållare (aluminium) med en doseringsventil. Tryckbehållaren är placerad i en inhalator av polypropen med ett munstycke och en dosräknare (60 eller 120 spraydoser per tryckbehållare) eller dosindikator (180 spraydoser per tryckbehållare) och munstycket är försett med ett skyddslock av polypropen.

Förpackningsstorlekar:

Förpackning med 1 behållare med antingen 60, 120 eller 180 spraydoser.

Flerpack som innehåller 240 spraydoser (2 behållare med 120 spraydoser vardera).

Flerpack som innehåller 360 spraydoser (3 behållare med 120 spraydoser vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För apotekspersonal:

Ange datum för utlämnande till patienten på förpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1275/001

EU/1/18/1275/002

EU/1/18/1275/003

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 april 2018

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR ELLER KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via San Leonardo 96
43122 Parma
Italien

Chiesi SAS
2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi
41260 La Chaussée Saint Victor
Frankrike

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR ENPACK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riarify 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, lösning
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrtronium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrtronium.

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mg glykopyrtronium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri etanol, saltsyra, drivgas: norfluran.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, lösning.

1 tryckbehållare med **60 spraydoser**.
1 tryckbehållare med **120 spraydoser**.
1 tryckbehållare med **180 spraydoser**.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Tryckbehållare med 60 spraydoser:

Efter utlämnande:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 2 månader.

Tryckbehållare med 120 och 180 spraydoser:

Efter utlämnande:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 4 månader.

Datum för utlämnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

Före utlämnande:

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1275/001

EU/1/18/1275/002

EU/1/18/1275/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Riarify 87/5/9 mikrog

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG FÖR FLERPACK (inklusive blue box)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riarify 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, lösning
beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium.

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mg glykopyrronium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri etanol, saltsyra, drivgas: norfluran.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, lösning.

Flerpack: **240 spraydoser** (2 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera).
Flerpack: **360 spraydoser** (3 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utlämnande:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 4 månader.

Datum för utlämnande

Ange även datum för utlämnande på varje individuell förpackning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

Före utlämnande:

Förvaras i kylskåp.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Riarify 87/5/9 mikrog

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MELLANKARTONG FÖR FLERPACK (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riarify 87/5/9 mikrogram inhalationsspray, lösning
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrionium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje avgiven dos innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrionium.

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mg glykopyrionium.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfri etanol, saltsyra, drivgas: norfluran.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationsspray, lösning.

1 tryckbehållare med **120 spraydoser**.

Del av multipelförpackning, ej för separat försäljning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Användning för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter utlämnande:

Förvaras vid högst 25 °C i högst 4 månader.

Datum för utlämnande:**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1275/04

EU/1/18/1275/05

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Riarify 87/5/9 mikrog

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ALUMINIUMBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Riarify 87/5/9 mikrogram inhalationsspray
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium

Användning för inhalation

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 spraydoser
120 spraydoser
180 spraydoser

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
PLASTINHALATOR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Riarify 87/5/9 mikrog

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Riarify 87 mikrogram/5 mikrogram/9 mikrogram inhalationsspray, lösning
beklometasondipropionat/formoterolfumaratdihydrat/glykopyrronium
(*beclometasoni dipropionas/formoteroli fumaras dihydricus/glycopyrronium*)

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Riarify är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Riarify
3. Hur du använder Riarify
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Riarify ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Riarify är och vad det används för

Riarify är ett läkemedel för att göra det lättare att andas som innehåller de tre aktiva substanserna:

- beklometasondipropionat
- formoterolfumaratdihydrat och
- glykopyrronium.

Beklometasondipropionat tillhör en grupp läkemedel som kallas kortikosteroider som verkar genom att minska svullnad och irritation i lungorna.

Formoterol och glykopyrronium är läkemedel som kallas långverkande bronkdilaterare. De verkar på olika sätt för att få musklerna i luftvägarna att slappna av, vilket hjälper till att vidga luftvägarna för att du ska kunna andas lättare.

Regelbunden behandling med dessa tre aktiva substanser hjälper till att lindra och förebygga symtom som andnöd, väsande andning och hosta hos vuxna patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Riarify kan minska exacerbationer (uppblossande symtom) av KOL. KOL är en allvarlig, långvarig sjukdom som innebär att luftvägarna blockeras och lungblåsor i lungorna skadas vilket leder till andningssvårigheter.

2. Vad du behöver veta innan du använder Riarify

Använd inte Riarify

Om du är allergisk mot beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat och/eller glykopyrronium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Riarify används som underhållsbehandling vid obstruktiv lungsjukdom. Använd inte detta läkemedel för att behandla en plötslig attack av andnöd eller väsande andning.

Om din andning försämras

Om din andnöd eller väsende andning (andning med ett visslande ljud) försämras direkt efter att du har inhalerat läkemedlet ska du avbryta användningen av Riarify-inhalatorn och genast använda din snabbverkande vidbehovsinhalator. Du ska kontakta läkare omedelbart. Läkaren kommer att utvärdera dina symtom och kan sätta in en annan behandling för dig vid behov.

Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

Om din lungsjukdom försämras

Uppsök läkare omedelbart om dina symtom försämras eller är svåra att hantera (t.ex. om du använder en separat vidbehovsinhalator oftare) eller om din vidbehovsinhalator inte förbättrar dina symtom. Din lungsjukdom kan ha förvärrats och läkaren kan behöva ordinera en annan behandling.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Riarify:

- om du har hjärtproblem t.ex. kärlekskramp (smärta i hjärtat eller bröstet), nyligen haft en hjärtattack (hjärtinfarkt), hjärtsvikt, förträngningar i artärerna runt hjärtat (kranskärslsjukdom), hjärtklaffssjukdom eller annat hjärtfel eller ett tillstånd som kallas hypertrof obstruktiv kardiomyopati (ett tillstånd där hjärtmuskeln är onormal).
- om du har rubbningar i hjärtrytmen såsom oregelbundna hjärtslag, hög puls eller hjärtklappning eller om du fått reda på att du har onormal hjärtrytm (EKG).
- om du har förträngningar i artärerna ("åderförkalkning", arterioskleros), högt blodtryck eller om du vet att du har aneurysm (en onormal utbuktning av kärlväggen).
- om du har överaktiv sköldkörtel.
- om du har låg kaliumnivå i blodet (hypokalemi). Riarify i kombination med vissa andra läkemedel mot KOL eller läkemedel som t.ex. diuretika (vätskedrivande läkemedel för att behandla hjärtsjukdom eller högt blodtryck) kan orsaka en snabb sänkning av kaliumnivå i blodet. Därför kan läkaren behöva mäta kaliumnivån i ditt blod då och då.
- om du har lever- eller njursjukdom.
- om du har diabetes. Höga doser av formoterol kan höja ditt blodsocker och därför kan du behöva göra extra blodsockermätningar när du börjar använda detta läkemedel och även då och då under behandlingen.
- om du har en tumör i binjuren (så kallat feokromocytom).
- om du ska få narkos. Beroende på typ av narkosmedel kan det bli nödvändigt att stoppa behandlingen med Riarify minst 12 timmar före narkosen.
- om du behandlas eller någon gång har behandlats mot tuberkulos (TBC) eller om du har en infektion i luftvägarna.
- om du har en ögonsjukdom som kallas trångvinkelglaukom.
- om du har svårt att urinera.
- om du har en infektion i munnen eller halsen.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med din läkare innan du använder Riarify. Om du har eller har haft några medicinska problem eller allergier eller om du inte är säker på om du kan använda Riarify ska du kontakta läkare eller apotekspersonal innan du använder inhalatorn.

Om du redan använder Riarify

Om du använder Riarify eller höga doser av andra inhalede kortisonpreparat under längre perioder och i händelse av stress (t.ex. inläggning på sjukhus efter en olycka, efter en allvarlig skada eller före en operation) kan du behöva mer av detta läkemedel. I en sådan situation kan läkaren höja dosen kortison för att få bukt med stressen och kan ordinera dessa i form av tabletter eller injektioner. Kontakta läkare om du upplever dimsyn eller andra synrubbingar.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn i åldern under 18 år.

Andra läkemedel och Riarify

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta omfattar läkemedel som, precis som Riarify, används mot lungsjukdom.

Vissa läkemedel kan öka effekterna av Riarify och din läkare kan vilja övervaka dig noggrant om du tar dessa läkemedel (t.ex. vissa läkemedel mot hiv: ritonavir, kobicistat).

Använd inte detta läkemedel tillsammans med en betablockerare (används för behandling av vissa hjärtproblem som kärlkramp eller för att sänka blodtrycket) såvida inte läkaren har valt en betablockerare som inte påverkar din andning. Betablockerare (inklusive betablockerande ögondroppar) kan minska effekten av formoterol eller upphäva den helt. Å andra sidan kan användning av andra beta2-agonister (läkemedel som verkar på samma sätt som formoterol) öka effekten av formoterol.

Användning av Riarify tillsammans med:

- läkemedel för behandling av
 - onormal hjärtrytm (kinidin, disopyramid, prokainamid)
 - allergiska reaktioner (antihistaminer)
 - symptom på depression eller psykiska störningar som MAO-hämmare (t.ex. fenelzin och isokarboxazid), tricykliska antidepressiva medel (t.ex. amitriptylin och imipramin) eller fentiazinerkan orsaka förändringar på EKG (elektrokardiogram). De kan också öka risken för störningar i hjärtrytmen (ventrikulära arytmier).
- läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom (levodopa), för behandling av underaktiv sköldkörtel (levotyroxin), läkemedel som innehåller oxytocin (orsakar livmoderssammandragning) och alkohol kan öka risken för hjärtbiverkningar av formoterol.
- MAO-hämmare, inklusive läkemedel med likartad verkan såsom furazolidon och prokarbazin (vid psykiska störningar), kan orsaka förhöjt blodtryck.
- läkemedel för behandling av hjärtsjukdom (digoxin) kan orsaka sänkt nivå av kalium i blodet. Detta kan öka risken för onormal hjärtrytm.
- andra läkemedel för behandling av KOL (teofyllin, aminofyllin eller kortikosteroider) och diuretika kan också orsaka sänkt kaliumnivå i blodet.
- vissa narkosmedel kan öka risken för onormal hjärtrytm.

- Disulfiram, ett läkemedel för behandling av personer med alkoholism (alkoholproblem) eller metronidazol, ett antibiotikum för behandling av infektion i kroppen kan orsaka biverkningar (t.ex. sjukdomskänsla, kräkningar, magsmärta) på grund av den lilla mängden alkohol i Riarify.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska endast använda Riarify under graviditet om din läkare råder dig att göra det. Användning av Riarify under värkarbetet bör helst undvikas på grund av formoterols hämmande effekter på livmoderkontraktioner.

Du ska inte använda Riarify under amning. Du och läkaren måste fatta ett beslut om du ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Riarify med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Riarify påverkar sannolikt inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Riarify innehåller etanol

Riarify innehåller 8,856 mg alkohol (etanol) per spraydos, motsvarande 17,712 mg per dos bestående av två spraydoser. Mängden i två spraydoser av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml vin eller öl. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

3. Hur du använder Riarify

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är två spraydoser på morgonen och två spraydoser på kvällen.

Om du känner att läkemedlet inte har tillräcklig effekt ska du kontakta läkaren.

Om du tidigare har använt en annan inhalator som innehåller beklometasondipropionat ska du rådfråga läkaren, eftersom den effektiva dosen av beklometasondipropionat i Riarify för behandling av KOL kan vara lägre än för vissa andra inhalatorer.

Administreringsätt

Riarify är avsett för inhalation.

Du ska inhalera läkemedlet genom munnen så att läkemedlet förs direkt ned i lungorna.

Detta läkemedel finns i en tryckbehållare i en inhalator av plast med ett munstycke.

Riarify finns tillgängligt i tre behållarstorlekar:

- en behållare som ger 60 doser
- en behållare som ger 120 doser
- en behållare som ger 180 doser.

Om du har ordinerats en behållare som ger 60 doser eller 120 doser

Det finns en dosräknare på inhalatorns baksida som visar hur många doser som finns kvar. Varje gång du trycker på tryckbehållaren kommer en dos läkemedel att avges och dosräknaren räknar ned en dos. Var försiktig så att du inte tappar inhalatorn eftersom det kan göra att dosräknaren räknar ned.

Om du har ordinerats en behållare som ger 180 doser

Det finns en dosindikator på inhalatorns baksida som visar hur många doser som finns kvar. Varje gång du trycker på tryckbehållaren kommer en dos läkemedel att avges och dosindikatorn roterar en liten bit. Antalet kvarvarande doser visas i intervall om 20. Var försiktig så att du inte tappar inhalatorn eftersom det kan göra att dosindikatorn räknar ned.

Testa inhalatorn

Innan inhalatorn används för första gången ska du testa din inhalator för att säkerställa att den fungerar korrekt.

1. Beroende på vilken behållarstorlek du har ordinerats, kontrollera att dosräknaren visar 61 eller 121, eller att dosindikatorn visar 180.
2. Ta bort skyddslocket från munstycket.
3. Håll inhalatorn upprätt med munstycket nedåt.
4. Rikta munstycket bort från dig och tryck bestämt på tryckbehållaren för att spraya en dos.
5. Kontrollera dosräknaren/-indikatorn. Om du testar inhalatorn för första gången ska räknaren visa:

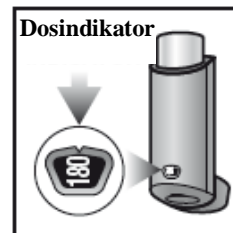
60
- vid användning av behållare som ger 60 doser



120
- vid användning av behållare som ger 120 doser



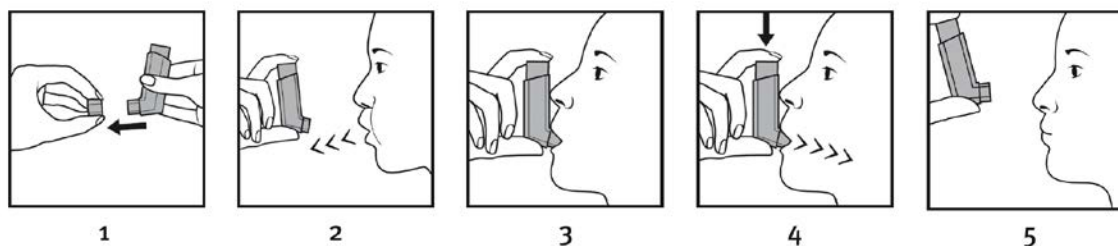
180
- vid användning av behållare som ger 180 doser



Hur du använder inhalatorn

Stå eller sitt upprätt vid inhalering.

VIKTIGT: Utför inte steg 2 till 5 för snabbt



1. Ta bort skyddslocket från munstycket och kontrollera att munstycket är rent och fritt från damm och smuts.
2. Andas ut långsamt och töm lungorna på så mycket luft som möjligt.
3. Håll inhalatorn upprätt med munstycket nedåt och placera munstycket mellan tänderna utan att bita i det. Slut sedan läpparna runt munstycket med tungan under det.
4. Andas in långsamt och djupt genom munnen tills lungorna är fulla av luft (det bör ta ungefär 4-5 sekunder). Omedelbart efter att inandningen har påbörjats trycker du bestämt ned den övre delen av inhalatorn för att spraya en dos.
5. Håll andan så länge som möjligt, ta sedan bort inhalatorn från munnen och andas ut långsamt. Andas inte ut genom inhalatorn.
6. Kontrollera dosräknaren (60/120 doser) för att säkerställa att den har räknat ned en dos eller att dosindikatorn (180 doser) har roterat en liten bit.

För den andra dosen håller du kvar inhalatorn upprätt i ungefär en halv minut och upprepar sedan steg 2 till 5.

Om du ser att spraydimma kommer ut från den övre delen av inhalatorn eller via mungiporna betyder det att Riarify inte kommer ned i lungorna som det ska. Ta ytterligare en spraydos i enlighet med anvisningarna från steg 2.

Sätt tillbaka skyddslocket på munstycket efter användning.

Förebygg svampinfektion i munnen och svalget genom att skölja munnen eller gurgla med vatten utan att svälja, eller borsta tänderna efter varje användning av inhalatorn.

Tidpunkt för byte av inhalator

Du bör skaffa en ny inhalator när dosräknaren/-indikatorn visar siffran 20. Sluta att använda inhalatorn när dosräknaren/-indikatorn visar 0 eftersom eventuell kvarvarande läkemedel i behållaren kan vara otillräcklig för att ge dig en fullständig dos.

Om du har ett svagt grepp kan det vara lättare att hålla inhalatorn med båda händerna: placera båda pekfingrarna på den övre delen av inhalatorn och båda tummarna på inhalatorns nedre del.

Om du tycker det är svårt att använda inhalatorn samtidigt som du andas in kan du använda andningsbehållaren AeroChamber Plus. Fråga läkare eller apotekspersonal om denna behållare. Det är viktigt att du läser bipacksedeln som du får med andningsbehållaren AeroChamber Plus och att du noga följer bruksanvisningen om hur andningsbehållaren AeroChamber Plus ska användas och rengöras.

Rengöring av Riarify-inhalatorn

Du bör rengöra din inhalator en gång i veckan.

1. Ta inte bort tryckbehållaren från inhalatorn. Använd inte vatten eller annan vätska för att rengöra din inhalator.
2. Ta bort munstyckets skyddshylsa genom att dra av den från inhalatorn.
3. Torka av munstyckets insida och utsida och inhalatorn med en ren och torr duk eller servett.
4. Sätt tillbaka munstyckets skyddshylsa.

Om du har använt för stor mängd av Riarify

Det är viktigt att du tar dosen enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den ordinerade dosen utan att tala med läkare.

Om du tar för stor mängd Riarify kan biverkningar, som beskrivs i avsnitt 4, förekomma.

Tala om för läkaren om du har använt för stor mängd av Riarify och om du får något av dessa symtom. Din läkare kan vilja ta några blodprov.

Tala med läkare om du får något av ovanstående symtom.

Om du har glömt att använda Riarify

Ta nästa dos så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags att ta nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen och i stället bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Riarify

Det är viktigt att du använder Riarify varje dag. Sluta inte använda Riarify eller minska dosen, även om du känner dig bättre eller är symptomfri. Om du vill göra det ska du kontakta läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Det finns en risk för förvärrad andnöd eller väsende andning omedelbart efter användning av Riarify och detta kallas paradoxal bronkospasm (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare). Om detta inträffar ska du sluta använda Riarify och i stället genast använda din snabbverkande vidbehovsinhalator för att behandla andnöd och väsende andning. Kontakta omedelbart läkare.

Tala omedelbart om för läkare

- om du får allergiska reaktioner som hudallergi, nässelfeber, klåda, hudutslag (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare), hudrodnad, svullnad av hud eller slemhinnor, särskilt ögon, ansikte, läppar och svalg (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).
- om du upplever smärta eller obehag i ögonen, tillfällig dimsyn, ljusringar eller färgintryck i synfältet tillsammans med röda ögon. Dessa kan vara tecken på en akut attack av trångvinkelglaukom (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

Tala om för läkare om du har något av följande symtom medan du använder Riarify eftersom de kan vara symtom på en lunginflammation (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- feber eller frossa
- ökad slemproduktion, förändrad färg på slemmet
- ökad hosta eller ökade andningssvårigheter.

Möjliga biverkningar anges nedan enligt frekvens.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- halsont
- rinnande eller täppt näsa och nysningar
- svampinfektioner i munnen. Minska risken för dessa biverkningar genom att skölja munnen, gurgla med vatten eller borsta tänderna omedelbart efter inhalation
- heshet
- huvudvärk
- urinvägsinfektion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- | | |
|--|---|
| • influensaliknande symtom | • halsirritation |
| • bihåleinflammation | • näsblod |
| • kliande, rinnande eller täppt näsa | • rodnad i svalget |
| • svampinfektioner i hals eller matstrupe (esofagus) | • muntorrhet |
| • svampinfektion i vagina | • diarré |
| • rastlöshet | • sväljsvårigheter |
| • darrningar | • sjukdomskänsla |
| • yrsel | • orolig mage |
| • smakförändringar eller nedsatt smak | • obehagskänsla i magen efter måltid |
| • domningar | • brännande känsla i läpparna |
| • öroninflammation | • karies |
| • oregelbundna hjärtslag | • hudutslag, nässelfeber, klåda |
| • förändringar på elektrokardiogram (EKG) | • inflammation i munslemhinnan, med eller utan sår |
| • ovanligt snabba hjärtslag och hjärtrytmrubbningar | • ökad svettning |
| • hjärtklappning (onormala hjärtslag) | • muskelkramper och muskelsmärta |
| • ansiktsrodnad | • smärta i armar eller ben |
| • ökat blodflöde till vissa vävnader i kroppen | • smärta i muskler, skelett eller leder i bröstet |
| • astmaanfall | • trötthet |
| • hosta och slemhosta | • höjt blodtryck |
| | • minskning av nivåer av vissa ämnen i blodet: av vissa vita blodkroppar som kallas granulocyter, av kalium eller av kortisol |
| | • ökning av vissa beståndsdelar i blodet: glukos, C-reaktivt protein, antalet blodplättar, insulin, fria fettsyror eller ketoner. |

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- svampinfektioner i bröstet
- minskad aptit
- sömnstörningar (för lite eller för mycket sömn)
- trånghetskänsla över bröstet
- känsla av överhoppade hjärtslag eller extra hjärtslag, vanligtvis långsamma hjärtslag
- försämring av astma
- läckage av blod från ett kärl till omgivande vävnad
- sänkt blodtryck
- svaghet
- smärta i bakre delen av munnen och svalget
- inflammation i svalget
- torr hals
- täta och smärtande urinerings
- svårigheter och smärta vid urinerings njurinflammation.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- låg nivå av vissa blodkroppar som kallas blodplättar
- andnöd
- svullna händer och fötter
- tillväxthämning hos barn och ungdomar.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- dimsyn.

Användning av höga doser inhalede kortisonpreparat under längre tid kan i mycket sällsynta fall orsaka effekter i kroppen:

- försämrad funktion för binjurerna (binjuresuppression)
- minskad bentäthet
- grumling av ögats lins (grå starr eller katarakt).

Riarify innehåller inte någon hög dos av inhalede kortikosteroid men läkaren kan vilja mäta kortisolnivåerna i blodet då och då.

Följande biverkningar kan också inträffa vid användning av höga doser inhalede kortisonpreparat under längre tid men frekvensen är för närvarande inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- depression
- oro, nervositet, känsla av att vara uppjagad eller retlighet.

Det är mer troligt att dessa biverkningar förekommer hos barn.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Riarify ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

Utsätt inte för temperaturer över 50 °C.

Punktera inte tryckbehållaren.

Före utlämnande:

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Efter utlämnande (när du får läkemedlet från apoteket):

Tryckbehållare med 60 spraydoser: Förvara inhalatorn vid högst 25 °C i högst 2 månader.
Tryckbehållare med 120 (från enpack eller flerpack) eller 180 spraydoser: Förvara inhalatorn vid högst 25 °C i högst 4 månader.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är: beklometasondipropionat, formoterolfumaratdihydrat och glykopyrronium.

Varje avgiven dos (dosen som lämnar munstycket) innehåller 87 mikrogram beklometasondipropionat, 5 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 9 mikrogram glykopyrronium (som 11 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Varje uppmätt dos (dosen som lämnar ventilen) innehåller 100 mikrogram beklometasondipropionat, 6 mikrogram formoterolfumaratdihydrat och 10 mikrogram glykopyrronium (som 12,5 mikrogram glykopyrroniumbromid).

Övriga innehållsämnen är: vattenfri etanol (se avsnitt 2), saltsyra, drivgas: norfluran.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Riarify är en inhalationsspray, lösning.

Riarify tillhandahålls som en tryckbehållare (aluminium) med en doseringsventil. Tryckbehållaren är placerad i en inhalator av plast. Denna består av ett munstycke försett med ett skyddslock av plast och antingen en dosräknare (behållare med 60 och 120 doser) eller en dosindikator (behållare med 180 doser).

Varje förpackning innehåller en tryckbehållare som antingen ger 60 spraydoser, 120 spraydoser eller 180 spraydoser. Det finns dessutom multipelförpackningar som innehåller antingen 240 spraydoser (2 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera) eller 360 spraydoser (3 tryckbehållare med 120 spraydoser vardera).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italien

Tillverkare

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Italien

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Frankrike

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Österrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: + 30 210 6179763

España

Covex, SA
Tel: + 34 91 845 02 00

Frankrike

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Irland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Τηλ: + 39 0521 2791

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.