

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNACILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Riarify 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Riarify vsebuje 8,856 mg etanola na sprožitev.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Brezbarvna do rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vzdrževalno zdravljenje pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), ki ni ustrezno zdravljena s kombinacijo inhalacijskega kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ ali s kombinacijo dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev (za učinke na obvladovanje simptomov in preprečevanje poslabšanja glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Največji odmerek sta dve inhalaciji dvakrat na dan.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Zdravilo Riarify se lahko uporablja v priporočenem odmerku pri bolnikih z blago (stopnjo glomerularne filtracije [GFR] od ≥ 50 do < 80 ml/min/1,73 m²) do zmerno (GFR od ≥ 30 do < 50 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic. Uporaba pri bolnikih s hudo (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (GFR < 15 ml/min/1,73 m²), ki zahteva dializno

zdravljenje, zlasti v povezavi s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, je možna le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2).

Okvara jeter

Relevantnih podatkov o uporabi zdravila Riarity pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni, zato je treba zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Riarity ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji (pri otrocih, starih do 18 let) za indikacijo KOPB.

Način uporabe

Za inhaliranje.

Za zagotovitev pravilne uporabe zdravila mora zdravnik ali drug zdravstveni delavec bolniku pokazati, kako se inhalator pravilno uporablja, nato pa redno preverjati ustreznost bolnikove tehnike inhaliranja (glejte spodnja "Navodila za uporabo"). Bolniku je treba svetovati, da natančno prebere Navodilo za uporabo in sledi napotkom v navodilu.

To zdravilo je opremljeno s števcem odmerkov ali kazalnikom odmerkov, ki je na zadnji strani inhalatorja in kaže, koliko sprožitve je še ostalo. Pri tlačnem vsebniku s 60 in 120 sprožitvami vsak bolnikov pritisk na vsebnik sprosti razpršek raztopine, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pri tlačnem vsebniku s 180 sprožitvami se z vsakim bolnikovim pritiskom na vsebnik sprosti razpršek raztopine, kazalnik pa se malo zasuče, število preostalih razprškov pa je prikazano v intervalih po 20. Bolniku je treba naročiti, naj pazijo, da jim inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Navodila za uporabo

Priprava inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja naj bolnik sproži en odmerek v zrak, da preveri, ali inhalator deluje pravilno (priprava). Pred pripravo tlačnega vsebnika s 60, 120 ali 180 sprožitvami mora števec/kazalnik odmerkov kazati 61, 121 oz. 180. Po pripravi mora števec/kazalnik odmerkov kazati 60, 120 ali 180.

Uporaba inhalatorja

Bolnik naj med vdihavanjem iz inhalatorja stoji ali vzravnano sedi. Sledi naj naslednjim korakom. POMEMBNO: bolnik naj korakov od 2 do 5 ne opravi prehitro:

1. Bolnik naj z ustnika sname zaščitni pokrovček in preveri, ali je ustnik čist in brez prahu ali umazanije ali drugih tujkov.
2. Bolnik naj izdihne počasi in čim bolj globoko, kolikor je le mogoče, da izprazni pljuča.
3. Bolnik naj drži inhalator navpično, tako da je telo inhalatorja obrnjeno navzgor, in vstavi ustnik med zobe, vendar ga ne sme ugrizniti. Z ustnicami naj objame ustnik, jezik naj bo plosko pod njim.
4. Sočasno naj bolnik počasi in globoko vdihne skozi usta, da se pljuča napolnijo z zrakom (to naj traja približno 4 – 5 sekund). Takoj po začetku vdihavanja naj bolnik čvrsto pritisne zgornji del tlačnega vsebnika, da sprosti en razpršek.
5. Bolnik naj zadrži dih, dokler mu to ne postane neprijetno, nato vzame inhalator iz ust in počasi izdihne. Bolnik ne sme izdihniti v inhalator.
6. Bolnik naj nato preveri števec odmerkov ali kazalnik odmerkov in se prepriča, da se je ustrezno premaknil.

Za vdihavanje drugega razprška naj bolnik približno 30 sekund drži inhalator navpično in ponovi korake od 2 do 6.

Če se po inhalaciji iz inhalatorja ali ustnih kotov pojavi meglica, mora bolnik postopek ponoviti od 2. koraka dalje.

Po uporabi naj bolnik inhalator zapre z zaščitnim pokrovčkom ustnika in preveri števec oz. kazalnik odmerkov.

Po inhaliranju naj si bolnik izpere usta, grgra vodo brez požiranja ali si umije zobe (glejte tudi poglavje 4.4).

Kdaj je potreben nov inhalator

Bolniku je treba svetovati, da si priskrbi nov inhalator, ko števec ali kazalnik odmerkov kaže številko 20. Ko števec ali kazalnik odmerkov pokaže 0, mora bolnik inhalator prenehati uporabljati, saj preostali razprški v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Dodatna navodila za posebne skupine bolnikov

Bolniki s šibkimi rokami bodo inhalator morda lažje držali z obema rokama. V ta namen je treba kazalca položiti na vrh, palca pa na dno tlačnega vsebnika.

Bolniki, ki s težavo uskladijo sprožitev aerosola z vdihavanjem, lahko uporabljajo nastavek AeroChamber Plus, ki mora biti pravilno očiščen, kot je opisano v priloženem navodilu. Zdravnik ali farmacevt mora bolnikom svetovati o pravilni uporabi in negi inhalatorja in nastavka ter o tehniki preverjanja zagotovitve optimalne dostave inhalirane učinkovine v pljuča. Bolnik lahko to doseže z nastavkom AeroChamber Plus v enem neprekinjenem počasnem in globokem vdihu skozi nastavek in brez prekinitev med sprožitvijo in inhalacijo. Druga možnost je, da bolnik po sprožitvi preprosto vdihava in izdihava (skozi usta), kot navaja navodilo za nastavek, da s tem dobi zdravilo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Čiščenje

Za redno čiščenje inhalatorja mora bolnik vsak teden sneti pokrov z ustnika in ustnik od zunaj in znotraj obrisati s suho krpo. Tlačnega vsebnika naj ne ločuje od sprožilca in naj za čiščenje ustnika ne uporablja vode ali drugih tekočin.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni za akutno uporabo

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje akutnih epizod bronhospazmov ali za zdravljenje akutnega poslabšanja bolezni (tj. kot rešilno zdravljenje).

Preobčutljivost

Po jemanju zdravila so poročali o takojšnjih preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo znaki, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti angioedem (vključno s težavami pri dihanju ali požiranju, oteklostjo jezika, ustnic in obraza), urtikarijo ali kožni izpuščaj, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti drugo zdravljenje.

Paradoksni bronhospazem

Paradoksni bronhospazem se lahko pojavi s takojšnjim poslabšanjem piskajočega dihanja in kratke sape po odmerjanju. To je treba takoj zdraviti s hitro delujočim inhalacijskim bronhodilatatorjem (olajševalcem). Zdravljenje je treba takoj prekiniti, bolnika pregledati in uvesti drugo zdravljenje, če je to potrebno.

Poslabšanje bolezni

Priporoča se, da se zdravljenja ne prekine nenadoma. Če bolniki menijo, da zdravljenje ni učinkovito, naj z zdravljenjem nadaljujejo, vendar naj poiščejo medicinski nasvet. Povečana uporaba olajševalnih bronhodilatatorjev kaže na slabšanje osnovne bolezni, zato je treba zdravljenje ponovno oceniti. Nenadno in napredujoče slabšanje simptomov je lahko življenjsko ogrožajoče, zato mora bolnika nujno pregledati zdravnik.

Kardiovaskularni učinki

Zaradi prisotnosti dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂ in dolgodelujočega antagonist muskarinskih receptorjev je treba zdravilo Riarify je treba uporabljati previdno pri bolnikih s srčnimi aritmijami, zlasti z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje in tahiaritmijami (pospešeno in/ali nepravilno bitje srca, vključno z atrijsko fibrilacijo), idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, hudo boleznijo srca (zlasti akutni miokardni infarkt, ishemična bolezen srca, kongestivno srčno popuščanje), okluzivnimi boleznimi žilja (zlasti arterioskleroza), arterijsko hipertenzijo in anevrizmo.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov z znanim podaljšanjem intervala QTc ali sumom nanj (QTc > 450 milisekund za moške ali > 470 milisekund za ženske), bodisi prirojenim ali povzročenim z zdravili. Bolniki z diagnozo opisanih kardiovaskularnih bolezni so bili izključeni iz kliničnih študij z zdravilom Riarify.

Če je načrtovana anestezija s halogeniranimi anestetiki, je treba zagotoviti, da se zdravilo Riarify ne uporabi vsaj 12 ur pred začetkom anestezije, saj obstaja tveganje srčnih aritmij.

Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s tirotoksikozo, sladkorno boleznijo, feokromocitomom in nezdravljeno hipokaliemijo.

Pljučnica pri bolnikih s KOPB

Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroide, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah.

Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje.

Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB.

Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (ITM) in huda oblika KOPB.

Sistemiški učinki kortikosteroidov

Pri vseh inhalacijskih kortikosteroidih se lahko pojavijo sistemiški učinki, zlasti ob velikih odmerkih, ki se jih jemlje dolgo časa. Dnevni odmerek zdravila Riarify ustreza srednjemu odmerku inhalacijskega kortikosteroida; poleg tega so ti učinki bistveno manj verjetni med uporabo inhalacijskih kortikosteroidov kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemiški učinki vključujejo: Cushingov sindrom, njim povezane značilnosti, supresija delovanja nadledvičnih žlez, upočasnitev rasti, zmanjšanje mineralne gostote kosti, in redkeje vrsto psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (zlasti pri otrocih). Zato so redni pregledi bolnikov pomembni.

Zdravilo Riarify je treba pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo ter pri bolnikih z glivično in virusno okužbo dihal uporabljati previdno.

Hipokaliemija

Zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta₂ lahko povzroči potencialno resno hipokaliemijo. To lahko povzroči neželene kardiovaskularne učinke. Posebna pozornost se svetuje pri bolnikih s hudo boleznijo, ker lahko hipoksija stopnjuje ta učinek. Hipokaliemijo lahko okrepi tudi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki lahko inducirajo hipokaliemijo, kot so derivati ksantina, steroidi in diuretiki (glejte poglavje 4.5).

Previdnost se priporoča tudi pri uporabi številnih olajševalnih bronhodilatatorjev. V takih situacijah se priporoča nadziranje serumske koncentracije kalija.

Hiperglikemija

Inhaliranje formoterola lahko povzroči povišanje ravni glukoze v krvi. Zato je treba med zdravljenjem spremljati ravni glukoze v krvi po uveljavljenih smernicah za bolnike s sladkorno boleznijo.

Antiholinergični učinek

Glikopironij je treba pri bolnikih z glavkomom z zaprtim zakotjem, prostatično hiperplazijo ali zastajanjem urina uporabljati previdno. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem in jim naročiti, naj prenehajo uporabljati zdravilo Riarify in se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo ti znaki ali simptomi.

Prav tako se zaradi antiholinergičnega učinka glikopironija dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Riarify z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s hudo okvaro ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, vključno s tistimi s končno ledvično odpovedjo, ki zahteva dializno zdravljenje, zlasti če je povezana s pomembnim zmanjšanjem telesne mase, se lahko zdravilo Riarify uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Bolniki s hudo okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se lahko zdravilo Riarify uporablja le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj (glejte poglavje 5.2). Te bolnike je treba spremljati zaradi možnih neželenih učinkov.

Preprečevanje orofaringealnih okužb

Z namenom zmanjšanja orofaringealnih okužb s kandido je treba bolnikom svetovati, da si usta izperejo z vodo ali jo grgrajo, a naj je ne pogoltnejo, ali da si po inhaliranju predpisane odmerka umijejo zobe.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Vsebnost etanola

Zdravilo vsebuje 8,856 mg etanola na sprožitev, kar ustreza 17,712 mg na odmerek iz dveh sprožitev. Obstaja teoretična možnost za interakcije, zlasti pri občutljivih bolnikih, ki jemljejo disulfiram ali metronidazol.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Ker se glikopironij izloča v glavnem skozi ledvice, se lahko pojavijo interakcije z zdravili, ki vplivajo na mehanizem ledvičnega izločanja (glejte poglavje 5.2). Učinek zaviranja organskega kationskega prenašalca (z uporabo cimetidina kot primarnega zaviralca prenašalcev OCT2 in MATE1) v ledvicah na dispozicijo inhaliranega glikopironija je pokazal omejeno povečanje skupne sistemske izpostavljenosti (AUC_{0-t}) za 16 % in majhno zmanjšanje ledvičnega izločanja za 20 % zaradi sočasnega dajanja cimetidina.

Beklometazon je manj odvisen od presnove s pomočjo encimov CYP3A kot nekateri drugi kortikosteroidi in na splošno medsebojno delovanje ni verjetno, vendar ni mogoče izključiti možnosti sistemskih učinkov pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A (npr. ritonavirja, kobicistata), zato se pri uporabi tovrstnih zdravil priporočata previdnost in ustrezno spremljanje.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

V povezavi s formoterolom

Nekardioselektivnim zaviralcem beta-adrenergičnih receptorjev (vključno s kapljicami za oko) se je treba pri bolnikih, ki uporabljajo inhalacijski formoterol, izogniti. Če se dajejo zaradi nujnih razlogov, se učinek formoterola zmanjša ali izniči.

Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih zdravil ima lahko aditivni učinek, zato je pri predpisovanju drugih beta-adrenergičnih zdravil sočasno s formoterolom potrebna previdnost.

Sočasno zdravljenje s kinidinom, dizopiramidom, prokainamidom, antihistaminiki, zaviralci monoaminooksidaze, tricikličnimi antidepresiivi in fenotiazini lahko podaljša interval QT in poveča tveganje ventrikularnih aritmij. Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol zmanjšajo toleranco srca za simpatikomimetike beta₂.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko pri bolnikih sproži hipertenzivno reakcijo.

Pri tistih bolnikih, ki sočasno dobijo anestetik iz skupine halogeniranih ogljikovodikov, je večja nevarnost pojava aritmij.

Sočasno zdravljenje z derivati ksantina, steroidi ali diuretiki lahko še okrepi morebitno hipokaliemično delovanje agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, zdravljenih z digitalisovimi glikozidi, lahko hipokaliemija poveča nagnjenost k motnjam srčnega ritma.

V povezavi z glikopironijem

Dolgotrajnega sočasnega dajanja zdravila Riarify z drugimi zdravili, ki vsebujejo antiholinergike, niso preučili in se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ljudeh ni izkušenj ali dokazov o varnosti uporabe pogonskega plina norflurana (HFA134a) med nosečnostjo ali dojenjem. Vendar pa študije učinka HFA134a na sposobnost razmnoževanja in razvoj zarodka/plodu pri živalih niso pokazale klinično pomembnih neželenih učinkov.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Riarify pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da glukokortikoidi povzročajo učinke v zgodnji gestacijski fazi, medtem ko imajo beta₂-simpatomimetiki,

kot je formoterol, tokolitične učinke. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in med porodom uporabi zdravila Riarity bolj izogibati.

Zdravilo Riarity se lahko med nosečnostjo uporablja le, če so pričakovane koristi za mater večje od možnega tveganja za zarodek. Pri dojenčkih in novorojenčkih, rojenim materam, ki so prejele večje odmerke, je treba zato spremljati pojav zaviranja nadledvičnih žlez.

Dojenje

Ni relevantnih kliničnih podatkov o uporabi zdravila Riarity med dojenjem pri ljudeh.

Glukokortikoidi se izločajo v materino mleko. Razumno je predvidevati, da se tudi beklometazondipropionat in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se formoterol ali glikopironij (vključno z njunimi presnovki) izločata v materino mleko, a so ju zaznali v mleku živali v laktaciji. Antiholinergiki kot glikopironij lahko zavrejo laktacijo. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Riarity, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Specifičnih študij varnosti zdravila Riarity glede plodnosti pri ljudeh niso izvedli. Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Riarity nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s KOPB oz. astmo so bili: disfonija (0,3 % oz. 1,5 %) in oralna kandidiaza (0,8 % oz. 0,3 %), ki sta normalno povezana z inhalacijskimi kortikosteroidi; mišični spazmi (0,4 % oz. 0,2 %), ki se lahko pripišejo sestavini dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta₂; suha usta (0,4 % oz. 0,5 %), kar je običajni antiholinergični učinek. Pri bolnikih z astmo neželeni učinki običajno prevladujejo v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja in postanejo manj pogosti pri dolgoročni uporabi (po 6 mesecih zdravljenja).

Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih študijah in izkušnjah v obdobju trženja zdravila, in so povezani z beklometazondipropionatom/formoterolom/glikopironijem, in seznam neželenih učinkov za posamezne sestavine na trgu so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov
Infekcijske in parazitske bolezni	pljučnica (pri bolnikih s KOPB), faringitis, oralna kandidiaza, okužba sečil ¹ , nazofaringitis ¹	pogosti
	gripa ¹ , oralna glivična okužba, orofaringealna kandidiaza, glivični (oro)faringitis, ezofagealna kandidiaza ¹ , sinusitis ¹ , rinitis ¹ , gastroenteritis ¹ , vulvovaginalna kandidiaza ¹	občasni
	okužbe spodnjih dihal (glivične)	redki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	granulocitopenija ¹	občasni
	trombocitopenija ¹	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijski dermatitis ¹	občasni
	preobčutljivostne reakcije, vključno z eritemom, edemom ustnic, obraza, oči in faringealnim edemom	redki
Bolezni endokrinega sistema	supresija nadledvične žleze ¹	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hiperglikemija	občasni
	zmanjšan apetit	redki
Psihiatrične motnje	nemir ¹	občasni
	psihomotorična hiperaktivnost ¹ , motnje spanja ¹ , anksioznost, depresija ¹ , agresija ¹ , spremenjeno vedenje (predvsem pri otrocih) ¹	neznana pogostnost
	nespečnost	redki
	glavobol	pogosti
Bolezni živčevja	tremor, omotica, disgevizija ¹ , hipoestezijska	občasni
	hipersomnija	redki
	zamegljen vid ¹ (glejte tudi poglavje 4.4)	neznana pogostnost
Očesne bolezni	glavkom ¹ , katarakta ¹	zelo redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	otosalpingitis ¹	občasni
Srčne bolezni	atrijska fibrilacija, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, tahikardija, tahiaritmija ¹ , palpitacije	občasni
	angina pectoris (stabilna ¹ in nestabilna), ekstrasistole (ventrikularne ¹ ali supraventrikularne), nodalni ritem, sinusna bradikardija	redki
Žilne bolezni	hiperemija ¹ , vročinski oblivi ¹ , hipertenzija	občasni
	ekstravazacija krvi	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija	pogosti
	astmatska kriza ¹ , kašelj, produktivni kašelj ¹ , draženje žrela, epistaksa ¹ , faringealni eritem	občasni
	paradokсни bronhospazem ¹ , poslabšanje astme, orofaringealna bolečina, faringealno vnetje, suho žrelo	redki
	dispneja ¹	zelo redki
Bolezni prebavil	driska ¹ , suha usta, disfagija ¹ , navzea ¹ , dispepsija ¹ , skeleč občutek na ustnicah ¹ , zobni karies ¹ , (aftozni) stomatitis	občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj ¹ , urtikarija ¹ , pruritus, hiperhidroza ¹	občasni
	angioedem ¹	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazem, mialgija, bolečine v okončinah ¹ , mišično-skeletna bolečina v prsnem košu ¹	občasni
	zaostanek v rasti ¹	zelo redki
Bolezni sečil	disurija, retencija urina, nefritis ¹	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ¹	občasni
	astenija	redki
	periferni edem ¹	zelo redki

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost neželenih učinkov
Preiskave	zvečanje ravni C-reaktivnega proteina ¹ , počano število trombocitov ¹ , zvečanje vrednosti prostih maščobnih kislin ¹ , zvečanje ravni insulina v krvi ¹ , zvečanje vrednosti ketonskih teles v krvi ¹ , zmanjšanje ravni kortizola ¹	občasni
	zvišanje krvnega tlaka ¹ , znižanje krvnega tlaka ¹	redki
	zmanjšanje kostne gostote ¹	zelo redki

¹ Neželeni učinki, poročani v povzetku glavnih značilnosti zdravila za vsaj eno od posamičnih sestavin, ki pa jih niso opazili med neželenimi učinki v kliničnem razvoju zdravila Riarify

Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so naslednji običajno povezani z:

Beklometazondipropionatom

Pljučnica, oralna glivična okužba, glivična okužba spodnjih dihal, disfonija, draženje žrela, hiperglikemija, psihiatrične motnje, zmanjšanje ravni kortizola, zamegljen vid;

Formoterolom

Hipokaliemija, hiperglikemija, tremor, palpitacije, mišični spazmi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, zvišanje krvnega tlaka, znižanje krvnega tlaka, atrijska fibrilacija, tahikardija, tahiaritmija, angina pectoris (stabilna in nestabilna), ventrikularne ekstrasistole, nodalni ritem;

Glikopironijem

Glavkom, atrijska fibrilacija, tahikardija, palpitacije, suha usta, zobni karies, disurija, retencija urina, okužba sečil.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Riarify lahko povzroči znake in simptome zaradi farmakološkega delovanja posamičnih sestavin, vključno s tistimi, ki se pojavijo pri prevelikem odmerjanju drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ ali antiholinergikov in so skladni z znanimi učinki razreda inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). Če pride do prevelikega odmerjanja je treba bolnikove simptome zdraviti podporno in bolnika ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, adrenergiki v kombinaciji z antiholinergiki, vključno s kortikosteroidi v trojnih kombinacijah, oznaka ATC: R03AL09.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Riarify vsebuje beklometazondipropionat, formoterol in glikopironij (kombinacija BDP/FF/G) v obliki raztopine, iz katere nastane aerosol z izredno majhnimi delci s srednjim masnim aerodinamičnim premerom (MMAD - *mass median aerodynamic diameter*) približno 1,1 mikrometra in kodepozicijo treh učinkovin. Aerosolni delci zdravila Riarify so povprečno veliko manjši kot delci v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev.

Beklometazondipropionat v obliki izredno majhnih delcev ima veliko močnejši učinek kot formulacije, kjer porazdelitev ni v obliki izredno majhnih delcev (100 mikrogramov beklometazondipropionata v obliki izredno majhnih delcev v zdravilu Riarify ustreza 250 mikrogramom beklometazondipropionata v formulacijah, ki niso v obliki izredno majhnih delcev).

Beklometazondipropionat

V priporočenih odmerkih inhalirani beklometazondipropionat deluje v pljučih glukokortikoidno protivnetno. Glukokortikoidi se obsežno uporabljajo za zaviranje vnetij pri kroničnih vnetnih boleznih dihalnih poti. Njihovo delovanje poteka z vezavo na glukokortikoidne receptorje v citoplazmi, kar poveča transkripcijo genov, ki kodirajo protivnetne proteine.

Formoterol

Formoterol je selektivni agonist adrenergičnih receptorjev beta₂, ki pri bolnikih z reverzibilno obstrukcijo dihal povzroči sprostitve gladkih mišic v bronhijih. Bronhodilatacijski učinek se pojavi hitro, od 1 do 3 minut po inhalaciji, in traja 12 ur po uporabi odmerka.

Glikopironij

Glikopironij je dolgodelujoči antagonist muskarinskih receptorjev (antiholinergik) z visoko afiniteto, ki se uporablja za inhaliranje pri bronhodilatatornem zdravljenju. Glikopironij deluje tako, da zavira bronhokonstriktorno delovanje acetilholina na gladke mišične celice v dihalnih poteh, s čimer omogoči dilatacijo dihalnih poti. Glikopironijev bromid je antagonist muskarinskih receptorjev z visoko afiniteto in dokazali so, da je za humane receptorje M₃ več kot 4-krat bolj selektiven kot za humane receptorje M₂.

Klinična učinkovitost in varnost

Faza III kliničnega razvojnega programa pri KOPB, izvedena s kombinacijo BDP/FF/G 87/5/9, je vključevala dve 52-tedenski študiji z aktivno kontrolo. V študiji TRILOGY so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov, dve inhalaciji dvakrat na dan (1.368 randomiziranih bolnikov). V študiji TRINITY so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s tiotropijem 18 mikrogramov praška za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan; poleg tega so učinke primerjali s trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov (kar ustreza danemu odmerku 84,6/5,0 mikrograma), dve inhalaciji dvakrat na dan, plus tiotropij 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (2.691 randomiziranih bolnikov). V obe navedeni študiji so bili vključeni bolniki s klinično diagnozo KOPB s hudo do zelo hudo omejitvijo pretoka zraka (FEV₁ manj kot 50 % predvidenega) s simptomi, ocenjenimi z oceno 10 ali več po testu za oceno KOPB (CAT, COPD Assessment Test) in z najmanj enim poslabšanjem KOPB v preteklem letu. Ti dve študiji sta vključevali približno 20 % bolnikov, ki so uporabljali nastavek AeroChamber Plus.

Izvedli so tudi dve študiji faze IIIb v podporo klinični učinkovitosti in varnosti kombinacije BDP/FF/G. TRISTAR je bila 26-tedenska odprta študija, nadzorovana z učinkovino, v kateri so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s kombinacijo, sestavljeno iz fiksne kombinacije flutikazona/vilanterola 92/22 mikrogramov prašek za inhaliranje, ena inhalacija enkrat na dan plus tiotropij 18 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (1.157 randomiziranih bolnikov). TRIBUTE je bila 52-tedenska študija, nadzorovana z učinkovino, v kateri so primerjali kombinacijo BDP/FF/G s fiksno kombinacijo indakaterola/glikopironija 85/43 mikrogramov prašek za inhaliranje, trda kapsula, ena inhalacija enkrat na dan (1.532 randomiziranih bolnikov). Obe študiji so izvedli s podobno populacijo bolnikov s KOPB kot študiji TRILOGY in TRINITY.

Zmanjšanje poslabšanj KOPB

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 23 % (razmerje: 0,41 v primerjavi z 0,53 dogodka na bolnika/leto; p = 0,005). V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 20 % (razmerje: 0,46 v primerjavi z 0,57 dogodka na bolnika/leto; p = 0,003). V primerjavi s fiksno kombinacijo

indakaterola in glikopironija je kombinacija BDP/FF/G v 52 tednih zmanjšala stopnjo zmernih/hudih poslabšanj za 15 % (razmerje: 0,50 v primerjavi z 0,59 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,043$). V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G zmanjšala tudi stopnjo hudih poslabšanj (tj. brez zmernih poslabšanj) za 32 % (razmerje: 0,067 v primerjavi z 0,098 dogodka na bolnika/leto; $p = 0,017$). V primerjavi kombinacije BDP/FF/G s trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija, niso opazili razlik (razmerje zmernih/hudih poslabšanj: 0,46 v primerjavi z 0,45 dogodka na bolnika/leto). Poleg tega je tako v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola kot tiotropija kombinacija BDP/FF/G značilno podaljšala čas do prvega poslabšanja (razmerje tveganja 0,80 oz. 0,84; $p = 0,020$ oz. 0,015), brez razlik med zdravilom Riarify in trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija (razmerje tveganja 1,06).

Vpliv na pljučno funkcijo

FEV₁ pred odmerkom

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G izboljšala FEV₁ pred odmerkom za 81 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 63 ml po 52-tedenskem zdravljenju. V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G izboljšala FEV₁ pred odmerkom za 51 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 61 ml po 52-tedenskem zdravljenju. Ta izboljšanja so bila statistično značilna ($p < 0,001$). V primerjavi s fiksno kombinacijo indakaterola in glikopironija je kombinacija BDP/FF/G izboljšala povprečni FEV₁ pred odmerkom po 52-tedenskem zdravljenju za 22 ml ($p = 0,018$). Podobna izboljšanja so opazili v 26. in 52. tednu, čeprav niso bila statistično pomembna.

V primerjavi kombinacije BDP/FF/G in trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus tiotropija, niso opazili razlik (razlika 3 ml v FEV₁ pred odmerkom po 52 tednih zdravljenja).

FEV₁ 2 uri po odmerku

V primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola je kombinacija BDP/FF/G značilno izboljšala FEV₁ 2 uri po odmerku za 117 ml po 26-tedenskem zdravljenju in za 103 ml po 52-tedenskem zdravljenju ($p < 0,001$). Ta opazovani dogodek so merili le v študiji TRILOGY.

Inspiratorna kapaciteta (IC - inspiratory capacity)

V primerjavi s tiotropijem je kombinacija BDP/FF/G značilno izboljšala IC za 39 ml ($p = 0,025$) oz. 60 ml ($p = 0,001$) po 26 oz. 52 tednih zdravljenja. Podobne učinke so opazili, ko so primerjali zdravila Riarify in trojno kombinacijo, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov plus tiotropija. Ta opazovani dogodek so merili le v študiji TRINITY.

Simptomatski izidi

Kombinacija BDP/FF/G je značilno izboljšala dispnejo (merjeno s fokalnim seštevkom indeksa TDI – *Transition Dyspnoea Index*) po 26 tednih zdravljenja v primerjavi z izhodiščem (za 1,71 enot; $p < 0,001$), vendar prilagojena srednja razlika v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola ni bila statistično značilna (0,21 enot; $p = 0,160$). Analiza odzivnih bolnikov je pokazala, da je imel značilno večji odstotek bolnikov klinično pomembno izboljšanje (fokalni seštevki 1 ali več) po 26 tednih zdravljenja z kombinacijo BDP/FF/G v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola (57,4 % v primerjavi z 51,8 %; $p = 0,027$). TDI so merili le v študiji TRILOGY.

Kombinacija BDP/FF/G je bilo tudi statistično značilno boljše od fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola, od tiotropija in fiksne kombinacije indakaterola in glikopironija v smislu izboljšanja kakovosti življenja (izmerjeno kot skupni seštevki po vprašalniku SGRQ – *Saint George Respiratory Questionnaire*). V primerjavi kombinacije BDP/FF/G in trojne kombinacije, sestavljene iz fiksne kombinacije flutikazona in vilanterola plus tiotropija ni bilo opaznih razlik. Analiza odzivnih bolnikov je pokazala, da je imel značilno večji odstotek bolnikov klinično pomembno izboljšanje (zmanjšanje glede na izhodišče za 4 ali več) po 26 oz. 52 tednih zdravljenja s

kombinacija BDP/FF/G v primerjavi s fiksno kombinacijo beklometazondipropionata in formoterola in s tiotropijem.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Riarify za vse podskupine pediatrične populacije s KOPB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Riarify– fiksna kombinacija

Sistemska izpostavljenost beklometazondipropionatu, formoterolu in glikopironiju so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo opravili pri zdravih prostovoljcih. V študiji so primerjali podatke, pridobljene pri zdravljenju z enkratnim odmerkom zdravila Riarify (4 inhalacije po 100/6/25 mikrogramov, s formulacijo, ki je ni na trgu in ki vsebuje dvakratno odobreno jakost glikopironija) ali enkratnim odmerkom trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola 100/6 mikrogramov (4 inhalacije po 100/6 mikrogramov) plus glikopironij (4 inhalacije po 25 mikrogramov). Največja koncentracija v plazmi in sistemska izpostavljenost glavnega presnovka beklometazondipropionata (beklometazon 17-monopropionat) in formoterola sta bili podobni po dajanju fiksne kombinacije ali trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija. Za glikopironij je bila največja koncentracija v plazmi podobna po dajanju fiksne kombinacije ali trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija, medtem ko je bila sistemska izpostavljenost nekoliko večja po dajanju zdravila Riarify. Ta študija je preučila tudi morebitne farmakokinetične interakcije med učinkovinami v zdravilu Riarify na tak način, da je primerjala farmakokinetične podatke, pridobljene po enkratnem odmerku trojne kombinacije, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija ali po enem odmerku posamičnih sestavin beklometazondipropionata /formoterola ali glikopironija. Jasnih dokazov o farmakokinetičnih interakcijah ni bilo, vendar je trojna kombinacija, ki je bila sestavljena iz fiksne kombinacije beklometazondipropionata in formoterola plus glikopironija pokazala, da so ravni formoterola in glikopironija v primerjavi s posamičnimi sestavinami začasno nekoliko večje takoj po odmerjanju. Opomba: glikopironija kot posamične učinkovine v formulaciji odmernega inhalatorja pod tlakom, ki je bil uporabljen v farmakokinetičnih študijah, ni na voljo na trgu.

Sorazmernost odmerka sistemske in pljučne izpostavljenosti beklometazondipropionatu so preučili v farmakokinetični študiji, ki so jo izvedli pri zdravih prostovoljcih s formulacijami kombinacije BDP/FF/G, ki niso na trgu in vsebujejo dvakratno odobreno jakost glikopironija (v obliki odmerjene količine). V študiji so primerjali podatke, pridobljene po zdravljenju z enkratnim odmerkom (štiri inhalacije) kombinacije BDP/FF/G 200/6/25 mikrogramov ali enkratnim odmerkom (štiri inhalacije) kombinacije BDP/FF/G 100/6/25 mikrogramov (nobena formulacija ni na trgu in obe vsebujeta dvakratno odobreno jakost glikopironija). Zdravljenje s kombinacijo BDP/FF/G 200/6/25 mikrogramov je povzročilo dvakrat večjo sistemska in pljučno izpostavljenost beklometazondipropionatu in njegovemu glavnemu aktivnemu presnovku (beklometazon 17-monopropionatu) v primerjavi s kombinacijo BDP/FF/G 100/6/25 mikrogramov, kar je skladno z dvema različnima jakostima dveh formulacij. Sistemska in pljučna izpostavljenost glikopironiju in formoterolu je bila pri obeh oblikah zdravljenja podobna, čeprav so za vrednost glikopironijevega bromida C_{max} opazili večjo variabilnost.

Primerjava med študijami je pokazala, da je farmakokinetika beklometazon 17-monopropionata, formoterola in glikopironija pri bolnikih s KOPB podobna kot pri zdravih prostovoljcih.

Učinek nastavka

Pri bolnikih s KOPB je uporaba zdravila Riarify z nastavkom AeroChamber Plus je povečala v pljučih doseženo količino beklometazon 17-monopropionata, formoterola in glikopironija (največja koncentracija v plazmi se je povečala za 15 %, 58 % oz. 60 %). Skupna sistemska izpostavljenost

(izmerjena z AUC_{0-t}) je bila nekoliko zmanjšana za beklometazon 17-monopropionat (za 37 %) in formoterol (za 24 %), medtem ko se je za glikopironij povečala (za 45 %). Glejte tudi poglavje 4.2.

Učinek okvare ledvic

Blaga do huda okvara ledvic ni vplivala na sistemsko izpostavljenost (AUC_{0-t}) beklometazondipropionatu, njegovemu presnovku beklometazon 17-monopropionatu in formoterolu. Pri glikopironiju ni bilo vpliva pri osebah z blago in zmerno okvaro ledvic. Vendar pa so opazili povečanje skupne sistemske izpostavljenosti za do 2,5-krat pri osebah s hudo okvaro ledvic (stopnja glomerularne filtracije pod 30 ml/min/1,73 m²) kot posledica močnega zmanjšanja količine, izločene v urin (približno 90-odstotno zmanjšanje ledvičnega očistka glikopironija). Simulacije, opravljene na farmakokinetičnem modelu, so pokazale, da je tudi v primeru izjemnih vrednosti sopsremenljivk (telesna masa manj kot 40 kg in sočasno stopnja glomerularne filtracije pod 27 ml/min/1,73 m²) izpostavljenost učinkovinam v zdravilu Riarify ostala v razponu približno 2,5-kratnika v primerjavi z izpostavljenostjo običajnega bolnika z mediano sopsremenljivk.

Beklometazondipropionat

Beklometazondipropionat je predzdravilo s šibko afiniteto za vezavo na glukokortikoidne receptorje, ki se hidrolizira preko encimov esteraze v aktivni presnovek beklometazon 17-monopropionat, ki ima močnejšo topikalno protivnetno aktivnost v primerjavi s predzdravilom beklometazondipropionatom.

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Inhalirani beklometazondipropionat se hitro absorbira skozi pljuča; pred absorpcijo ride do znatne pretvorbev beklometazon 17-monopropionat z encimi esteraze, ki so prisotni v večini tkiv. Sistemska razpoložljivost aktivnega presnovka izhaja iz pljuč (36 %) in absorpcije zaužitega odmerka v prebavilih. Biološka uporabnost zaužitega beklometazondipropionata je zanemarljiva; vendar predsistemska pretvorba v beklometazon 17-monopropionat povzroči, da se 41 % odmerka absorbira kot aktivni presnovek. Povečanje sistemske izpostavljenosti je približno linearno z večanjem inhaliranega odmerka. Absolutna biološka uporabnost po inhalaciji je približno 2 % nominalnega odmerka za nespremenjen beklometazondipropionat in 62 % za beklometazon 17-monopropionat. Po intravenskem odmerjanju je za odstranjevanje beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnovka značilen velik očistek v plazmi (150 oz. 120 l/h), z majhnime volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja za beklometazondipropionat (20 l) in večjo porazdelitvijo njegovega aktivnega presnovka v tkivu (424 l). Vezava na beljakovine v plazmi je zmerno velika.

Izločanje

Izločanje v blatu je glavna pot izločanja beklometazondipropionata, pretežno kot polarnih presnovkov. Izločanje beklometazondipropionata in njegovih presnovkov skozi ledvice je zanemarljivo. Končna razpolovna doba izločanja je 0,5 ure za beklometazondipropionat in 2,7 ure za beklometazon 17-monopropionat.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike beklometazondipropionata pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučili, vendar pa se ne pričakuje, da bi jetrna okvara spremenila farmakokinetiko in profil varnosti beklometazondipropionata, saj se beklometazondipropionat zelo hitro presnovi z encimi esteraze, ki so prisotni v črevesnem soku, serumu, pljučih in jetrih, in tvori bolj polarne produkte, beklometazon 21-monopropionat, beklometazon 17-monopropionat in beklometazon.

Formoterol

Absorpcija in porazdelitev

Po inhalaciji se formoterol absorbira iz pljuč in prebavi. Delež inhaliranega odmerka, ki ga bolnik pogoltne po uporabi zdravila z odmernim inhalatorjem, je v razponu od 60 % do 90 %. Vsaj 65 % zaužitega deleža se absorbira iz prebavil. Največje koncentracije nespremenjene učinkovine v plazmi se pojavijo v 0,5 do 1 ure po peroralni uporabi. Vezava formoterola na beljakovine v plazmi od 61 % do 64 %, pri čemer se 34 % veže na albumin. Do nasičenja pri vezavi v razponu koncentracije, dosežene s terapevtskimi odmerki, ni prišlo. Razpolovni čas izločanja, ugotovljen po peroralnem

dajanju, je 2 uri do 3 ure. Absorpcija formoterola je linearna po inhalaciji od 12 do 96 mikrogramov formoterola.

Biotransformacija

Formoterol se obsežno presnovi, pomembne poti zajemajo neposredno konjugacijo pri fenolni hidroksilni skupini. Konjugat z glukuronsko kislino je neaktiven. Druga pomembna pot vključuje O-demetilacijo, ki ji sledi konjugacija na fenolni 2'-hidroksilni skupni. V O-demetilacijo formoterola so vključeni izoencimi CYP2D6, CYP2C19 in CYP2C9 citokroma P450. Kaže, da so jetra primarno mesto presnove. Formoterol v terapevtsko pomembnih koncentracijah ne zavira encimov CYP450.

Izločanje

Kumulativno izločanje formoterola v urinu po enkratni inhalaciji iz inhalatorja s suhim praškom se je povečevalo linearno v razponu odmerka od 12 do 96 mikrogramov. Povprečno se je 8 % oz. 25 % odmerka izločilo kot nespremenjen in skupni formoterol. Na podlagi koncentracij v plazmi, izmerjenih po tem, ko je 12 zdravih prostovoljcev inhaliralo en 120-mikrogramski odmerek, je bilo ugotovljeno, da je povprečni končni razpolovni čas izločanja 10 ur. Enantiomera (R,R) in (S,S) predstavljata približno 40 % oz. 60 % nespremenjene učinkovine, izločene z urinom. Relativni delež dveh enantiomerov je ostal konstanten v preučevanem razponu odmerka; znakov relativnega kopičenja enega enantiomera na račun drugega po večkratnem odmerjanju niso opazili. Po peroralnem dajanju (od 40 do 80 mikrogramov) so pri zdravih prostovoljcih od 6 % do 10 % odmerka potrdili v urinu v obliki nespremenjene učinkovine; do 8 % odmerka so potrdili v obliki glukuronida. Skupaj 67 % peroralnega odmerka formoterola se izloči z urinom (pretežno kot presnovki) in preostanek z blatom. Ledvični očistek formoterola je 150 ml/min.

Bolniki z jetrno okvaro

Farmakokinetike formoterola niso preučili pri bolnikih z jetrno okvaro; ker pa se formoterol pretežno izloča z jetrno presnovo, se lahko pri bolnikih s hudo jetrno okvaro pričakuje povečanje izpostavljenosti.

Glikopironij

Absorpcija in porazdelitev

Glikopironij ima strukturo kvarternega amonija, kar omejuje njegovo prehajanje skozi biološke membrane in povzroči počasno, spremenljivo in nepopolno absorpcijo v prebavilih. Po inhalaciji glikopironija je bila biološka uporabnost v pljučih 10,5 % (z zaužitjem aktivnega oglja), medtem ko je bila absolutna biološka uporabnost 12,8 % (brez zaužitja aktivnega oglja), kar potrjuje omejeno absorpcijo v prebavilih in kaže, da je več kot 80 % sistemske izpostavljenosti glikopironiju posledica absorpcije v pljučih. Po ponavljajočem inhaliranju dveh odmerkov na dan v razponu od 12,5 do 50 mikrogramov skozi odmerni inhalator pod tlakom pri bolnikih s KOPB je glikopironij pokazal linearno farmakokinetiko z majhnim sistemskim kopičenjem v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana razmerja kopičenja 2,2 – 2,5).

Navidezni volumen porazdelitve (V_z) inhaliranega glikopironija se je povečal v primerjavi z intravenskim (i.v.) infundiranjem (6.420 l v primerjavi s 323 l), kar kaže na počasnejše izločanje po inhalaciji.

Biotransformacija

Presnovni vzorec glikopironija *in vitro* (jetrni mikrosomi in hepatociti ljudi, psov, podgan, miši in kuncev) je bil med vrstami podoben, pri čemer je bila glavna presnovna reakcija hidroksilacija na fenilnih ali ciklopentilnih obročih. Ugotovili so, da je CYP2D6 edini encim, odgovoren za presnovo glikopironija.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja glikopironija pri zdravih prostovoljcih je bil približno 6 ur po i.v. injiciranju, medtem ko je bil po inhalaciji pri bolnikih s KOPB v razponu od 5 do 12 ur v stanju dinamičnega ravnovesja. Po enkratni i.v. injekciji glikopironija se je 40 % odmerka izločilo z urinom v 24 urah. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli ponavljajoče odmerke inhalacijskega glikopironija dvakrat na dan, je bila frakcija odmerka, izločenega z urinom, v razponu od 13,0 % do 14,5 % v stanju

dinamičnega ravnovesja. Povprečni ledvični očistek je bil podoben za vse testirane razpone odmerkov tako po enkratni in ponavljajoči inhalaciji (razpon 281 – 396 ml/min).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakologija varnosti

V inhalacijski študiji s telemetriranimi psi je bil kardiovaskularni sistem glavni ciljni sistem za akutne učinke zdravila Riarify (zvišanje srčnega utripa, znižanje krvnega tlaka, spremembe na EKG pri večjih odmerkih), kar so učinki, ki so najverjetneje v glavnem povezani z beta₂-adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija. Dokazov čezmerno aditivnih učinkov trojne kombinacije v primerjavi s posamičnimi učinkovinami ni bilo.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V inhalacijskih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih z zdravilom Riarify pri podganah in psih, ki so trajale do 13 tednov, so bile glavne opažene spremembe povezane z učinki na imunski sistem (verjetno zaradi sistemskih učinkov kortikosteroidov beklometazondipropionata in njegovega aktivnega presnove beklometazon 17-monopropionata) in na kardiovaskularni sistem (verjetno povezano z beta₂ adrenergičnim delovanjem formoterola in antimuskarinskim delovanjem glikopironija). Toksikološki profil trojne kombinacije je bil enak kot pri posamičnih učinkovinah brez pomembnega povečanja toksičnosti ali nepričakovanih izsledkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Smatra se, da je beklometazondipropionat/beklometazon 17-monopropionat odgovoren za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah, na primer zmanjšanje stopnje oploditve, indeksa plodnosti, parametrov zgodnjega embrionalnega razvoja (izguba implantacije), zapozneno okostenitev in povečano incidenco visceralnih sprememb; medtem ko so tokolitični in antimuskarinski učinki, pripisani beta₂ adrenergičnemu delovanju formoterola ter antimuskarinski učinki glikopironija prizadeli breje podgane v pozni fazi gestacije in zgodnji fazi laktacije ter povzročili izgubo mladičev.

Genotoksičnost

Genotoksičnosti zdravila Riarify niso ocenili, vendar pa posamične učinkovine v običajnih testnih sistemih niso kazale genotoksične dejavnosti.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti za zdravilo Riarify niso izvedli. Vendar pa v 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah z inhaliranjem in peroralni 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgeni miši Tg.rasH2 glikopironijev bromid ni pokazal kancerogenega potenciala, objavljeni podatki v zvezi z dolgoročnimi študijami, izvedenimi z beklometazondipropionatom in formoterolijevim fumaratom pri podganah pa ne kažejo klinično pomembnega kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol
klorovodikova kislina
norfluran (potisni plin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami

21 mesecev.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 2 meseca pri temperaturi 25 °C. Po izdaji zdravila se lahko zdravilo shranjuje največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 (iz enojnega ali skupnega pakiranja) in 180 sprožitvami

22 mesecev.

Kemična in fizikalna stabilnost za uporabo sta bili dokazani za 4 mesece pri temperaturi 25 °C. Po izdaji zdravila se lahko zdravilo shranjuje največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Za pogoje shranjevanja med uporabo glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tlačni vsebnik (obložen z aluminijem) z odmernim ventilom. Tlačni vsebnik je vstavljen v polipropilenski inhalator, ki ga sestavljata ustnik in števec odmerkov (60 sprožitev ali 120 sprožitev na tlačni vsebnik) ali kazalnik odmerka (180 sprožitev na tlačni vsebnik) in je na voljo s polipropilenskim pokrovčkom ustnika.

Velikosti pakiranja:

Pakiranje z 1 vsebnikom s 60, 120 ali 180 sprožitvami.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 240 sprožitev (2 vsebnika s po 120 sprožitvami).

Skupno pakiranje, ki vsebuje 360 sprožitev (3 vsebniki s po 120 sprožitvami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za farmacevta:

Na pakiranje vpišite datum, ko ste zdravilo izdali bolniku.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2018
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA ENOJNA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

Riariify 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Vsebuje fluorirane toplogredne pline.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

1 tlačni vsebnik s 60 sprožitvami

1 tlačni vsebnik s 120 sprožitvami

1 tlačni vsebnik s 180 sprožitvami

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami:

Po izdaji:

Shranjujte največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 in 180 sprožitvami:

Po izdaji:

Shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1275/001

EU/1/18/1275/002

EU/1/18/1275/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Riarity 87/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA SKUPNA PAKIRANJA (vključno z Blue Box)

1. IME ZDRAVILA

Riarity 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolijski fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijskega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Vsebuje fluorirane toplogredne pline.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

Skupno pakiranje: **240 sprožitvev** (2 tlačna vsebnika s 120 sprožitvami).
Skupno pakiranje: **360 sprožitvev** (3 tlačni vsebniki s 120 sprožitvami).

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po izdaji:

Shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje

Datum izdaje zapišite tudi na vsako posamično pakiranje.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Riarify 87/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNA PAKIRANJA (BREZ BLUE BOX)

1. IME ZDRAVILA

Riarity 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolihev fumarat dihidrat/glikopironij

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En dostavljeni odmerek vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolihevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija.

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolihevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni etanol, klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.
Vsebuje fluorirane toplogredne pline.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska raztopina pod tlakom

1 tlačni vsebnik s 120 sprožitvami

Sestavni del pakiranja z več enotami ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za inhaliranje

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po izdaji:

Shranjujte največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C.

Datum izdaje:**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Riarity 87/5/9 µg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

ALUMINIJASTI VSEBNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Riaryfy 87/5/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom
beklometazondipropionat/formoterolihev fumarat dihidrat/glikopironij
za inhaliranje

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 sprožitev
120 sprožitev
180 sprožitev

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

PLASTIČNI SPROŽILEC

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Riarify 87/5/9 µg

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Riarify 87 mikrogramov/5 mikrogramov/9 mikrogramov inhalacijska raztopina pod tlakom beklometazondipropionat/formoterolijev fumarat dihidrat/glikopironij

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Riarify in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Riarify
3. Kako uporabljati zdravilo Riarify
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Riarify
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Riarify in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Riarify pomaga pri dihanju in vsebuje tri učinkovine:

- beklometazondipropionat,
- formoterolijev fumarat dihidrat in
- glikopironij.

Beklometazondipropionat spada v skupino zdravil, imenovanih kortikosteroidi, ki zmanjšajo oteklost in draženje v pljučih.

Formoterol in glikopironij sta zdravili, imenovana dolgodelujoča bronhodilatatorja. Na različne načine delujeta tako, da sprostita mišice dihalnih poti, jih pomagata odpreti in vam omogočita, da lažje dihate.

Redno zdravljenje s temi tremi učinkovinami pomaga pri lažšanju in preprečevanju simptomov, kot so kratka sapa, piskajoče dihanje in kašelj pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Zdravilo Riarify lahko zmanjša poslabšanja (izbruhe) simptomov KOPB. KOPB je resna, dolgotrajna bolezen, pri kateri postanejo dihalne poti blokirane, zračni mešički v pljučih, pa se poškodujejo, kar povzroči težave z dihanjem.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Riarify

Ne uporabljajte zdravila Riarify

Če ste alergični na beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in/ali glikopironij ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Riarify se uporablja za vzdrževalno zdravljenje obstruktivne pljučne bolezni. Tega zdravila ne uporabljajte za zdravljenje nenadnih napadov kratke sape ali piskajočega dihanja.

Če se vam dihanje poslabša

Če se vam takoj po inhaliranju zdravila poslabša kratka sapa ali piskajoče dihanje (dihanje s piskajočim zvokom), nehajte uporabljati zdravilo Riarify in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem". Nemudoma se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo ocenil vaše simptome in morda uvedel drugačno zdravljenje.

Glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Če se vam pljučna bolezen poslabša

Če se vam simptomi poslabšajo, jih težko obvladujete (če npr. pogosteje uporabljate ločen "inhalator z olajševalcem"), ali vam vaš "inhalator z olajševalcem" ne izboljša simptomov, čim prej obiščite zdravnika. Morda se vam pljučna bolezen slabša in vam bo moral zdravnik predpisati kakšno druga zdravilo.

Pred začetkom uporabe zdravila Riarify se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate kakršne koli težave s srcem, kot je angina pectoris (srčna bolečina, bolečina v prsnem košu), ste imeli pred kratkim srčni infarkt (miokardni infarkt), imate srčno popuščanje, zožitev arterij okoli srca (koronarno bolezen srca), bolezen srčnih zaklopk ali katero koli drugo nepravilnost srca ali če imate stanje, imenovano hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija (znana tudi kot HOKM, stanje, pri katerem je bolezensko spremenjena srčna mišica);
- če imate motnje srčnega ritma, npr. nereden srčni utrip, hitro bitje srca, razbijanje srca ali palpitacije oz. so vam povedali, da imate nenormalen posnetek delovanja srca (EKG);
- če imate zožitev arterij (imenovana tudi arterioskleroza), če imate visok krvni tlak ali če imate anevrizmo (nenormalno razširjen del krvne žile);
- če imate čezmerno aktivno žlezo ščitnico.
- če imate nizko raven kalija v krvi (hipokaliemijo). Kombinacija zdravila Riarify z nekaterimi drugimi zdravili za KOPB ali zdravili, kot so npr. diuretiki (zdravili za odvajanje vode, zdravljenje bolezni srca ali visokega krvnega tlaka) povzroči oster padec ravni koncentracije kalija v serumu. Zato vam bo zdravnik morda občasno spremljal koncentracijo kalija v krvi;
- če imate katero od bolezni jeter ali ledvic;
- če imate sladkorno bolezen. Veliki odmerki formoterola lahko zvečajo raven glukoze v krvi. Zato boste na začetku uporabe tega inhalatorja in občasno med zdravljenjem morda potrebovali dodatne preiskave krvi za kontrolo krvnega sladkorja;
- če imate tumor nadledvične žleze (imenovan tudi feokromocitom);
- če boste morali dobiti katerega od anestetikov. Odvisno od vrste anestetika boste morda morali uporabo zdravila Riarify prekiniti vsaj 12 ur pred anestezijo;
- če se zdravite ali ste se kadar koli v preteklosti zdravili zaradi tuberkuloze (TB) ali če imate kakšno znano okužbo prsnega koša;
- če imate težavo z očmi, imenovano glavkom z zaprtim zakotjem;
- če imate težave z odvajanjem urina;
- če imate okužbo ust ali žrela.

Če karkoli od navedenega velja za vas, obvestite zdravnika, preden začnete uporabljati zdravilo Riarify.

Če imate ali ste imeli zdravstvene težave ali alergije oz. če niste prepričani, ali lahko uporabljate zdravilo Riarify, se pred začetkom uporabe inhalatorja posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če že uporabljate zdravilo Riarify

Če uporabljate zdravilo Riarify ali velike odmerke inhalacijskih kortikosteroidov in ste v stresni okoliščini (npr. če vas odpeljejo v bolnišnico po tem, ko ste imeli nesrečo, če imate resno poškodbo ali pred operacijo), boste morda potrebovali več tega zdravila. V tem primeru lahko zdravnik vaš odmerke kortikosteroidov poveča za obvladovanje stresa in vam jih predpiše v obliki tablet ali injekcij.

Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo zamegljen vid ali druge motnje vida.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Riarify

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, podobna zdravilu Riarify, ki se uporabljajo za zdravljenje pljučnih bolezni.

Nekatera zdravila lahko povečajo učinke zdravila Riarify in zdravnik vas bo morda želel skrbno spremljati, če jemljete ta zdravila (vključno z nekaterimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV: ritonavirjem, kobicistatom).

Tega zdravila ne uporabljajte z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (uprabljajo se za zdravljenje nekaterih težav s srcem, kot je angina pectoris, ali za zniževanje krvnega tlaka), razen če je zdravnik izbral antagonista adrenergičnih receptorjev beta, ki ne vpliva na vaše dihanje. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (to velja tudi za kapljice za oko z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) lahko zmanjšajo učinek formoterola ali pa formoterol morda sploh ne bo deloval. Po drugi strani lahko uporaba drugih agonistov adrenergičnih receptorjev beta₂ (zdravil, ki delujejo na enak način kot formoterol) poveča učinke formoterola.

Uporaba zdravila Riarify skupaj z:

- zdravili za zdravljenje
 - nenormalnega srčnega ritma (kinidin, dizopiramid, prokainamid),
 - alergijskih reakcij (antihistaminiki),
 - simptomov depresije ali duševnih bolezni, kot so zaviralci monoamino oksidaze (na primer fenelzin in izokarboksazid), triciklični antidepresivi (na primer amitriptilin in imipramin), fenotiazini,lahko povzroči nekatere spremembe v elektrokardiogramu (EKG-zapisu delovanja srca). Poveča se lahko tudi tveganje za motnje srčnega ritma (prekatne aritmije);
- zdravili za zdravljenje Parkinsonove bolezni (levodopa), zmanjšane delovanja ščitnice (levotiroksin), zdravili, ki vsebujejo oksitocin (ta povzroči krčenje maternice), in alkoholom lahko poveča možnost, da formoterol povzroči neželene učinke na srce;
- zaviralci monoamin oksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin in se uporabljajo za zdravljenje duševnih motenj, lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka;
- zdravili za zdravljenje srčnih bolezni (digoksin) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije kalija v krvi. To lahko poveča verjetnost za nenormalen srčni ritem;

- drugimi zdravili za zdravljenje KOPB (teofilin, aminofilin ali kortikosteroidi) in diuretiki lahko prav tako povzroči zmanjšanje koncentracije kalija;
- nekaterimi anestetiki lahko poveča tveganje za nepravilnosti srčnega ritma;
- disulfiramom, zdravilom, ki se uporablja za zdravljenje ljudi z alkoholizmom ali metrodinazolom, antibiotikom za zdravljenje okužb v telesu lahko zaradi majhne količine alkohola v zdravilu Riarify povzroči neželene učinke (npr. slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Riarify uporabljajte med nosečnostjo le, če vam tako svetuje zdravnik. Med rojevanjem se je uporabi zdravila Riarify bolje izogniti zaradi zaviralnih učinkov formoterola na krčenje maternice. Zdravila Riarify ne uporabljajte med dojenjem. Vi in zdravnik se morate odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Riarify, pri čemer morate pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Riarify vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Riarify vsebuje etanol

To zdravilo vsebuje 8,856 mg alkohola (etanola) na sprožitev, kar ustreza 17,712 mg na odmerek iz dveh sprožitvev. Količina v dveh sprožitvah zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

3. Kako uporabljati zdravilo Riarify

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je dva razprška zjutraj in dva razprška zvečer.

Če menite, da zdravilo ni zelo učinkovito, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste že uporabljali kateri drugi inhalator z beklometazondipropionatom, se posvetujte z zdravnikom, saj je učinkoviti odmerek beklometazondipropionata v zdravilu Riarify za zdravljenje KOPB morda manjši kot v nekaterih drugih inhalatorjih.

Pot uporabe

Zdravilo Riarify se uporablja za inhaliranje.

Zdravilo inhalirajte skozi usta, tako da pride direktno v pljuča.

To zdravilo je na voljo v tlačnem vsebniku, ki je v plastičnem inhalatorju z ustnikom.

Zdravilo Riarify je na voljo v treh velikostih vsebnika:

- vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov
- vsebnik, ki zagotavlja 120 razprškov
- vsebnik, ki zagotavlja 180 razprškov

Če vam je zdravnik predpisal vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov ali 120 razprškov

Na zadnji strani inhalatorja je števec, ki kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Vsakič ko pritisnete na tlačni vsebnik, se sprostí odmerek zdravila, števec pa se pomakne za eno navzdol. Pazite, da vam inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje števca.

Če vam je zdravnik predpisal vsebnik, ki zagotavlja 180 razprškov

Na zadnji strani inhalatorja je kazalnik, ki kaže, koliko odmerkov je še ostalo. Vsakič ko pritisnete na tlačni vsebnik, se sprostí razpršek zdravila, kazalnik pa se nekoliko obrne. Število preostalih razprškov je prikazano v intervalih po 20. Pazite, da vam inhalator ne pade iz rok, ker to lahko povzroči odštevanje kazalnika.

Preverjanje inhalatorja

Pred prvo uporabo inhalatorja morate na spodaj opisani način preveriti, ali deluje pravilno.

1. Glede na velikost vsebnika, ki vam je bila predpisana, preverite, ali je odčitek na števcu odmerkov 61 ali 121, kazalnik odmerkov pa kaže 180.
2. Odstranite zaščitni pokrovček z ustnika.
3. Držite inhalator pokonci, tako da je ustnik spodaj.
4. Usmerite ustnik proč od sebe in trdno pritisnite tlačni vsebnik navzdol, da sprostite en razpršek.
5. Preverite števec ali kazalnik odmerkov. Če inhalator preverjate prvič, mora števec odmerkov kazati 60.

60
- če uporabljate vsebnik, ki zagotavlja 60 razprškov



120
- če uporabljate vsebnik, ki zagotavlja 120 razprškov



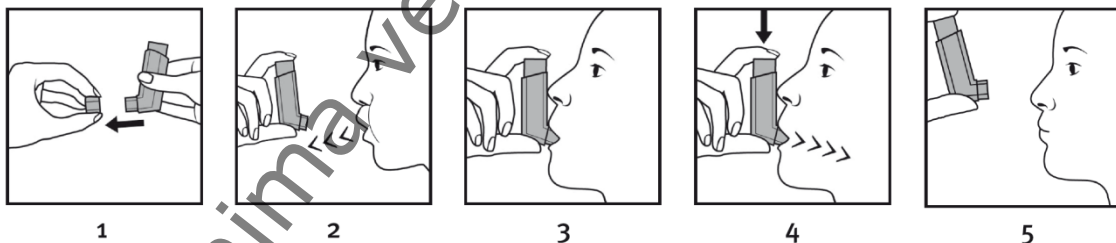
180
- če uporabljate vsebnik, ki zagotavlja 180 razprškov



Kako uporabljati inhalator

Med vdihavanjem stojte ali sedite.

POMEMBNO: korakov od 2 do 5 ne opravite prehitro.



1. Z ustnika odstranite zaščitni pokrovček in preverite, če je ustnik čist, da ni zaprašen ali umazan in da je brez kakšnih tujih delcev.
2. Čim počasneje in čim bolj globoko izdihnite, kolikor je le mogoče, da izpraznite pljuča.
3. Inhalator držite pokončno, z ustnikom spodaj, nato pa vstavite ustnik med zobe, vendar ga ne smete ugrizniti. Potem z ustnicami objemite ustnik, jezik naj bo plosko pod njim.
4. Počasi in globoko vdihnite skozi usta, da se pljuča napolnijo z zrakom (to naj traja približno 4 – 5 sekund). Takoj potem, ko začnete vdihavati, čvrsto pritisnite na zgornji del tlačnega vsebnika, da sprostite en razpršek.
5. Zadržite dih, kolikor dolgo ga lahko, nato pa vzemite inhalator iz ust in počasi izdihnite. Ne izdihujte v inhalator.
6. Preverite, ali se je številka na števcu odmerkov (60/120 razprškov) zmanjšala za eno ali pa se je kazalnik odmerkov (180 razprškov) nekoliko obrnil.

Za drugi razpršek držite inhalator ravno približno pol minute, nato ponovite korake od 2 do 5.

Če opazite, da z vrha inhalatorja ali ob robu ust uhaja »meglica«, to pomeni, da zdravilo Riarify ne bo prišlo v vaša pljuča tako, kot bi moralo. Vdihnite dodaten razpršek: znova začnite pri 2. koraku in upoštevajte navodila.

Po uporabi zaprite z zaščitnim pokrovčkom.

Za preprečitev glivične okužbe ust in žrela, si po vsaki uporabi inhalatorja splaknite usta ali grgrajte vodo, vendar je ne pogoltnite, ali si umijte zobe.

Kdaj morate dobiti nov inhalator

Ko števec ali kazalnik odmerkov pokaže številko 20, morate dobiti nov inhalator. Ko števec ali kazalnik odmerkov pokaže 0, inhalator nehaite uporabljati, saj morebitni preostali razpršek v njem morda ne bodo zadoščali za poln odmerek.

Če imate šibak prijem, boste inhalator morda lažje držali z obema rokama – primite zgornji del inhalatorja z obema kazalcema in spodnji del z obema palcema.

Če med začetkom vdihovanja težko uporabljate inhalator, lahko uporabite nastavke za inhaliranje AeroChamber Plus. O tem pripomočku se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da preberete navodilo, priloženo nastavku za inhaliranje AeroChamber Plus, in da natančno upoštevate navodila za uporabo in čiščenje nastavka za inhaliranje AeroChamber Plus.

Čiščenje inhalatorja z zdravilom Riarify

Inhalator morate očistiti enkrat na teden.

1. Ne odstranite vsebnika pod tlakom iz inhalatorja, za čiščenje inhalatorja pa ne uporabljajte vode ali kakšne druge tekočine.
2. Odstranite zaščitni pokrovček z ustnika tako, da ga snamete z inhalatorja.
3. Zunanost in notranost ustnika ter inhalator obrišite s čisto suho krpo ali papirnatim robčkom.
4. Pokrovček namestite nazaj na ustnik.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Riarify, kot bi smeli

Pomembno je, da uporabite odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik. Ne prekoračite predpisanega odmerka, ne da se pogovorite z zdravnikom.

Če ste uporabili več zdravila Riarify, kot bi smeli, se lahko pojavijo neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Zdravniku povejte, če ste uporabili več zdravila Riarify, kot bi smeli, in imate katerega od teh simptomov. Zdravnik bo morda želel opraviti nekatere krvne preiskave.

Zdravniku morate povedati, če imate katerega od teh simptomov.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Riarify

Uporabite ga takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, ne uporabite pozabljenega odmerka, ampak preprosto pravočasno uporabite naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Riarify

Pomembno je, da zdravilo Riarify uporabljate vsak dan. Ne prenehajte uporabljati zdravila Riarify in ne zmanjšujte odmerka, četudi se počutite bolje ali nimate simptomov. Če želite prenehati uporabljati zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj po uporabi zdravila Riarify obstaja tveganje za poslabšanje kratke sape in piskajočega dihanja, kar se imenuje paradokсни bronhospazem (pojavlja se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov). Če se to zgodi, prenehajte uporabljati zdravilo Riarify in nemudoma uporabite hitro delujoči inhalator z "olajševalcem", da boste obvladali kratko sapo in piskajoče dihanje. Takoj se posvetujte z zdravnikom.

Nemudoma obvestite zdravnika:

- če opazite kakršne koli alergijske reakcije, kot so kožne alergije, izpuščaj, srbenje kože, osip na koži, (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), rdečina kože, oteklost kože ali sluznic, zlasti v predelu oči, obraza, ustnic in žrela (pojavita se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov);
- če opazite bolečino ali težave z očesom, začasno zamegljen vid, očesne kolobarje ali barvne slike, povezane s pordelim očesom. To so lahko znaki akutnega napada glavkoma z zaprtim zakotjem (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov).

Zdravniku morate povedati, če imate med jemanjem zdravila Riarify kar koli od naštetega, ker so to lahko simptomi okužbe pljuč (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvišano telesno temperaturo ali mrzlico;
- obilnejše nastajanje sluzi, spremenjeno barvo sluzi;
- močnejši kašelj ali več težav z dihanjem.

Možni neželeni učinki so naštetih spodaj, in sicer po pogostosti pojavljanja.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje žrela;
- izcedek iz nosu ali zamašen nos in kihanje;
- glivične okužbe (ust). Z izpiranjem ust ali grgranjem vode in umivanjem zob takoj po inhalaciji lahko pomagate preprečiti te neželene učinke;
- hripavost;
- glavobol;
- okužba sečil.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- | | |
|--|--|
| • gripa; | • draženje žrela; |
| • vnetje sinusov; | • krvavitev iz nosu; |
| • srbeč nos, izcedek iz nosu ali zamašen nos; | • rdečina žrela; |
| • glivične okužbe žrela ali požiralnika; | • suha usta; |
| • glivične okužbe nožnice; | • driska; |
| • nemir; | • težave s požiranjem; |
| • drhtenje; | • slabost; |
| • omotica; | • razdražen želodec; |
| • nenormalen ali zmanjšan okus; | • nelagodje v želodcu po obroku; |
| • omrtvelost; | • skeleč občutek na ustnicah; |
| • vnetje ušesa; | • zobna gniloba; |
| • nereden srčni utrip; | • kožni izpuščaj, koprivnica, srbenje kože; |
| • spremembe na elektrokardiogramu (posnetek delovanja srca); | • vnetje ustne sluznice z razjedami ali brez; |
| • neobičajno hiter srčni utrip in motnje srčnega ritma; | • povečano znojenje; |
| • palpitacije (občutek nenormalnega bitja srca); | • mišični krči in bolečine v mišicah; |
| • zardevanje obraza; | • bolečine v rokah ali nogah; |
| | • bolečine v mišicah, kosteh ali sklepih prsnega koša; |
| | • utrujenost; |
| | • povišanje krvnega tlaka; |

- povečan pretok krvi v nekaterih tkivih telesa;
- napad astme;
- kašelj in produktivni kašelj;
- upad ravni nekaterih sestavin krvi: nekaterih belih krvnih celic, imenovanih granulociti, kalija ali kortizola;
- zvišanje ravni nekaterih sestavin v krvi: glukoze, C-reaktivnega proteina, števila trombocitov, inzulina, prostih maščobnih kislin ali ketonov.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- glivične okužbe prsnega koša;
- zmanjšan apetit;
- motnje spanja (premalo ali preveč spanja);
- stiskajoča bolečina v prsnem košu;
- občutek izpuščenega srčnega utripa ali dodatnih srčnih utripov, neobičajno počasen srčni utrip;
- poslabšanje astme;
- iztekanje krvi iz žile v okoliško tkivo;
- znižanje krvnega tlaka;
- šibkost;
- bolečina v zadnjem delu ust in žrelu;
- vnetje žrela;
- suho žrelo;
- boleče in pogosto uriniranje;
- težave in bolečina pri uriniranju;
- vnetje ledvic.

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- nizka raven nekaterih krvnih celic, imenovanih trombociti;
- občutek zasoplosti ali kratke sape;
- oteklina rok in nog;
- zastoj v rasti pri otrocih ali mladostnikih.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zamegljen vid.

Dolgotrajna uporaba visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov lahko v zelo redkih primerih povzroči sistemske učinke na telo:

- težave z delovanjem nadledvične žleze (adrenosupresija);
- zmanjšanje mineralne gostote kosti (redčenje kosti);
- motnost očesne leče (katarakta).

Zdravilo Riarify ne vsebuje velikih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov, vendar bo morda zdravnik želel občasno izmeriti raven kortizola v krvi.

Pri dolgotrajni uporabi visokoodmernih inhalacijskih kortikosteroidov se prav tako lahko pojavijo naslednji neželeni učinki, vendar trenutno pogostnost ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- depresija;
- občutek zaskrbljenosti, živčnost, prevelika vznemirjenost ali razdražljivost.

Ti neželeni učinki se pogosteje pojavijo pri otrocih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Riarify

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Ne izpostavljajte temperaturam nad 50 °C.

Vsebnika pod tlakom ne smete prebosti.

Pred izdajo zdravila:

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po izdaji (ko prejmete zdravilo od farmacevta):

Tlačni vsebnik s 60 sprožitvami:

Inhalator shranjujete največ 2 meseca pri temperaturi do 25 °C.

Tlačni vsebnik s 120 (iz enojnega ali večkratnegaskupnega pakiranja) ali 180 sprožitvami:

Inhalator shranjujete največ 4 mesece pri temperaturi do 25 °C

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Riarify

Učinkovine so: beklometazondipropionat, formoterolijev fumarat dihidrat in glikopironij.

En dostavljen odmerek (količina, ki zapusti ustnik) vsebuje 87 mikrogramov beklometazondipropionata, 5 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 9 mikrogramov glikopironija (v obliki 11 mikrogramov glikopironijevega bromida).

Ena odmerjena količina (količina, ki zapusti ventil) vsebuje 100 mikrogramov beklometazondipropionata, 6 mikrogramov formoterolijevega fumarata dihidrata in 10 mikrogramov glikopironija (v obliki 12,5 mikrograma glikopironijevega bromida).

Druge sestavine so: brezvodni etanol (glejte poglavje 2), klorovodikova kislina, potisni plin norfluran.

To zdravilo vsebuje fluorirane toplogredne pline.

En inhalator s 60 sprožitvami vsebuje 6,481 g norflurana (HFC-134a), kar ustreza 0,009 tone ekvivalenta CO₂ (potencial globalnega segrevanja (GWP) = 1430).

En inhalator s 120 sprožitvami vsebuje 10,37 g norflurana (HFC-134a), kar ustreza 0,015 tone ekvivalenta CO₂ (potencial globalnega segrevanja (GWP) = 1430)

En inhalator s 180 sprožitvami vsebuje 14,259 g norflurana (HFC-134a), kar ustreza 0,02 tone ekvivalenta CO₂ (potencial globalnega segrevanja (GWP) = 1430)

Izgled zdravila Riarify in vsebina pakiranja

Zdravilo Riarify je inhalacijska raztopina pod tlakom.

Zdravilo Riarify je na voljo v tlačnem vsebniku (obloženem z aluminijem) z odmernim ventilom.

Tlačni vsebnik je vložen v plastični inhalator. Sestavljata ga ustnik s plastičnim zaščitnim pokrovčkom in bodisi števec odmerkov (vsebniki s 60 in 120 razprški) ali kazalnik odmerkov (vsebniki s 180 vdih).

Eno pakiranje vsebuje en tlačni vsebnik, ki omogoča 60 razprškov, 120 razprškovali 180 razprškov. Dodatno so na voljo skupna pakiranja, ki vsebujejo 240 razprškov (dva tlačna vsebnika, od katerih vsak omogoča 120 razprškov) ali 360 razprškov (tri tlačne vsebnike, od katerih vsak omogoča 120 razprškov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italija

Izdelovalec

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

Chiesi SAS

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ελλάδα

Chiesi Hellas AEBE
Τηλ: +30 210 6179763

España

Covex, SA
Tel: + 34 91 845 02 00

France

Chiesi S.A.S.
Tél: +33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.