

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riarify 87 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Riarify sisaldab 8,856 mg etanooli ühes pihustuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Inhalatsiooniaerosool, lahus (inhalatsiooniaerosool)

Värvitu kuni kollakas vedel lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) säilitusravi täiskasvanud patsientidel, kellel ei piisa kombinatsioonravist inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2-agonistiga või kombinatsioonravist pikatoimelise beeta2-agonisti ja pikatoimelise muskariini antagonistiga (toime kohta sümptomite kontrollimisele ja ägenemiste vältimisele vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Soovitatav annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.  
Maksimaalne annus on kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas.

#### Patsientide erirühmad

##### Eakad

Eakatel (65-aastased ja vanemad) ei ole vaja annust kohandada.

##### Neerufunktsiooni kahjustus

Riarify'd võib kasutada soovitatavas annuses kerge (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [*glomerular filtration rate*, GFR] > 50 kuni < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuni mõõduka (GFR > 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Kasutamist raske neerufunktsiooni kahjustusega (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) või dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, tuleb kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 4.4 ja lõik 5.2).

### Maksafunktsiooni kahjustus

Riarify kasutamise kohta raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud Childi-Pugh' klass C) patsientidel asjakohased andmed puuduvad ja neil patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4 ja lõik 5.2).

### Lapsed

Puudub Riarify asjakohane kasutus lastel (alla 18 aasta vanused) kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) näidustusel.

### Manustamisviis

Inhalatsiooniks.

Ravimi nõuetekohaseks manustamiseks peab arst või mõni teine tervishoiutöötaja näitama patsiendile inhalaatori õiget kasutamist. Samuti peavad nad korrapäraselt kontrollima, kas patsiendi inhaleerimistehnika on õige (vt lõik „Kasutusjuhised“ allpool). Patsiendile tuleb soovitada pakendi infoleht hoolikalt läbi lugeda ja järgida selles antud kasutusjuhiseid.

Ravimi inhalaatori tagaküljel on annuseloendur või annusenäidik, mis näitab allesolevate annuste arvu. Iga kord, kui patsient vajutab 60 ja 120 annusega rõhukonteinerit, vabastatakse üks lahuse pihustus ja loendur loeb ühe annuse vähemaks.

Iga kord, kui patsient vajutab 180 annusega rõhukonteinerit, vabastatakse üks lahuse inhalatsioon ja näidik nihkub veidi edasi. Allesolevate pihustuste arvu kuvatakse 20 kaupa.

Patsienti tuleb teavitada, et inhalaatorit ei tohi maha pillata, sest selle tagajärjel võib loendur annuste arvu vähemaks loendada.

### Kasutusjuhised

#### *Inhalaatori ettevalmistamine*

Enne inhalaatori esmakordset kasutamist peab patsient inhalaatori töökorda seadmiseks pihustama ühe annuse õhku (eeltäitmine). Enne 60, 120 või 180 pihustusega rõhukonteineri ettevalmistamist peab olema loenduris/näidikul kuvatud vastavalt number 61, 121 või 180. Pärast ettevalmistamist peab olema loenduris/näidikul kuvatud number 60, 120 või 180.

#### *Inhalaatori kasutamine*

Inhalaatorist inhaleerimisel peab patsient seisma püsti või istuma sirge seljaga. Tuleb toimida järgmiselt.

OLULINE! Toiminguid 2...5 ei tohi sooritada liiga kiiresti.

1. Patsient peab eemaldama huulikult kaitsekorgi, kontrollima, et huulik oleks puhas ja tolmuvaba ning muude võõrosakesteta.
2. Patsient peab oma kopsude tühjendamiseks aeglaselt ja võimalikult sügavalt välja hingama.
3. Patsient peab hoidma inhalaatorit vertikaalselt, mahutiosa üleval, ja asetama huuliku hammaste vahele ilma seda hammustamata. Huuled tuleb sulgeda ümber huuliku ja keel peab olema sirgelt selle all.
4. Samal ajal peab patsient hingama aeglaselt ja sügavalt suu kaudu sisse, kuni kopsud on õhku täis (selleks kulub ligikaudu 4...5 sekundit). Kohe pärast sissehingamise alustamist peab patsient vajutama tugevalt rõhukonteineri ülemisele otsale, et vabastada üks pihustus.
5. Seejärel peab patsient hinge kinni hoidma nii kaua, kui on võimalik, eemaldama inhalaatori suust ja hingama aeglaselt välja. Patsient ei tohi välja hingata inhalaatorisse.
6. Seejärel peab patsient kontrollima annuseloendurit või annusenäidikut ja veenduma, et see on vastavalt edasi liikunud.

Teise pihustuse sissehingamiseks peab patsient hoidma inhalaatorit vertikaalasendis ligikaudu 30 sekundit ja kordama 2. kuni 6. toimingut.

Kui pärast inhaleerimist tuleb kas inhalaatorist või suunurkadest udu, tuleb protseduuri korrata alates 2. toimingust.

Pärast kasutamist peab patsient sulgema inhalaatori huuliku kaitsekorgiga ja kontrollima annuseloendurit või annusenäidikut.

Pärast inhaleerimist peab patsient loputama oma suud veega või kuristama ilma vett alla neelamata või pesema hambad (vt ka lõik 4.4).

#### *Millal tuleb hankida uus inhalaator*

Patsientidele tuleb soovitada hankida uus inhalaator, kui annuseloenduril või -näidikul on kuvatud number 20. Nad peavad lõpetama inhalaatori kasutamise, kui loenduril või näidikul on kuvatud 0, sest seadmes ei pruugi olla alles piisavalt pihustuse täisannuse vabastamiseks.

#### *Lisajuhised patsientide erirühmadele*

Nõrga käehaardega patsientidel võib olla lihtsam hoida inhalaatorit mõlema käega. Sellisel juhul tuleb nimetissõrmed asetada rõhukonteineri peale ja mõlemad pöidlad inhalaatori alla.

Patsiendid, kellel on raskusi aerosooli manustamise ja sissehingamise sünkroonimisega, võivad kasutada *AeroChamber Plusi* vahemahutit, mida tuleb nõuetekohaselt puhastada vastavalt infolehes antud juhistele. Arst või apteeker peab patsienti juhendama, kuidas inhalaatorit ning vahemahutit õigesti kasutada ja selle eest hoolt kanda, ning kontrollima kasutustehnikat, et tagada inhaleeritud toimeaine optimaalne jõudmine kopsudesse. Selleks peavad *AeroChamber Plusi* kasutavad patsiendid hingama ühe korra pidevalt, aeglaselt ja sügavalt vahemahuti kaudu sisse, nii et manustamisel ja inhaleerimisel ei ole ajalist vahet. Alternatiivselt võivad patsiendid ravimi omastamiseks pärast manustamist lihtsalt sisse ja välja hingata (suu kaudu), nagu on juhendatud vahemahuti infolehes (vt lõigud 4.4. ja 5.2).

#### *Puhastamine*

Inhalaatori korrapäraseks puhastamiseks peavad patsiendid iga nädal eemaldama huulikult korgi ning puhastama huulikut seest ja väljast kuiva lapiga. Nad ei tohi eemaldada rõhukonteinerit annusetäiturist ega kasutada huuliku puhastamiseks vett või teisi vedelikke.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Mitte kasutada akuutseks raviks

Ravim ei ole näidustatud ägedate bronhospasmi episoodide raviks ega haiguse akuutse ägenemise raviks (st hooravimina).

#### Ülitundlikkus

Pärast manustamist on teatatud kohestest ülitundlikkusreaktsioonidest. Kui ilmnevad allergilistele reaktsioonidele viitavad nähud, eriti angioödeem (sh hingamis- või neelamisraskused; keele-, huulte- ja näoturse), urtikaaria või nahalööve, tuleb ravi viivitamatult katkestada ja alustada alternatiivset ravi.

#### Paradoksaalne bronhospasm

Kohe pärast manustamist võib tekkida paradoksaalne bronhospasm koos vilistava hingamise ja hingamisraskuste süvenemisega. Seda tuleb viivitamatult ravida mõne kiiretoimelise inhaleeritava bronhilõõgastiga (leevendusravim). Ravi tuleb kohe katkestada, tuleb hinnata patsiendi seisundit ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

## Haiguse süvenemine

Soovitav on ravi järsku mitte lõpetada. Kui patsient peab ravi ebaefektiivseks, tuleb ravi jätkata, kuid pöörduda arsti poole. Leevendavate bronhilöögastite kasutamise sagenemine näitab põhihaiguse süvenemist ja annab põhjuse ravi ümberhindamiseks. Sümptomite ootamatu või kiire süvenemine võib olla eluohtlik ja patsient peab minema viivitamatult arstlikule läbivaatusele.

## Kardiovaskulaarsed toimed

Pikatoimeliste beeta-2-agonistide ja pikatoimeliste muskariini antagonistide olemasolu tõttu tuleb Riarify'd kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on südame rütmihäired, eriti kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad ja tahhüarütmiaid (kiire ja/või ebaühtlane südame löögisagedus, sh kodade virvendus), idiopaatiline subvalvulaarne aordistenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, raske südamehaigus (eriti äge müokardiinfarkt, isheemiline südamehaigus, südame paispuudulikkus), oklusiivsed vaskulaarsed haigused (eriti arterioskleroos), arteriaalne hüpertensioon ja aneurüsm. Samuti tuleb ettevaatusega ravida patsiente, kellel on diagnoositud või kahtlustatakse kas kaasasündinud või ravimite põhjustatud QTc-intervalli pikenemist (QTc > 450 millisekundit meestel või > 470 millisekundit naistel). Riarify kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli diagnoositud eespool kirjeldatud kardiovaskulaarsed seisundid.

Halogeenitud anesteetikumidega anesteesia planeerimisel tuleb tagada, et Riarify'd ei manustata vähemalt 12 tundi enne anesteesia algust, kuna on oht südame rütmihäirete tekkeks.

Ettevaatusega tuleb ravida ka türeotoksikoosi, suhkurtõve, feokromotsütoomi ja ravimata hüpokaleemiaga patsiente.

## Kopsupõletik KOK-iga patsientidel

Inhaleeritavate kortikosteroididega ravitavatel KOK-iga patsientidel on täheldatud kopsupõletiku, sh haiglaravi vajava kopsupõletiku esinemissageduse suurenemist. On leitud tõendeid kopsupõletiku tekkeriski suurenemise kohta steroidide annuse suurendamisel, kuid seda ei ole kõigi uuringute lõikes lõplikult tõestatud.

Puuduvad lõplikud kliinilised tõendid inhaleeritavate kortikosteroidide klassisiseste erinevuste kohta seoses kopsupõletiku tekkeriski suurusega.

Arstid peavad olema tähelepanelikud kopsupõletiku võimaliku tekkimise suhtes KOK-iga patsientidel, sest selle infektsiooni kliinilised tunnused kattuvad KOK-i ägenemiste sümptomitega.

KOK-iga patsientidel kuuluvad kopsupõletiku riskitegurite hulka suitsetamine, kõrgem iga, madal kehamassiindeks (KMI) ja raske KOK.

## Kortikosteroidide süsteemsed toimed

Süsteemsed toimed võivad ilmneda mis tahes inhaleeritava kortikosteroidiga, eriti pikaajaliselt määratud suurte annuste korral. Riarify ööpäevane annus vastab inhaleeritava kortikosteroidi keskmisele annusele. Lisaks ilmnevad need toimed märksa väiksema tõenäosusega kui suukaudsete kortikosteroidide manustamisel. Võimalikud süsteemsed toimed on muu hulgas järgmised: Cushingi sündroom, Cushingi-laadsed tunnused, neerupealiste supressioon, kasvupeetus, luu mineraalse tiheduse vähenemine ja harvemini ka erinevad psühholoogilised või käitumishäired, sh psühhomotoorne hüperaktiivsus, unehäired, ärevus, depressioon või agressiivsus (eriti lastel). Seetõttu on oluline patsiendi korrapärane läbivaatus.

Riarify'd tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on aktiivne või latentne kopsutuberkuloos, ja hingamisteede seen- ja viirusinfektsioonidega patsientidele.

## Hüpokaleemia

Beeta2-agonistravi tagajärjel võib tekkida potentsiaalselt raske hüpokaleemia. See võib põhjustada kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Eriti ettevaatlik tuleb olla raske haigusega patsientidega, sest hüpokaleemia võib seda kõrvaltoimet võimendada. Hüpokaleemiat võib võimendada ka samaaegne ravi muude hüpokaleemiat esile kutsuda võivate ravimitega, näiteks ksantiini derivaatide, steroidide ja diureetikumidega (vt lõik 4.5).

Ettevaatlik soovitatakse olla ka mitme leevendava bronhilõõgasti kasutamisel. Sellistes olukordades soovitatakse jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

## Hüperglükeemia

Formoterooli inhaleerimine võib põhjustada vere glükoosisisalduse suurenemist. Seetõttu tuleb suhkurtõvega patsientidel jälgida ravi ajal vere glükoosisisaldust kehtivate ravijuhendite kohaselt.

## Antikolinergiline toime

Glükopürrooni tuleb ettevaatusega kasutada suletudnurga glaukoomi, prostaatilise hüperplaasia või kusepeetusega patsientidel. Patsiente tuleb teavitada ägeda suletudnurga glaukoomi nähtudest ning sümptomitest ja sellest, et nende nähtude ning sümptomite tekkimisel tuleb lõpetada Riarify kasutamine ja võtta viivitamatult ühendust oma arstiga.

Lisaks ei ole pikaajaline koosmanustamine muude antikolinergikume sisaldavate ravimitega soovitatav glükopürrooni antikolinergilise toime tõttu (vt lõik 4.5).

## Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske neerufunktsiooni kahjustusega, sh dialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, eriti, kui sellega kaasneb kehakaalu oluline langus, võib Riarify'd kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

## Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib Riarify'd kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.2). Neid patsiente tuleb jälgida võimalike kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

## Orofarüngeaalsete infektsioonide vältimine

Orofarüngeaalse kandidiaasi riski vähendamiseks tuleb patsientidel soovitada pärast määratud annuse inhaleerimist loputada oma suud veega ilma seda alla neelamata või pesta hambaid.

## Nägemishäired

Kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel võib esineda nägemishäireid. Kui patsiendil tekib nägemise ähmastumine või muid nägemishäireid, tuleb kaaluda patsiendi suunamist silmaarsti juurde, et uurida võimalikke põhjusi, mis võivad olla muu hulgas kae, glaukoom või harvikaigused, näiteks tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSCR), mida on täheldatud kortikosteroidide süsteemsel ja toopilisel kasutamisel.

## Etanooli sisaldus

Ravim sisaldab 8,856 mg etanooli ühes pihustuses, mis vastab 17,712 mg-le ühes kahest pihustusest koosnevas annuses. Teoreetiline koostoimevõimalus on eriti tundlikel patsientidel, kes võtavad disulfiraami või metronidasooli.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Farmakokineetilised koostoimed

Kuna glükopürroon eritub peamiselt neerude kaudu, võib koostoimeid esineda ravimitega, mis toimivad renaalsele eritumismehhanismile (vt lõik 5.2). Neerudes avalduva orgaanilise katiooni transporti inhibeeriva toime tõttu inhaleeritava glükopürrooni jaotumisele (OCT2- ja MATE1-transporterite inhibiitorina katsetati tsimetidiini) suurenes tsimetidiiniga koosmanustamisel vähesel määral glükopürrooni üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-t}$ ) (16%) ja vähenes veidi selle renaalne kliirens (20%).

Beklometasoon sõltub CYP3A metabolismist vähem kui mõned muud kortikosteroidid ja üldiselt on koostoimed vähetõenäolised. Siiski ei saa tugevatoimelise CYP3A inhibiitori (nt ritonaviir, kobitsistaat) samaaegsel kasutamisel välistada süsteemsete kõrvaltoimete võimalust ja seetõttu soovitatatakse nende ravimite kasutamisel olla ettevaatlik ja patsiente nõuetekohaselt jälgida.

### Farmakodünaamilised koostoimed

#### Formoterool

Inhaleeritavat formoterooli kasutavatel patsientidel tuleb vältida mittekardioselektiivsete beetablokaatorite (sh silmatilgad) kasutamist. Kui neid mõjuvatel põhjustel siiski manustatakse, väheneb või kaob formoterooli toime.

Muude beeta-adrenergiliste ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada aditiivseid toimeid, seetõttu tuleb olla ettevaatlik muude beeta-adrenergiliste ravimite määramisel samaaegselt formoterooliga.

Samaaegne ravi kinidiini, disopüramiidi, prokaiinamiidi, antihistamiinide, monoamiini oksüdaasi inhibiitorite, tritsükliliste antidepressantide ja fenotiasiinidega võib pikendada QTc-intervalli ning suurendada ventrikulaarsete rütmihäirete riski. Lisaks võivad levodopa, levotüroksiin, oksütotsiin ja alkohol nõrgendada südame beeta2-sümpatomimeetikumide taluvust .

Samaaegne ravi monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada hüpertensiivseid reaktsioone.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt anesteasiat halogeenitud süsivesinikega, on suurem rütmihäirete tekkerisk.

Samaaegne ravi ksantiini derivaatide, steroidide või diureetikumidega võib võimendada beeta2-agonistide võimalikku hüpokaleemilist toimet (vt lõik 4.4). Hüpokaleemia võib digitaalsete glükosiididega ravi saavatel patsientidel põhjustada eelsoodumust rütmihäirete tekkeks.

#### Glükopürroon

Riarity pikaajalist koosmanustamist muude antikolinergikumide sisaldavate ravimitega ei ole uuritud ja seetõttu ei ole see soovitatav (vt lõik 4.4).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad kogemused või tõendid ohutusega seotud probleemidest propellendi norfluraani (HFA134a) kasutamise kohta inimestel raseduse või imetamise ajal. Siiski ei ilmnenud uuringutes HFA134a toime kohta kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid loomade reproduktiivsele funktsioonile ja embrüonaalsele arengule.

### Rasedus

Riarity kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). On teada, et glükokortikoidid avaldavad toimet tiinuse varases järgus, samas kui beeta2-sümpatomimeetikumidel, nt formoterool, on tokolüütiline toime. Seetõttu on ettevaatusena parem vältida Riarify kasutamist raseduse ja sünnituse ajal.

Riarify'd võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku riski lootele. Imikute ja vastsündinute emasid, kes saavad suuri annuseid, tuleb jälgida neerupealiste supressiooni suhtes.

### Imetamine

Puuduvad asjakohased kliinilised andmed Riarify kasutamise kohta inimestel imetamise ajal.

Glükokortikoidid erituvad rinnapiima. On asjakohane oletada, et beklometasoonidipropionaat ja selle metaboliidid erituvad samuti rinnapiima.

Ei ole teada, kas formoterool või glükopürroon (sh nende metaboliidid) erituvad rinnapiima, kuid neid on tuvastatud lakteerivate loomade piimas. Antikolinergikumid, nt glükopürroon, võivad pärssida laktatsiooni.

Rinnaga toitmise katkestamine või Riarify'ga ravi katkestamine/ravist hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Konkreetseid uuringuid Riarify ohutuse kohta inimeste fertiilsusele ei ole läbi viidud. Loomkatsed on näidanud fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Riarify ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini KOK-i või astmaga patsientidel teatatud kõrvaltoimed olid (vastavad esinemissagedused) düsfoonia (0,3% ja 1,5%) ja suuõõne kandidiaas (0,8% ja 0,3%), mida tavaliselt seostatakse inhaleeritavate kortikosteroididega; lihasespasmid (0,4% ja 0,2%), mida võib seostada pikatoimelise beeta2-agonistiga, ja suukuivus (0,4% ja 0,5%), mis on tüüpiline antikolinergiline kõrvaltoime.

Astmaatilistel patsientidel kalduvad kõrvaltoimed tekkima esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist ja nende esinemissagedus väheneb pikemaajalisel kasutamisel (pärast 6 ravikuud).

### Kõrvaltoimete koondtabel

Allpool on loetletud kliiniliste uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud beklometasoonidipropionaadi/formoterooli/glükopürrooniga seostatud kõrvaltoimed, samuti eraldi turustatavate komponentidega seostatud kõrvaltoimed; need on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).



MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kopsupõletik (KOK-iga patsientidel), farüingiit, suuõõne kandidiaas, kuseteede infektsioon <sup>1</sup> , nasofarüingiit <sup>1</sup>	Sage
	Gripp <sup>1</sup> , suuõõne seeninfektsioon, orofarüngeaalne kandidiaas, ösofageaalne kandidiaas <sup>1</sup> , fungaalne (oro)farüingiit, sinusiit <sup>1</sup> , riniit <sup>1</sup> , gastroenteriit <sup>1</sup> , vulvovaginaalne kandidiaas <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Alumiste hingamisteede seeninfektsioon	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Granulotsütopeenia <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Trombotsütopeenia <sup>1</sup>	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergiline dermatiit <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh erüteem; huulte, näo-, silma- ja farüngeaalne ödeem	Harv
Endokriinsüsteemi häired	Neerupealiste supressioon <sup>1</sup>	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia, hüperglükeemia	Aeg-ajalt
	Söögiisu vähenemine	Harv
Psühhiaatrilised häired	Rahutus <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Psühhomotoorne hüperaktiivsus <sup>1</sup> , unehäired <sup>1</sup> , ärevus, depressioon <sup>1</sup> , agressiivsus <sup>1</sup> , muutused käitumises (peamiselt lastel) <sup>1</sup>	Esinemissagedus teadmata
	Unetus	Harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Sage
	Treemor, pearinglus, düsgeusia <sup>1</sup> , hüpesteesia <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Hüpersomnia	Harv
Silma kahjustused	Nägemise ähmastumine (vt ka lõik 4.4)	Esinemissagedus teadmata
	Glaukoom <sup>1</sup> , katarakt <sup>1</sup>	Väga harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	Otosalpingiit <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
Südame häired	Kodade virvendus, elektrokardiogrammis QT pikenemine, tahhükardia, tahhüarütmia <sup>1</sup> , palpitatsioonid	Aeg-ajalt
	Stenokardia (stabiilne <sup>1</sup> ja ebastabiilne), ekstrasüstolid (ventrikulaarsed <sup>1</sup> ja supraventrikulaarsed), nodaalne rütm, siinusbradükardia	Harv
Vaskulaarsed häired	Hüperemia <sup>1</sup> , nahaõhetus <sup>1</sup> , hüpertensioon	Aeg-ajalt
	Vere ekstravasatsioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düsfoonia	Sage
	Astmaatiline kriis <sup>1</sup> , köha, produktiivne köha <sup>1</sup> , kõriärritus, epistaksis <sup>1</sup> , farüngeaalne erüteem	Aeg-ajalt
	Paradoksaalne bronhospasm <sup>1</sup> , astma ägenemine, orofarüngeaalne valu, farüngeaalne põletik, kurgukuivus	Harv
	Düspnoe <sup>1</sup>	Väga harv
Seedetrakti häired	Diarröa <sup>1</sup> , suukuivus, düsfaagia <sup>1</sup> , iiveldus, düspepsia <sup>1</sup> , põletav tunne huultel <sup>1</sup> , hambakaaries <sup>1</sup> , (aftoosne) stomatiit	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahalööve <sup>1</sup> , urtikaaria, pruuritus, hüperhidroos <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Angioödeem <sup>1</sup>	Harv
Lihasskeleti ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid, müalgia, valu jäsemetes <sup>1</sup> , luu- ja lihasevalu rindkeres <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Kasvupeetus <sup>1</sup>	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Düsuuria, kusepeetus, nefriit <sup>1</sup>	Harv

MedDRA-organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus <sup>1</sup> ,	Aeg-ajalt
	Asteenia	Harv
	Perifeerne ödeem <sup>1</sup>	Väga harv
Uuringud	Suurenenud C-reaktiivse valgusisaldus <sup>1</sup> , suurenenud trombotsüütide arv <sup>1</sup> , suurenenud vabade rasvhapete sisaldus <sup>1</sup> , suurenenud insuliinisaldus veres <sup>1</sup> , suurenenud ketokehade sisaldus veres <sup>1</sup> , vähenenud kortisoolisisaldus <sup>1</sup>	Aeg-ajalt
	Vererõhu tõus <sup>1</sup> , vererõhu langus <sup>1</sup>	Harv
	Vähenenud luutihedus <sup>1</sup>	Väga harv

<sup>1</sup> Kõrvaltoimed, millest on teatatud ravimi vähemalt ühe koostisosas ravimi omaduste kokkuvõttes, kuid mida ei täheldatud kõrvaltoimetena Riarify kliinilise väljatöötamise käigus.

Täheldatud kõrvaltoimeid on tüüpiliselt haigustega seostatud järgmiselt:

#### Beklometasoonidipropionaat

Kopsupõletik, suuõõne seeninfektsioonid, alumiste hingamisteede seeninfektsioon, düsfoonia, kurguärritus, hüperglükeemia, psühhiaatrilised häired, vähenenud kortisoolisisaldus, nägemise ähmastumine.

#### Formoterool

Hüpokaleemia, hüperglükeemia, treemor, palpitatsioonid, lihasspasmid, elektrokardiogrammis QT pikenedamine, vererõhu tõus, vererõhu langus, kodade virvendus, tahhükardia, tahhüarütmia, stenokardia (stabiilne ja ebastabiilne), ventrikulaarsed ekstrasüstolid, nodaalne rütm.

#### Glükopürroon

Glaukoom, kodade virvendus, tahhükardia, palpitatsioonid, suukuivus, hambakaaries, düsuuria, kusepeetus, kuseteede infektsioon.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Riarify üleannustamisel võivad nähud ja sümptomid tekkida üksikkomponentide farmakoloogilise toime tagajärjel, sh need, mida on täheldatud muude beeta2-agonistide või antikolinergikumide üleannustamisel ja mis ühtivad inhaleeritavate kortikosteroidide klassi teadaolevate toimetega (vt lõik 4.4). Üleannustamisel peab patsient saama toetavat sümptomaatilist ravi ja teda tuleb vajadusel nõuetekohaselt jälgida.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, adrenergilised ained kombinatsioonis antikolinergiliste ainetega, k.a kolmikkombinatsioonid kortikosteroididega. ATC-kood: R03AL09.

## Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Riarify ravimvorm on beklometasoondipropionaati, formoterooli ja glükopürrooni (BDP/FF/G) sisaldav lahus, mis moodustab aerosooli ülipeente osakestega, mille aerodünaamilise diameetri mediaan (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) on ligikaudu 1,1 mikromeetrit, sisaldades kõiki kolme komponenti. Riarity aerosooliosakesed on keskmiselt oluliselt väiksemad kui mitteülipeente osakestega ravimvormidel. Beklometasoondipropionaadi toime on sellisel juhul tugevam kui ravimvormidel, mille osakesed on mitteülipeened (Riarity's sisalduv 100 mikrogrammi ülipeent beklometasoondipropionaati võrdub 250 mikrogrammi beklometasoondipropionaadiga mitteülipeenes ravimvormis).

### Beklometasoondipropionaat

Soovitavates annustes inhalatsiooni teel manustatav beklometasoondipropionaat avaldab kopsudes põletikuvastast toimet. Glükokortikoide kasutatakse laialdaselt põletiku supresseerimiseks krooniliste hingamisteede põletike korral. Nende toimet vahendab seondumine glükokortikoidretseptoritega tsütoplasmas, mille tulemusena suureneb põletikuvastaseid valke kodeerivate geenide transkriptsioon.

### Formoterool

Formoterool on selektiivne beeta2-adrenergiline agonist, mis lõõgastab hingamisteede pöörduva obstruktsiooniga patsientidel bronhide silelihaseid. Bronhodilateeriv toime algab kiiresti kuni 1...3 minuti jooksul pärast inhaleerimist ja kestab 12 tundi pärast ühekordset annust.

### Glükopürroon

Glükopürroon on suure afiinsusega pikatoimeline muskariinireseptori antagonist (antikolinergikum), mida inhaleeritakse bronhodilateerivas ravimvormis. Glükopürroon blokeerib atsetüülkoliini bronhe ahendava toime hingamisteede silelihasrakkudele ja laiendab seega hingamisteed. Nagu on näidatud, on glükopürroonbromiid suure afiinsusega muskariinireseptori antagonist, millel on üle nelja korra suurem selektiivsus inimese M3-retseptorite suhtes võrreldes inimese M2-retseptoritega.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

KOK-i kliinilise arendusprogrammi III faas tehti BDP/FF/G-ga annuses 87/5/9 ja hõlmas kahte 52-nädalast aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringut. Uuringus TRILOGY võrreldi BDP/FF/G-d beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooni annusega 100/6 mikrogrammi kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas (1368 randomiseeritud patsienti). Uuringus TRINITY võrreldi BDP/FF/G-d tiotropiumi inhalatsioonipulbriga kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas. Lisaks võrreldi toimeid kolme ravimi ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes beklometasoondipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist annuses 100/6 mikrogrammi (vastab manustatud annusele 84,6/5,0 mikrogrammi) kaks inhalatsiooni kaks korda ööpäevas pluss tiotropiumi inhalatsioonipulbrist kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (2691 randomiseeritud patsienti). Mõlemad uuringud tehti KOK-i kliinilise diagnoosiga, raske- kuni väga raske õhuvoolu piiratudusega (FEV<sub>1</sub> alla 50% eeldatust) patsientidel, kelle sümptomeid hinnati KOK-i hindamistestis (*COPD Assessment Test*, CAT) 10 või enama palliga ja kellel oli eelnenud aastal olnud vähemalt üks KOK-i ägenemine. Nendes kahes uuringus ligikaudu 20% patsientidest kasutasid *AeroChamber Plusi* vahemahutit. Lisaks tehti BDP/FF/G kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks kaks IIIb faasi uuringut. TRISTAR oli 26-nädalane aktiivse võrdlusravimiga avatud uuring, milles võrreldi BDP/FF/G-d ekstemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes järgmisest fikseeritud kombinatsioonist: flutikasooni/vilanterooli inhalatsioonipulber annuses 92/22 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas pluss tiotropiumi inhalatsioonipulber kõvakapslis annuses 18 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (1157 randomiseeritud patsienti). TRIBUTE oli 52-nädalane aktiivse võrdlusravimiga uuring, mis võrdles BDP/FF/G-d järgmise fikseeritud kombinatsiooniga: indakaterooli/glükopürrooni inhalatsioonipulber kõvakapslis annuses 85/43 mikrogrammi üks inhalatsioon üks kord ööpäevas (1532 randomiseeritud patsienti). Mõlemad uuringud viidi läbi KOK-iga patsientidega sarnastel ravirühmadel nagu TRILOGY ja TRINITY uuringutes.

### *KOK-i ägenemiste vähenemine*

Beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes vähendas BDP/FF/G mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 23% (esinemissagedus 0,41 vs. 0,53 juhtu patsiendi kohta aastas,  $p = 0,005$ ). Tiotroopiumiga võrreldes vähendas BDP/FF/G mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 20% (esinemissagedus 0,46 vs. 0,57 juhtu patsiendi kohta aastas,  $p = 0,003$ ). Võrreldes indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsiooniga vähendas BDP/FF/G mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedust 52 nädala jooksul 15% (esinemissagedus 0,50 vs. 0,59 juhtu patsiendi kohta aastas,  $p = 0,043$ ). Tiotroopiumiga võrreldes vähendas BDP/FF/G ka raskete ägenemiste esinemissagedust (s.t ilma mõõdukaid ägenemisi arvestamata) 32% (esinemissagedus 0,067 vs. 0,098 juhtu patsiendi kohta aastas,  $p = 0,017$ ). BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi ektemporaalse kombinatsiooniga, mis koosnes beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist koos tiotroopiumiga, erinevusi ei täheldatud (mõõdukate/raskete ägenemiste esinemissagedus 0,46 vs. 0,45 juhtu patsiendi kohta aastas).

Lisaks pikendas BDP/FF/G võrreldes nii beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooni kui ka tiotroopiumiga oluliselt aega esimese ägenemiseni (riskitiheduse suhe vastavalt 0,80 ja 0,84,  $p$ -väärtus vastavalt 0,020 ja 0,015), kusjuures BDP/FF/G ja kolme ravimi (beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioon plus tiotroopium) ektemporaalse kombinatsiooni vahel (riskitiheduse suhe 1,06) erinevused puudusid.

### *Toimed kopsufunktsioonile*

#### Manustamiseelne FEV<sub>1</sub>

Beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes parandas BDP/FF/G manustamiseelset FEV<sub>1</sub>-i pärast 26-nädalast ravi 81 ml võrra ja pärast 52-nädalast ravi 63 ml võrra. Tiotroopiumiga võrreldes parandas BDP/FF/G manustamiseelset FEV<sub>1</sub>-i 51 ml võrra pärast 26-nädalast ravi ja pärast 52-nädalast ravi 61 ml võrra. Paranemised olid statistiliselt olulised ( $p < 0,001$ ). Võrreldes indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsiooniga parandas BDP/FF/G keskmist manustamiseelset FEV<sub>1</sub>-i 52-nädalase raviperioodi jooksul 22 ml võrra ( $p = 0,018$ ). Sarnast paranemist, mis ei olnud aga kliiniliselt oluline, täheldati ka 26. ja 52. nädalal. Erinevusi ei täheldatud BDP/FF/G võrdlemisel kolme ravimi (beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioon plus tiotroopium) ektemporaalse kombinatsiooniga (manustamiseelset FEV<sub>1</sub>-i erinevus pärast 52-nädalast ravi 3 ml).

#### FEV<sub>1</sub> 2 tundi pärast manustamist

Beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga võrreldes parandas BDP/FF/G oluliselt FEV<sub>1</sub>-i 2 tundi pärast manustamist: pärast 26-nädalast ravi 117 ml võrra ja pärast 52-nädalast ravi 103 ml võrra ( $p < 0,001$ ). Seda tulemusnäitajat mõõdeti ainult uuringus TRILOGY.

#### Inspiratoorne kapatsiteet

Tiotroopiumiga võrreldes parandas BDP/FF/G oluliselt sissehingamismahtu, pärast 26- ja 52-nädalast ravi vastavalt 39 ml ( $p = 0,025$ ) ja 60 ml ( $p = 0,001$ ). Sarnaseid toimeid täheldati Riarify võrdlemisel kolme ravimi ektemporaalse kombinatsiooniga. Seda tulemusnäitajat mõõdeti ainult uuringus TRINITY.

#### *Süмптоomaatilised tulemused*

Võrreldes ravieelsete näitajaga leevendas BDP/FF/G pärast 26-nädalast ravi oluliselt düspnoed (düspnoe muutuse indeksi [*Transition Dyspnoea Index*, TDI] kumulatiivne skoor) (1,71 ühiku võrra,  $p < 0,001$ ), kuid korrigeeritud keskmine erinevus võrreldes beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga ei olnud statistiliselt oluline (0,21 ühikut,  $p = 0,160$ ). Ravivastusega patsientide analüüs näitas, et pärast 26-nädalast ravi BDP/FF/G-ga ilmnes oluliselt suuremal osal patsientidest kliiniliselt oluline paranemine (kumulatiivne skoor oli suurem kui 1 või sellega võrdne) võrreldes beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga (57,4% vs. 51,8%,  $p = 0,027$ ). TDI-d mõõdeti ainult uuringus TRILOGY.

BDP/FF/G oli statistiliselt oluliselt parem beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsioonist, tiotroopiumist ning indakaterooli ja glükopürrooni fikseeritud kombinatsioonist ka elukvaliteedi paranemise näitajate osas (Saint George'i hingamisküsimustiku [*Saint George*

*Respiratory Questionnaire, SGRQ* üldskoor). BDP/FF/G võrdlemisel flutikasooni ja vilanterooli fikseeritud kombinatsiooni pluss tiotroopiumiga mingeid erinevusi ei täheldatud. Ravivastusega patsientide analüüs näitas, et pärast 26- ja 52-nädalast ravi BDP/FF/G-ga ilmnis oluliselt suuremal osal patsientidest kliiniliselt oluline paranemine (vähenemine võrreldes ravieelse näitajaga oli suurem kui 4 või sellega võrdne) võrreldes beklometasoonidipropionaadi ja formoterooli fikseeritud kombinatsiooniga ning tiotroopiumiga.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Riarify'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta KOK-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Riarify – fikseeritud kombinatsioon

Beklometasoonidipropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni süsteemset kontsentratsiooni on uuritud tervetel inimestel läbi viidud farmakokineetika uuringus. Uuringus võrreldi andmeid, mis saadi pärast ravimist Riarify ühe annusega (4 inhalatsiooni annuses 100/6/25 mikrogrammi, müügiloata ravimvorm, mis sisaldas heaks kiidetust kaks korda suuremas annuses glükopürrooni) või beklometasoonidipropionaadi/formoterooli ekstemporaalse kombinatsiooni ühe annusega (4 inhalatsiooni annuses 100/6 mikrogrammi) pluss glükopürrooniga (4 inhalatsiooni annuses 25 mikrogrammi). Beklometasoonidipropionaadi peamise aktiivse metaboliidi (beklometasoon-17-monopropionaat) ja formoterooli maksimaalne plasmakontsentratsioon ja süsteemne kontsentratsioon sarnanesid samadele näitajatele pärast fikseeritud või ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist. Glükopürrooni puhul oli maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast fikseeritud ja ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist sarnane, samas kui süsteemne kontsentratsioon oli pärast Riarify manustamist veidi suurem kui pärast ekstemporaalse kombinatsiooni manustamist. Selles uuringus hinnati ka Riarify toimeainete võimalikku farmakokineetilist koostoimet, võrreldes pärast ekstemporaalse kombinatsiooni üksikannuse ja pärast üksikute toimeainete – beklometasoonidipropionaadi/formoterooli või glükopürrooni – üksikannuse manustamist saadud farmakokineetilisi andmeid. Puudusid selged tõendid farmakokineetilise koostoime kohta, kuid võrreldes üksikute toimeainetega olid ekstemporaalse kombinatsiooni puhul formoterooli- ja glükopürroonisisaldused vahetult pärast manustamist lühiajaliselt veidi suuremad. Tähelepanu juhitakse sellele, et farmakokineetika uuringutes kasutatud, ainult glükopürrooni sisaldavat rõhukonteineriga dosaatorinhalaatorit ei turustata.

Beklometasoonidipropionaadi süsteemse ekspositsiooni ja kopsude eksponeerituse osas on annusega proportsionaalsust uuritud farmakokineetika uuringus tervetel uuritavatel, kellel kasutati BDP/FF/G mitteturustatavaid ravimvorme, mille glükopürroonisisaldus oli heaks kiidetud tugevusest kaks korda suurem (manustatuna mõõdetud annusena). Uuringus võrreldi andmeid, mis saadi pärast ravi BDP/FF/G ühekordse 200/6/25 mg annusega (4 inhalatsiooni) või BDP/FF/G ühekordse 100/6/25 mg annusega (4 inhalatsiooni) (mõlemad on mitteturustatavad ravimvormid, mille glükopürroonisisaldus on heaks kiidetud tugevusest kaks korda suurem). BDP/FF/G ühekordse 200/6/25 mg annusega ravi tulemusel oli süsteemne ekspositsioon ja kopsude eksponeeritus beklometasoonidipropionaadile ja selle peamisele aktiivsele metaboliidile (beklometasoon-17-monopropionaadile) võrreldes BDP/FF/G ühekordse 100/6/25 mg annusega kaks korda suurem, mis on kooskõlas kahe ravimvormi erinevate tugevustega. Süsteemne ekspositsioon ja kopsude eksponeeritus glükopürroonile ning formoteroolile oli pärast kahte ravi sarnane, kuigi glükopürroonbromiidi  $C_{max}$ -i puhul täheldati suurt varieeruvust.

Võrdlus uuringute lõikes näitas, et beklometasoon-17-monopropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni farmakokineetika on KOK-i patsientidel ja tervetel inimestel sarnane.

### Vahemahuti toime

Riarify kasutamine KOK-iga patsientidel koos *AeroChamber Plusi* vahemahutiga suurendas beklometasoon-17-monopropionaadi, formoterooli ja glükopürrooni jõudmist kopsudesse (maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenes vastavalt 15%, 58% ja 60%). Üldine kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-t}$ ) vähenes veidi nii beklometasoon-

17-monopropionaadil (37%) kui ka formoteroolil (24%), samas kui glükopürroonil see suurenes (45%). Vt ka lõik 4.2.

#### Neerufunktsiooni kahjustuse toime

Mõõdukas kuni raske neerufunktsiooni kahjustus ei mõjutanud beklometasoondipropionaadi, selle metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi ja formoterooli kontsentratsioonikõvera alust pindala ( $AUC_{0-t}$ ). Glükopürrooni puhul puudus mõju mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel. Siiski täheldati üldise kontsentratsioonikõvera aluse pindala kuni 2,5-kordset suurenemist raske neerufunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uriiniga erituva koguse olulise vähenemise tagajärjel (glükopürrooni renaalne kliirensi vähenemine ligikaudu 90%). Farmakokineetilise mudeliga tehtud simulatsioonid näitasid, et isegi ühismuutujate äärmuslike väärtuste korral (kehakaal alla 40 kg ja kaasnev glomerulaarfiltratsiooni kiirus alla 27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jääb Riarify toimeainete kontsentratsioon ligikaudu 2,5-kordsesse vahemikku võrreldes kontsentratsiooniga tüüpilisel patsiendil, kelle ühismuutujad olid mediaanväärtustega.

#### Beklometasoondipropionaat

Beklometasoondipropionaat on eelravim, millel on nõrk seondumisafiinsus glükokortikoidretseptorite suhtes. See hüdrolüüsitakse esteraasensüümide abil aktiivseks metaboliidiks beklometasoon-17-monopropionaadiks, millel on tugevam lokaalne põletikuvastane toime kui eelravimil beklometasoondipropionaadil.

#### Imendumine, jaotumine ja biotransformatsioon

Inhaleeritud beklometasoondipropionaat imendub kiiresti kopsude kaudu. Enne imendumist toimub selle ulatuslik konversioon beklometasoon-17-monopropionaadiks enamikus kudedes leiduvate esteraasensüümide abil. Aktiivne metaboliit muutub süsteemselt saadavaks pärast ravimi imendumist kopsudest (36%) ja allaneelatud annuse imendumist seedetraktist. Allaneelatud beklometasoondipropionaadi biosaadavus on ebaolulise tähtsusega, kuid presüsteemse beklometasoon-17-monopropionaadiks muundumise tulemusel imendub 41% annusest aktiivse metaboliidina. Süsteemne kontsentratsioon suureneb koos inhaleeritava annuse suurendamisega peaaegu lineaarselt. Muutumatu beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi absoluutne biosaadavus pärast inhaleerimist on vastavalt ligikaudu 2% ja 62% nominaalannusest. Pärast intravenooset manustamist iseloomustab beklometasoondipropionaati ja selle aktiivset metaboliiti kiire plasmakliirens (vastavalt 150 ja 120 l/h), kusjuures beklometasoondipropionaadi jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures on väike (20 l) ja selle aktiivne metaboliit jaotub suuremal määral kudedesse (424 l). Seondumine plasmavalkudega on mõõdukalt kõrge.

#### Eritumine

Beklometasoondipropionaadi peamine eritumistee on roojaga, põhiliselt polaarsete metaboliitidena. Beklometasoondipropionaadi ja selle metaboliitide renaalne eritumine on ebaolulise tähtsusega. Beklometasoondipropionaadi ja beklometasoon-17-monopropionaadi lõpliku eritumise poolväärtusajad on vastavalt 0,5 tundi ja 2,7 tundi.

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ei ole uuritud maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuid kuna beklometasoondipropionaat metaboliseerub väga kiiresti soolenõres, seerumis, kopsudes ja maksas olevate esteraasensüümide abil, moodustades polaarsemad ained beklometasoon-21-monopropionaadi, beklometasoon-17-monopropionaadi ja beklometasooni, siis eeldatavasti maksafunktsiooni kahjustus beklometasoondipropionaadi farmakokineetikat ja ohutusprofiili ei muuda.

#### Formoterool

##### Imendumine ja jaotumine

Pärast inhaleerimist imendub formoterool nii kopsudest kui ka seedetraktist. Inhaleeritud annuse see fraktsioon, mis neelatakse alla pärast dosaatorinhalaatoriga manustamist, võib olla vahemikus

60...90%. Vähemalt 65% allaneelatud fraktsioonist imendub seedetraktist. Muutumatu aktiivse toimeaine maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...1 tundi pärast suukaudset manustamist. Formoterool seondub plasmavalkudega on 61...64% ulatuses, 34% seondub albumiiniga. Raviannustega saavutatud kontsentratsioonivahemikus seondumise küllastumist ei esinenud. Suukaudse manustamise järgne eritumise poolväärtusaeg on 2...3 tundi. Pärast 12...96 mikrogrammi formoterooli inhaleerimist on formoterooli imendumine lineaarne.

#### Biotransformatsioon

Formoterool metaboliseerub ulatuslikult ja peamine rada on otsene konjugatsioon fenoolhüdrosüülrühmas. Glükuroniidhappe konjugaat on inaktiivne. Teine oluline rada hõlmab O-demetüülimist, millele järgneb konjugatsioon fenool-2'-hüdrosüülrühmas. Formoterooli O-demetüülimisse on kaasatud tsütokroom P450 isoensüümid CYP2D6, CYP2C19 ja CYP2C9. Peamine metaboliseerumise koht näib olevat maks. Terapeutiliselt olulistest kontsentratsioonides formoterool CYP450 ensüüme ei inhabeeri.

#### Eritumine

Formoterooli kumulatiivne eritumine uriiniga pärast ühekordset inhaleerimist kuiva pulbri inhalaatorist suureneb lineaarselt annusevahemikus 12...96 mikrogrammi. Keskmiselt 8% ja 25% annusest eritus vastavalt muutumatul kujul ja kogu formoteroolina. 12 tervel inimesel pärast ühe 120-mikrogrammise annuse sissehingamist mõõdetud plasmakontsentratsioonide põhjal oli lõplik eritumise poolväärtusaeg 10 tundi. (R,R)- ja (S,S)-enantiomeerid moodustasid vastavalt ligikaudu 40% ja 60% uriiniga muutumatul eritunud toimeainest. Kahe enantiomeeri suhteline proportsioon jäi konstantseks ka muudes uuritud annusevahemikes ja pärast korduvat manustamist ei täheldatud ühe enantiomeeri kumuleerumist suhteliselt rohkem võrreldes teisega. Pärast suukaudset manustamist (40...80 mikrogrammi) eritus tervetel inimestel toimeaine 6...10% annusest muutumatul kujul uriiniga, kuni 8% annusest eritus glükuroniididena. Kokku eritub 67% formoterooli suukaudsest annusest uriiniga (peamiselt metaboliitidena) ja ülejäänud roojaga. Formoterooli renaalne kliirens on 150 ml/min.

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Formoterooli farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel, kuid kuna formoterool eritub peamiselt hepaatilise metabolismi teel, võib raske maksakahjustusega patsientidel formoterooli ekspositsioon suurenedada.

#### Glükopürroon

##### Imendumine ja jaotumine

Glükopürroon on kvaternaarse ammooniumi struktuuriga, mis piirab selle liikumist läbi bioloogiliste membraanide ja põhjustab aeglase, muutuva ja mittetäieliku imendumise seedetraktis. Pärast glükopürrooni inhaleerimist oli selle biosaadavus kopsudest 10,5% (koos aktiivsöe manustamisega) ja absoluutne biosaadavus 12,8% (ilma aktiivsöe manustamiseta), mis kinnitas piiratud imendumist seedetraktist ja näitas, et üle 80% glükopürrooni süsteemsest kontsentratsioonist saavutati kopsudest imendumise teel. Pärast seda, kui KOK-i patsiendid olid korduvalt inhaleerinud rõhukonteineris dosaatorinhalaatorist annuseid vahemikus 12,5...50 mikrogrammi kaks korda ööpäevas, oli glükopürrooni farmakokineetika lineaarne ja vähene süsteemne akumulatsioon ilmnes püsikontsentratsiooni juures (kumulatsioonikoefitsiendi mediaan 2,2...2,5). Inhaleeritud glükopürrooni jaotusruumala ( $V_z$ ) oli suurem võrreldes intravenoosse (i.v.) infusiooniga (6420 l vs. 323 l), mis näitab aeglasemat eritumist pärast inhaleerimist.

#### Biotransformatsioon

Glükopürrooni ainevahetus *in vitro* (inimeste, koerte, rottide, hiirte ja küülikute maksa mikroosoomid ja hepatotsüüdid) oli liikide lõikes sarnane ja peamine metaboolne reaktsioon oli fenüül- või tsüklopentüülringide hüdrosüülimine. Tuvastati, et CYP2D6 on ainus glükopürrooni metaboliseeriv ensüüm.

### Eritumine

Tervetel vabatahtlikel oli glükopürrooni keskmine eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6 tundi pärast i.v. süstimist, KOK-iga patsientidel oli see pärast inhaleerimist püsikontsentratsiooni juures vahemikus 5...12 tundi. Pärast glükopürrooni ühte i.v. süstet eritus 40% annusest uriiniga 24 tunni jooksul. KOK-iga patsientidel, kes said korduvalt kaks korda ööpäevas inhaleeritavat glükopürrooni, oli püsikontsentratsiooni juures annuse uriiniga erituv fraktsioon vahemikus 13,0...14,5%. Keskmine renaalne kliirens oli kõigi katsetatud annuste lõikes sarnane pärast nii ühekordset kui ka korduvat inhaleerimist (vahemik 281...396 ml/min).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Ohutusfarmakoloogia

Inhalatsiooniuuringus telemeetriliselt jälgitavatel koertel oli Riarify ägedate kõrvaltoimete avaldumise peamine sihtsüsteem kardiovaskulaarne süsteem (südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu langus, EKG muutused suuremate annuste korral). Need toimed olid tõenäoliselt peamiselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariinireseptorite vastase toimega. Puudusid tõendid kolme ravimi kombinatsiooni superaditiivsete toimete kohta võrreldes üksikute koostisosadega.

### Korduvtoksilisus

Riarify kuni 13-nädalastel korduvannuse inhalatsiooniuuringutes rottidel ja koertel olid peamised täheldatud kõrvalekalded seotud toimetega immuunsüsteemile (tõenäoliselt beklometasoondipropionaadi ja selle aktiivse metaboliidi beklometasoon-17-monopropionaadi süsteemse kortikosteroidse toime tõttu) ja kardiovaskulaarsele süsteemile (tõenäoliselt seotud formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariinireseptorite vastase toimega). Kolme ravimi kombinatsiooni toksikoloogiline profiil peegeldas üksikute toimeainete omi ilma olulise toksilisuse suurenemise ja ootamatute leidudeta.

### Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Beklometasoondipropionaati/beklometasoon-17-monopropionaati peeti vastutavaks reproduktsioonitoksilise toime eest rottidel, sh tiinestuvuse vähenemine ja fertiilsusindeksi langus, muutused varase embrüonaalse arengu parameetrites (tiinuse katkemine), luustumise hilinemine ja vistseraalsete arenguhäirete esinemissageduse suurenemine; samas kui tokolüütilised ja muskariinireseptorite vastased toimed, mida seostati formoterooli beeta2-adrenergilise toime ja glükopürrooni muskariinireseptorite vastase toimega, avaldusid tiinetel rottidel tiinuse hilises etapis ja/või laktatsiooni varases etapis, mille tagajärjel pojad surid.

### Genotoksilisus

Riarify genotoksilisust ei ole hinnatud, kuid tavauuringutes puudus üksikutel toimeainetel genotoksiline toime.

### Kartsinogeensus

Riarify'ga ei ole kartsinogeensusuuringuid tehtud, kuid 104-nädalane kartsinogeensusuuringu inhalatsiooniuuringus rottidel ja 26-nädalane suukaudse manustamisega kartsinogeensusuuringu transgeensetel Tg.rasH2 hiirtel puudus glükopürroonbromiidil kartsinogeensusuuringu potentsiaal ja beklometasoondipropionaadi ning formoteroolfumaraadi pikaajaliste, rottidel tehtud uuringute avaldatud andmed ei viita kliiniliselt olulise kartsinogeensusuuringu potentsiaali võimalusele.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Veevaba etanool  
Vesinikkloriidhape  
Norfluraan (propellent)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### 60 annusega rõhukonteiner

21 kuud.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2 kuu jooksul temperatuuril 25°C. Pärast väljastamist võib ravimpreparaati hoida 2 kuu jooksul temperatuuril kuni 25°C.

#### 120 (üksik- või mitmikpakend) ja 180 annusega rõhukonteiner

22 kuud.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 kuu jooksul temperatuuril 25°C. Pärast väljastamist võib ravimpreparaati hoida 4 kuu jooksul temperatuuril kuni 25°C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Mitte lasta külmuda.  
Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.  
Rõhukonteinerit mitte läbi torjata.

#### Enne väljastamist

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused kasutamise ajal vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Mõõteklaapiga rõhukonteiner (alumiiniumist). Rõhukonteiner on sisestatud polüpropüleenist inhalaatorisse, mis koosneb huulikust ja annuseloendurist (60 annuseliste või 120 annuseliste rõhukonteinerite puhul) või annusenäidikust (180 annuseliste rõhukonteinerite puhul), ja millel on polüpropüleenist huulikukork.

#### Pakendite suurused

Pakend ühe konteineriga, milles on kas 60, 120 või 180 pihustust.  
Mitmikpakend, mis sisaldab 240 pihustust (kaks konteinerit, igaüks 120 pihustust).  
Mitmikpakend, mis sisaldab 360 pihustust (kolm konteinerit, igaüks 120 pihustust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Apteekrid:

Märkida pakendile patsiendile väljastamise kuupäev.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. aprill 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. IMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riarify 87/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus  
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

#### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

1 rõhukonteiner **60 annusega**.

1 rõhukonteiner **120 annusega**.

1 rõhukonteiner **180 annusega**.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

60 annusega rõhukonteiner

**Pärast väljastamist**

Hoida kuni 2 kuud temperatuuril kuni 25°C.

120 ja 180 annusega rõhukonteiner

**Pärast väljastamist**

Hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25°C.

**Väljastamise kuupäev**

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte lasta külmuda.

Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.

Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

**Enne väljastamist**

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1275/001  
EU/1/18/1275/002  
EU/1/18/1275/003

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riarify 87/5/9 µg



**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (riigikohase teabega)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riarify 87/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus  
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

#### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent: norfluraan.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

Mitmikpakend: **240 pihustust** (2 rõhukonteinerit, igäühes 120 pihustust).

Mitmikpakend: **360 pihustust** (3 rõhukonteinerit, igäühes 120 pihustust).

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**Pärast väljastamist**

Hoida kuni 4 kuud temperatuuril kuni 25°C.

**Väljastamise kuupäev**

Märkige igale pakendile ka väljastamise kuupäev.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte lasta külmuda.

Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.

Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

**Enne väljastamist**

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riarify 87/5/9 µg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### MITMIKPAKENDI VAHETU PAKEND (RIIGIKOHASE TEABETA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Riarify 87/5/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus  
beklometasoondipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks inhaleeritav annus sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni.

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni.

#### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba etanool, vesinikkloriidhape, propellent norfluraan.  
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Inhalatsiooniaerosool, lahus.

1 rõhukonteiner **120 annusega**.

**Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.**

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Inhalatsioon.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**Pärast väljastamist**

Hoida temperatuuril kuni 25°C kuni 4 kuud.

**Väljastamise kuupäev****9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Mitte lasta külmuda.

Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.

Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Riarify 87/5/9 µg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ALUMIINIUMKONTEINER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Riarify 87/5/9 mikrogrammi Inhalatsiooniaerosool  
beklometasoonidipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürron

Inhalatsioon

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

60 annust  
120 annust  
180 annust

**6. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**PLASTIST ANNUSETÄITUR**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Riarify 87/5/9 µg

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

**4. PARTII NUMBER**

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Riarify 87 mikrogrammi/5 mikrogrammi/9 mikrogrammi inhalatsiooniaerosool, lahus beklometasoonidipropionaat/formoteroolfumaraatdihüdraat/glükopürroon

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Riarify ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Riarify kasutamist
3. Kuidas Riarify'd kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Riarify'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Riarify ja milleks seda kasutatakse

Riarify on ravim, mis hõlbustab hingamist ja sisaldab kolme toimeainet:

- beklometasoonidipropionaat
- formoteroolfumaraatdihüdraat
- glükopürroon

Beklometasoonidipropionaat kuulub ravimirühma nimetusega kortikosteroidid, mis vähendavad turset ja ärritust kopsudes .

Formoterool ja glükopürroon on ravimid, mida nimetatakse pikatoimelisteks bronhilõõgastiteks. Need toimivad erinevatel viisidel, lõõgastades hingamisteede lihaseid, aidates laiendada hingamisteid ning võimaldades teil kergemini hingata.

Regulaarne ravi nende kolme toimeainega aitab leevendada ja vältida kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) täiskasvanud patsientidel selliseid sümptomeid nagu hingamisraskus, vilistav hingamine ja köha. Riarify võib vähendada KOK-i sümptomite ägenemist. KOK on raske pikaajaline haigus, mis põhjustab hingamisteede blokeerumist ja kopsudes olevate alveoolide kahjustumist, mille tagajärjel tekivad hingamisraskused.

#### 2. Mida on vaja teada enne Riarify kasutamist

##### Riarify'd ei tohi kasutada

Kui olete beklometasoonidipropionaadi, formoteroolfumaraatdihüdraadi ja glükopürrooni ja/või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Riarify'd kasutatakse obstruktiivse kopsuhaiguse säilitusraviks. Seda ravimit ei tohi kasutada ootamatult tekkiva hingamisraskuse või vilistava hingamise ravimiseks.

### Kui hingamine muutub raskemaks

Kui hingamisraskus või vilistav hingamine (vilistava heliga hingamine) süveneb vahetult pärast ravimi inhaleerimist, lõpetage Riarify inhalaatori kasutamine ja kasutage viivitamatult oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga. Arst hindab teie sümptomeid ja võib vajaduse korral määrata teile muu ravi. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

### Kui kopsuhaigus süveneb

Kui sümptomid süvenevad või neid on raske kontrollida (nt kui te kasutate sagedamini muud lõõgastava toimega inhalaatorit) või kui lõõgastava toimega inhalaator sümptomeid ei leevenda, pöörduge kohe oma arsti poole. Võimalik, et teie kopsuhaigus süveneb ja arst peab määrama teile muu ravi.

### Enne Riarify kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mis tahes probleeme südamega, nt stenokardia (valu südames või rindkeres), hiljutine infarkt (müokardiinfarkt), südamepuudulikkus, südant ümbritsevate arterite ahenemine (südame isheemiatõbi), südameklapirike või mõni muu südamehäire või kui teil on seisund, mida nimetatakse hüpertroofiliseks obstruktiivseks kardiomiopatiaks (seisund, kus südamelihase on kahjustunud);
- kui teil on südame rütmihäired nagu südame ebahütlane löögisagedus, südamepekslemine (palpitatsioonid) või kui teile on öeldud, et teie südametöö jälg (EKG) on normist erinev;
- kui teil on arterite ahenemine (ehk arterioskleroos), kui teil on kõrge vererõhk või kui teil on aneurüsm (veresoone seina ebaloomulik väljasopistumine);
- kui teil on kilpnäärme liigtalitlus;
- kui teie vere kaaliumisisaldus on madal (hüpokaleemia). Riarify kombinatsioonis mõne muu KOK-i ravimiga või muude ravimitega, nagu diureetikumid (organismist vett väljutavad ravimid südamehaiguse või kõrge vererõhu ravimiseks) võib põhjustada järsku langust vere kaaliumisisalduses. Seetõttu võib arst soovida aeg-ajalt kontrollida teie vere kaaliumisisaldust;
- kui teil on maksa- või neeruhaigus;
- kui teil on suhkurtõbi. Suured formoterooliannused võivad suurendada teie vere glükoosisisaldust, mistõttu võib olla vajalik teha täiendavaid vereanalüüse veresuhkru kontrollimiseks ravimi kasutamise alustamisel ja aeg-ajalt ravi ajal;
- kui teil on neerupealise kasvaja (feokromotsütoom);
- kui teile hakatakse manustama anesteetikumi. Olenevalt anesteetikumi tüübist võib olla vajalik peatada Riarify kasutamine vähemalt 12 tunniks enne anesteesiati;
- kui teil ravitakse või on kunagi varem ravitud tuberkuloosi või kui teil on rindkereelundi infektsioon;
- kui teil on silmahaigus, mida nimetatakse suletudnurga glaukoomiks;
- kui teil on urineerimisraskused;
- kui teil on suu- või kõripõletik.

Kui mõni eespool nimetatud seisunditest kehtib teie kohta, teatage sellest oma arstile, enne kui hakkate Riarify'd kasutama.

Kui teil on või on olnud mis tahes terviseprobleeme või allergiaid või kui te ei ole kindel, kas te võite Riarify'd kasutada, pidage enne inhalaatori kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui te juba kasutate Riarify'd

Kui te kasutate pika perioodi vältel Riarify'd või suurtes annustes inhaleeritavaid kortikosteroide ja satute stressiolukorda (nt kui teid viiakse haiglasse pärast õnnetust, rasket kehavigastust või enne operatsiooni), võite vajada seda ravimit rohkem. Sellises olukorras võib arstil olla vaja suurendada stressiga toimetulemiseks teie kortikosteroidiannust ja määrata seda tablettide või süstidena.

Kui teil esineb nägemise ähmastumist või muid nägemishäireid, pidage nõu arstiga.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

### **Muud ravimid ja Riarify**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab Riarify'ga sarnaseid ravimeid, mida kasutatakse teie kopsuhaiguse ravimiseks.

Mõni ravim võib suurendada Riarify toimet ja teie arst võib soovida teid hoolikalt jälgida, kui te neid ravimeid võtate (sh HIV-ravimid: ritonaviir, kobitsistaat).

**Seda ravimit võib kasutada koos beetablokaatorit sisaldava ravimiga** (kasutatakse teatud südameprobleemide, nt stenokardia ravimiseks või vererõhu alandamiseks) ainult juhul, kui teie arst on valinud beetablokaatori, mis ei avalda toimet teie hingamisele. Beetablokaatorid (sh beetablokaatoreid sisaldavad silmatilgad), võivad vähendada formoterooli toimeid või need võivad üldse kaduda. Teisest küljest võib muude beeta2-agoniste sisaldavate ravimite (mis toimivad samal viisil kui formoterool) kasutamine suurendada formoterooli toimeid.

### Riarify kasutamine koos

- järgmiste ravimitega:
  - südame rütmihäirete ravimid (kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid),
  - allergiliste reaktsioonide leevendamise ravimid (antihistamiinid),
  - depressiooni ja vaimsete häirete sümptomite leevendamise ravimid, nagu monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (nt fenelsiin ja isokarboksasiid), tritsüklilised antidepressandid (näiteks amitriptüliin ja imipramiin) ja fenotiasiinid, võib põhjustada muutusi elektrokardiogrammis (EKG, südametöö jälgimine). Need võivad põhjustada ka südame rütmihäireid (ventrikulaarsed arütmiaid);
- Parkinsoni tõve ravimitega (levodopa), kilpnäärme alatalitluse ravimitega (levotüroksiin), oksütotsiini sisaldavate ravimitega (mis põhjustavad emaka kokkutõmbeid) ja alkoholiga võib suurendada formoterooli südant mõjutavate kõrvaltoimete tekkeriski;
- monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega, sh sarnaste omadustega ravimitega nagu vaimsete häirete ravis kasutatav furasolidoon ja prokarbasiin, võib põhjustada vererõhu tõusu;
- südamehaiguse ravimitega (digoksiin) võib põhjustada vere kaaliumisisalduse langust. See võib suurendada südame rütmihäirete tõenäosust;
- muude KOK-i ravimitega (teofülliin, aminofülliin või kortikosteroidid) ja diureetikumidega võib samuti põhjustada vere kaaliumisisalduse langust;
- mõne anesteetikumiga võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski;

- disulfiraamiga, ravimiga, mida kasutatakse alkoholiprobleemidega (alkoholism) inimeste ravimiseks, või metronidasooliga, antibiootikumiga, mida kasutatakse organismis tekkinud infektsiooni ravimiseks, võib põhjustada kõrvaltoimeid (nt iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) Riarify's sisalduva väikese alkoholikoguse tõttu.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Te võite kasutada Riarify'd raseduse ajal ainult juhul, kui arst seda teile soovib. Riarify kasutamist tuleb eelistatavalt vältida sünnitamise ajal formoterooli emaka kokkutõmbeid pärssiva toime tõttu. Ärge kasutage Riarify'd rinnaga toitmise ajal. Te peate koos oma arstiga otsustama, kas peate lõpetama rinnaga toitmise või Riarify'ga ravi lõpetama/ravist hoiduma, arvestades rinnaga toitmise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Riarify ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Riarify sisaldab etanooli**

Riarify sisaldab 8,856 mg alkoholi (etanool) ühes pihustuses, mis vastab 17,712 mg-le ühes kahest pihustusest koosnevas annuses. Alkoholi sisaldus selle ravimi kahes pihustuses on väiksem kui 1 ml-s veinis või õlles. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

## **3. Kuidas Riarify'd kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on kaks pihustust hommikul ja kaks pihustust õhtul.

Kui te tunnete, et ravim ei ole piisavalt efektiivne, pidage nõu oma arstiga.

Kui te olete varem kasutanud muud beklometasoonidipropionaati sisaldavat inhalaatorit, pidage nõu oma arstiga, sest Riarify's sisalduv beklometasoonidipropionaadi efektiivne annus KOK-i ravimiseks võib olla väiksem kui mõnes muus inhalaatoris.

### **Manustamisviis**

Riarify'd kasutatakse inhalatsiooniks.

Te peate inhaleerima ravimit suu kaudu ja see viib ravimi otse kopsudesse.

Ravim on rõhukonteineris, mis on huulikuga inhalaatoris.

Riarify on saadaval kolme suurusega konteinerites:

- 60 pihustusega konteiner
- 120 pihustusega konteiner
- 180 pihustusega konteiner

#### *Kui teile on välja kirjutatud 60 või 120 pihustusega konteiner*

Inhalaatori tagaküljel on loendur, mis näitab, mitu annust on alles. Iga vajutusega vabastatakse rõhukonteinerist üks ravimi pihustus ja loendur loeb annuste arvu ühe võrra vähemaks. Olge ettevaatlik ja ärge pillake inhalaatorit maha, sest selle tagajärjel võib loendur annuste arvu vähemaks loendada.

#### *Kui teile on välja kirjutatud 180 pihustusega konteiner*

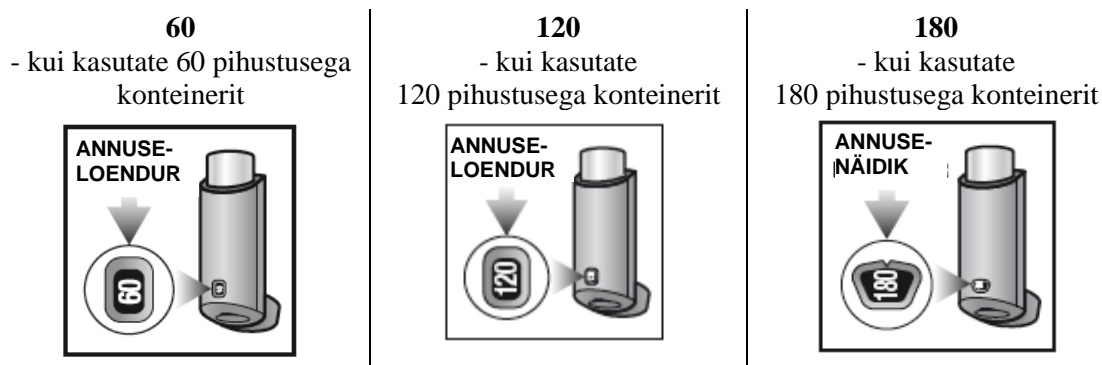
Inhalaatori tagaküljel on näidik, mis näitab, mitu annust on alles. Iga vajutusega vabastatakse rõhukonteinerist üks ravimi pihustus ja annusenäidik nihkub veidi edasi. Allesolevate pihustuste arvu

kuvatakse 20 kaupa. Olge ettevaatlik ja ärge pillake inhalaatorit maha, sest selle tagajärjel võib annusenäidik annuste arvu vähemaks loendada.

### Inhalaatori kontrollimine

Enne inhalaatori esmakordset kasutamist peate kontrollima, kas inhalaator töötab korralikult. Selleks toimige järgmiselt.

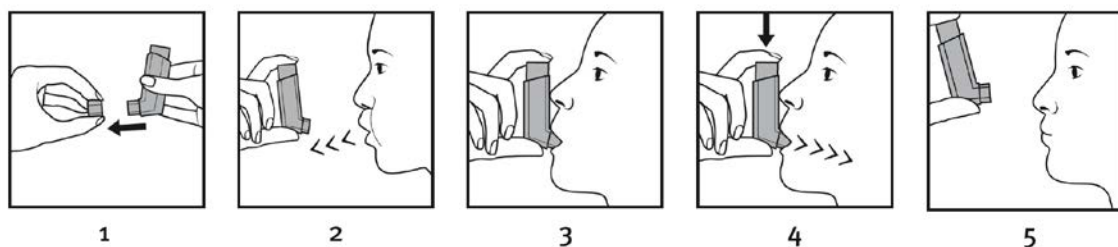
1. Teile välja kirjutatud konteineri suurusest olenevalt veenduge, et annuseloenduril on kuvatud number 61 või 121 ja et annusenäidikul on number 180.
2. Eemaldage huulikult kaitsekork.
3. Hoidke inhalaatorit püstises asendis, huulik all.
4. Suunake huulik endast eemale ja vajutage tugevasti rõhukonteinerile, et vabastada üks pihustus.
5. Kontrollige annuseloendurit või annusenäidikut. Kui kontrollite inhalaatorit esimest korda, peab loenduril olema kuvatud järgmine number:



### Kuidas inhalaatorit kasutada

Seiske inhaleerimise ajal püsti või istuge sirge seljaga.

**OLULINE!** Ärge sooritage 2. kuni 5. toimingut liiga kiiresti.



1. Eemaldage huulikult kaitsekork, kontrollige, et huulik oleks puhas ja tolmuvaba.
2. Kopsude tühjendamiseks hingake välja nii aeglaselt ja sügavalt kui võimalik.
3. Hoidke inhalaatorit püstises asendis, huulik all, ja asetage huulik hammaste vahele ilma seda hammustamata. Sulgege huuled ümber huuliku, keel peab olema sirgelt selle all.
4. Kopsude täitmiseks õhuga hingake suu kaudu aeglaselt ja sügavalt sisse (selleks kulub ligikaudu 4...5 sekundit). Kohe pärast sissehingamise alustamist vajutage tugevalt rõhukonteineri ülemisele otsale, et vabastada üks pihustus.
5. Hoidke hinge kinni nii kaua kui võimalik. Lõpuks võtke inhalaator suust ja hingake aeglaselt välja. Ärge hingake välja inhalaatorisse.
6. Kontrollige, kas annuseloendur (60/120 pihustust) on lugenud ühe annuse vähemaks või kas annusenäidik (180 pihustust) on veidi edasi nihkunud.

Teise pihustuse jaoks hoidke inhalaatorit ligikaudu pool minutit püstises asendis ja seejärel korrake 2. kuni 5. toimingut.

Kui pärast inhaleerimist on näha inhalaatori ülaosast või suunurkadest väljuvat udu, tähendab see, et Riarify ei jõua nõuetekohaselt teie kopsudesse. Võtke juhiste kohaselt veel üks pihustus, alustades 2. toimingust.

Pärast kasutamist pange kaitsekork tagasi.

Suu ja kõri seeninfektsiooni tekkeriski vältimiseks loputage pärast inhalaatori igakordset kasutamist suud või kuristage veega ilma seda alla neelamata või peske hambaid.

*Millal hankida uus inhalaator?*

Uus inhalaator tuleb hankida siis, kui loenduril või näidikul on kuvatud number 20. Lõpetage inhalaatori kasutamine, kui loenduril või näidikul on kuvatud 0, sest seadmes olevast ravimist ei pruugi piisata täispihustuse vabastamiseks.

Kui teie käehaare on nõrk, võib olla lihtsam hoida inhalaatorit kahe käega. Hoidke inhalaatorist kinni ülemisest otsast mõlema nimetissõrmega ja alumisest otsast mõlema pöidlaga.

Kui teil on keeruline samaaegselt sisse hingata ja inhalaatorit kasutada, võite kasutada *AeroChamber Plusi* vahemahutit. Selle seadme kohta nõu küsimiseks pöörduge arsti või apteekri poole.

Oluline on lugeda *AeroChamber Plusi* vahemahutiga kaasapandud pakendi infolehte ja hoolikalt järgida *AeroChamber Plusi* vahemahuti kasutus- ning puhastusjuhiseid.

### **Riarify inhalaatori puhastamine**

Inhalaatorit tuleb puhastada üks kord nädalas.

1. Ärge eemaldage rõhukonteinerit inhalaatorist ega kasutage inhalaatori puhastamiseks vett või muid vedelikke.
2. Eemaldage huulikult kaitsekork, tõmmates selle inhalaatorist eemale.
3. Pühkige huulikut ja inhalaatorit seest ja väljast puhta kuiva lapi või rätikuga.
4. Pange huuliku kork tagasi.

### **Kui te kasutate Riarify'd rohkem, kui ette nähtud**

Oluline on manustada arsti soovitatud annus. Ärge ületage määratud annust ilma oma arstiga nõu pidamata.

Kui te kasutate Riarify'd rohkem kui ette nähtud, võivad tekkida lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimed. Teatage oma arstile, kui olete kasutanud Riarify'd rohkem kui ette nähtud ja kui teil esineb mõni neist sümptomitest. Teie arst võib soovida teha mõned vereanalüüsid.

Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni neist sümptomitest.

### **Kui te unustate Riarify'd kasutada**

Kasutage seda kohe, kui teile meenub. Kui järgmise annuse võtmise aeg on lähedal, ärge vahelejäanud annust võtke. Võtke lihtsalt järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust.

### **Kui te lõpetate Riarify kasutamise**

Oluline on Riarify'd kasutada iga päev. Ärge lõpetage Riarify kasutamist ega vähendage annust isegi siis, kui teie enesetunne on parem või sümptomid puuduvad. Kui te soovite seda teha, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vahetult pärast Riarify kasutamist võib esineda hingamisraskuse ja vilistava hingamise süvenemise risk. Seda nimetatakse paradoksaalseks bronhospasmiks (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st). Sellisel juhul lõpetage Riarify kasutamine ja kasutage hingamisraskuste ning vilistava hingamise ravimiseks oma kiiretoimelist lõõgastava toimega inhalaatorit. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Teatage kohe oma arstile:

- kui teil esineb allergilisi reaktsioone nagu nahaallergiad, nõgestõbi, nahasügelus, nahalööve (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), nahapunetus, naha või limaskestade turse, eriti silmades, näol, huultel ja kõris (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st);
- kui teil esineb valu või ebamugavustunnet silmades, ajutist nägemise hägustumist, kui te näete punase silmaga seoses halosid või värvilisi kujutisi. Need võivad olla ägeda suletudnurga glaukoomi nähud (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st).

Teatage oma arstile, kui teil esinevad Riarify kasutamisel mis tahes järgmised kõrvaltoimed, sest need võivad olla kopsuinfektsiooni sümptomid (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- palavik või külmavärinad;
- limaerituse suurenemine, lima värvuse muutused;
- kõha ägenemine või hingamisraskuste süvenemine.

Võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool nende esinemissageduse järgi.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kurguvalu
- vesine või kinnine nina ja aevastamine
- suu seeninfektsioonid. Suu loputamine või kuristamine veega ja hammaste pesemine kohe pärast inhaleerimist võivad aidata neid kõrvaltoimeid vältida
- häälekähedus
- peavalu
- kuseteede infektsioon

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- gripp
- ninakõrvalurgete põletik
- sügelev, vesine või kinnine nina
- kõri või söögitoru seeninfektsioonid
- tupe seeninfektsioonid
- rahutus
- värisemine
- pearinglus
- maitsetundlikkuse muutused või vähenemine
- tuimus
- kõrvapõletik
- südame ebaühtlane löögisagedus
- muutused elektrokardiogrammis (südametöö jälgimine)
- ebatavaliselt kiire südametöö, südame rütmihäired
- südamepekslemine (tunne nagu südametöös oleks häired)
- näopunetus
- verevoolu suurenemine organismi teatud kudedesse
- astmahoog
- kõha ja märg kõha
- kõriärritus
- ninaverejooksud
- neelupunetus
- suukuivus
- kõhulahtisus
- neelamisraskused
- iiveldus
- seedehäired
- ebamugavustunne kõhus pärast söömist
- põletav tunne huultel
- hammaste lagunemine
- nahalööve, nõgestõbi, nahasügelus
- suu limaskesta haavandiline või haavanditeta põletik
- liighigistamine
- lihasekrampid ja -valu
- valu kätes või jalgades
- valu rindkere lihastes, luudes või liigestes
- väsimus
- vererõhu tõus
- vere mõne koostisosa (teatud valgelibleid ehk granulotsüüdid, kaalium või kortisool) sisalduse vähenemine
- vere mõne koostisosa sisalduse suurenemine: glükoos, C-reaktiivne valk, vereliistakute arv, insuliin, vabad rasvhapped või ketoonid



**Harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seeninfektsioonid rindkeres
- söögiisu vähenemine
- unehäired (magamine liiga lühikest või liiga pikka aega)
- rõhuv valu rindkeres
- südamelöökide vahelejätmise või lisandumise tunne, ebatavaliselt aeglane südametöö
- astma süvenemine
- vere leke veresoontest ümbritsevatesse kudedesse
- vererõhu langus
- nõrkus
- valu suu tagaosas ja kõris
- neelupõletik
- kurgukuivus
- valulik ja sage urineerimine
- raskused ja valu urineerimisel
- neerupõletik

**Väga harv** (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- vereliistakuteks nimetatavate vererakkude vähesus veres
- õhupuudus või hingeldus
- käte ja jalgade turse
- kasvupeetus lastel ja noorukitel

**Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nägemise ähmastumine

**Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajaline kasutamine võib väga harva avaldada toimet organismile:**

- probleemid neerupealiste töös (neerupealiste supressioon)
- luu mineraalse tiheduse vähenemine (luude hõrenemine)
- silmaläätse hägustumine (katarakt)

Riarify ei sisalda suures annuses inhaleeritavaid kortikosteroide, kuid teie arst võib soovida aeg-ajalt mõõta teie vere kortisoolisisaldust.

Suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pikaajalisel kasutamisel võivad esineda ka järgmised kõrvaltoimed, kuid nende esinemissagedus on praegu teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- depressioon
- muresemise, närvilisuse, üleerutuse või ärritustunne

Need kõrvaltoimed esinevad suurema tõenäosusega lastel.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Riarify'd säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

Mitte hoida temperatuuril üle 50°C.

Rõhukonteinerit mitte läbi torgata.

### ***Enne väljastamist***

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Pärast väljastamist (ravimi saamist apteekrilt)

60 pihustusega rõhukonteiner:

hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C 2 kuu jooksul.

120 (üksik- või mitmikpakend) ja

180 pihustusega rõhukonteiner:

hoida inhalaatorit temperatuuril kuni 25°C 4 kuu jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Riarify sisaldab

Toimeained on: beklometasoondipropionaat, formoteroolfumaraatdihüdraat ja glükopürroon.

Üks inhaleeritav annus (huulikust väljuv annus) sisaldab 87 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 5 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 9 mikrogrammi glükopürrooni (11 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Üks mõõdetud annus (klapist väljuv annus) sisaldab 100 mikrogrammi beklometasoondipropionaati, 6 mikrogrammi formoteroolfumaraatdihüdraati ja 10 mikrogrammi glükopürrooni (12,5 mikrogrammi glükopürroonbromiidina).

Teised koostisosad on: veevaba etanool (vt lõik 2), vesinikkloriidhape, propellant norfluraan.

### Kuidas Riarify välja näeb ja pakendi sisu

Riarify on inhalatsiooniaerosool, lahus.

Riarify'd turustatakse mõõteklapiga rõhukonteineris (alumiiniumist). Rõhukonteiner on sisestatud plastinhalaatorisse. See koosneb huulikust, millel on plastist kaitsekork, ja kas annuseloendurist (60 ja 120 pihustusega konteinerid) või annusenäidikust (180 pihustusega konteinerid).

Ühes pakendis on kas 60 pihustusega, 120 pihustusega või 180 pihustusega rõhukonteiner. Lisaks on saadaval mitmikpakendid, mis sisaldavad kas 240 pihustust (2 rõhukonteinerit, mõlemas 120 pihustust) või 360 pihustust (3 rõhukonteinerit, igas 120 pihustust).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

### Tootja

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via San Leonardo 96

43122 Parma

Itaalia

Chiesi SAS

2 rue des Docteurs Alberto et Paolo Chiesi

41260 La Chaussée Saint Victor

Prantsusmaa

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**Prantsusmaa**

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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.