

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riarify 87 mikrogramai/5 mikrogramai/9 mikrogramai suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje suvartojamoje dozėje (iš kandiklio išpurkštoje dozėje) yra 87 mikrogramai beklometazono dipropionato, 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 9 mikrogramai glikopironio (11 mikrogramų glikopironio bromido pavidalu).

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje (iš vožtuvo išpurkštoje dozėje) yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato, 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 10 mikrogramų glikopironio (12,5 mikrogramo glikopironio bromido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Riarify išpurškiamoje dozėje yra 8,856 mg etanolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas (suslėgtoji inhaliacija)

Bespalvis arba gelsvas skystas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Palaikomasis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), kuri nėra pakankamai gydoma, derinant įkvėpiamąjį kortikosteroidą ir ilgai veikiantį beta-2 agonistą arba derinant ilgai veikiantį beta-2 agonistą ir ilgai veikiantį muskarino antagonistą (poveikis, siejamas su simptomų kontrole ir būklės pasunkėjimo profilaktika, nurodytas 5.1 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra du įkvėpimai du kartus per parą.
Didžiausia dozė yra du įkvėpimai du kartus per parą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems) dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (glomerulų filtracijos greitis [GFR] nuo ≥ 50 iki < 80 ml/min./1,73 m²) arba vidutinio sunkumo (GFR nuo ≥ 30 iki < 50 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, galima vartoti rekomenduojamą Riarify dozę. Pacientams, kuriems yra sunkus (GFR < 30 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos (GFR < 15 ml/min./1,73 m²) inkstų liga, reikalaujanti hemodializės, ypač jeigu ji susijusi su reikšmingu kūno

svorio mažėjimu, galimybę vartoti Riarify reikia apsvarstyti, tik jeigu numatoma nauda yra didesnė už galimą riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Tinkamų duomenų apie Riarify vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (priskirtas C klasei pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), nėra, ir šiems pacientams vaistinį preparatą reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Riarify nėra skirtas vaikų populiacijai (iki 18 metų) lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) indikacijai.

Vartojimo metodas

Įkvėpti.

Kad vaistinis preparatas būtų tinkamai vartojamas, gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas turi parodyti pacientui, kaip tinkamai naudoti inhaliatorių, ir reguliariai tikrinti, ar pacientas taisyklingai įkvėpia vaistinio preparato (žr. toliau pateiktą „Vartojimo instrukciją“). Pacientui reikia nurodyti atidžiai perskaityti pakuotės lapelį ir laikytis lapelyje pateiktos naudojimo instrukcijos.

Šis vaistinis preparatas tiekiamas su dozių skaitikliu arba dozių indikatoriumi užpakalinėje inhaliatoriaus dalyje, kuris rodo, kiek liko išpuršiamų dozių. Naudojant 60 ir 120 išpuršiamų dozių slėgines talpykles, kiekvieną kartą, kai pacientas paspaudžia talpyklę, išpurškiama tirpalo dozė ir skaitiklyje rodomas skaičius sumažėja viena doze.

Naudojant 180 išpuršiamų dozių slėginę talpyklę, kiekvieną kartą, kai pacientas paspaudžia slėginę talpyklę, išpurškiama tirpalo dozė ir indikatorius šiek tiek pasisuka; likusių išpurškimų skaičius keičiasi kas 20 išpuršiamų dozių.

Pacientui reikia nurodyti nenumesti inhaliatoriaus, nes gali sumažėti skaitiklyje rodomas skaičius.

Vartojimo instrukcija

Inhaliatoriaus užpildymas

Prieš naudodamas inhaliatorių pirmą kartą, pacientas turi vieną kartą išpurkšti į orą, kad patikrintų, ar inhaliatorius tinkamai veikia (užspildo). Prieš užpildant 60, 120 arba 180 išpuršiamų dozių slėgines talpykles, skaitiklyje / indikatoriuje turi būti rodoma atitinkamai 61, 121 arba 180. Užpildžius skaitiklyje / indikatoriuje turi būti rodoma 60, 120 arba 180.

Inhaliatoriaus naudojimas

Įkvėpdamas iš inhaliatoriaus pacientas turi stovėti arba tiesiai sėdėti. Reikia atlikti toliau išvardytus veiksmus.

SVARBU: 2-5 veiksmų negalima atlikti per greitai:

1. Pacientas turi nuimti nuo kandiklio apsauginį dangtelį ir patikrinti, ar kandiklis yra švarus ir ar jame nėra dulkių, purvo ar kitų svetimkūnių.
2. Pacientas turi kuo lėčiau ir giliau įkvėpti, kad plaučiuose neliktų oro.
3. Pacientas turi laikyti inhaliatorių vertikaliai, kad korpusas būtų nukreiptas į viršų, ir apžioti kandiklį dantimis jo nesukąsdamas. Tada reikia sučiaupti lūpas aplink kandiklį, liežuvis turi būti po juo lygioje padėtyje.
4. Tuo pačiu metu pacientas turi lėtai ir giliai įkvėpti per burną, kol plaučiai prisipildys oro (tai turi trukti maždaug 4-5 sekundes). Pradėjęs įkvėpimą, pacientas turi iš karto tvirtai paspausti slėginės talpyklės viršų žemyn, kad išpurkštų vieną dozę.
5. Tada pacientas turi kiek komfortiškai įmanoma ilgiau sulaikyti kvėpavimą, tada išimti inhaliatorių iš burnos ir lėtai įkvėpti. Pacientui negalima įkvėpti į inhaliatorių.
6. Tada pacientas turi patikrinti, ar dozių skaitiklis arba dozių indikatorius atitinkamai pasikeitė.

Jei reikia įkvėpti antrą kartą, pacientas turi maždaug 30 sekundžių palaikyti inhaliatorių vertikaliai padėtyje ir pakartoti 2-6 veiksmus.

Jei po įkvėpimo iš inhaliatoriaus ar iš burnos kraštų sklinda rūkas, procedūrą reikia pakartoti nuo 2 veiksmo.

Po vartojimo inhaliatorių reikia vėl uždengti apsauginiu kandiklio dangteliu ir patikrinti dozių skaitiklį arba dozių indikatorius.

Po įkvėpimo pacientas turi praskalauti burną arba pagargaliuoti vandeniu, jo neprarydamas, arba išsivalyti dantis (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kada reikia įsigyti naują inhaliatorių

Pacientui reikia patarti įsigyti naują inhaliatorių, kai dozių skaitiklyje arba dozių indikatoriuje rodomas skaičius 20. Kai dozių skaitiklyje arba dozių indikatoriuje rodomas skaičius 0, inhaliatoriaus naudoti nebegalima, nes prietaise likusio vaistinio preparato gali neužtekti visai dozei išpurkšti.

Papildoma instrukcija specifinėms pacientų grupėms

Pacientams, kurių silpnos rankos, gali būti lengviau inhaliatorių laikyti abiem rankomis. Tokiu atveju abu smilius reikia uždėti ant slėginės talpyklės viršaus ir abu nykščius – ant inhaliatoriaus pagrindo.

Pacientai, kuriems sunku vienu metu išpurkšti vaistinio preparato dozę ir įkvėpti, gali naudoti tarpinę talpyklę *AeroChamber Plus*, kuri turi būti tinkamai išvalyta, kaip aprašyta atitinkamame lapelyje. Gydytojas arba vaistininkas turi jiems patarti, kaip tinkamai naudoti ir prižiūrėti inhaliatorių ir tarpinę talpyklę, bei patikrinti jų naudojimo techniką, kad užtikrintų optimalų įkvėptos veikliosios medžiagos patekimą į plaučius. Tai galima pasiekti, jei pacientai, naudojančys *AeroChamber Plus*, vieną kartą nepertraukiamai lėtai ir giliai įkvėps per tarpinę talpyklę, nedarydami jokios pertraukos tarp išpurškimo ir įkvėpimo. Taip pat po išpurškimo pacientai gali tiesiog įkvėpti ir iškvėpti (per burną), kaip nurodyta tarpinės talpyklės lapelyje, kad įkvėptų vaistinį preparatą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Valymas

Įprastai valydami inhaliatorių, pacientai turi kas savaitę nuimti dangtelį nuo kandiklio ir kandiklį nuvalyti sausu audiniu iš išorės ir vidaus. Slėginės talpyklės negalima išimti iš paleidiklio, ir kandiklio negalima valyti vandeniu ar kitais skysčiais.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėra skirta vartoti ūminiu ligos laikotarpiu

Šis vaistinis preparatas nėra skirtas ūminiams bronchų spazmų epizodams arba ūminiam ligos pasunkėjimui gydyti (t. y., kaip gelbėjimo terapija).

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie ūmines padidėjusio jautrumo reakcijas, pasireiškusias po vartojimo. Jei pasireiškė alerginėms reakcijoms būdingų požymių, pvz., angioneurozinė edema (įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą, liežuvio, lūpų bei veido patinimą), dilgėlinė ar odos išbėrimas, reikia nedelsiant nutraukti taikomą gydymą ir pradėti alternatyvų gydymą.

Paradoksinis bronchų spazmas

Gali pasireikšti paradoksinis bronchų spazmas, po vartojimo staiga sustiprėjus švokštimui ir dusuliui. Tai reikia nedelsiant gydyti vartojant greitai veikiantį įkvėpiamąjį bronchus plečiantį (kvėpavimą

lengvinantį) vaistinių preparatų. Reikia nedelsiant nutraukti taikomą gydymą, įvertinti paciento būklę ir, jei būtina, pradėti alternatyvų gydymą.

Ligos pasunkėjimas

Rekomenduojama nenutraukti gydymo Riarify staiga. Jei pacientams gydymas atrodo neveiksmingas, jie turi tęsti gydymą, tačiau kreiptis medicinos pagalbos. Kvėpavimą lengvinančių bronchus plečiančių vaistinių preparatų vartojimo padidėjimas rodo esamos būklės blogėjimą ir reikalauja pakartotinai įvertinti gydymą. Staigus arba progresuojantis simptomų sunkėjimas gali būti pavojingas gyvybei ir reikia skubiai įvertinti paciento būklę.

Poveikis širdžiai ir kraujagyslėms

Kadangi Riarify sudėtyje yra ilgai veikiančio beta-2 agonisto ir ilgai veikiančio muskarino antagonistu, jo reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies aritmija, ypač trečiojo laipsnio atrioventrikulinė blokada ir tachiaritmija (pagreitėjęs ir (arba) nereguliarus širdies plakimas, įskaitant prieširdžių virpėjimą), idiopatinė pavožuvinė aortos stenoze, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, sunki širdies liga (ypač ūminis miokardo infarktas, išeminė širdies liga, stazinis širdies nepakankamumas), okliuzinės kraujagyslių ligos (ypač arteriosklerozė), arterinė hipertenzija ir aneurizma.

Be to, atsargiai reikia gydyti pacientus, kuriems yra žinomas arba įtariamas koreguoto QT intervalo (QTc) pailgėjimas (QTc > 450 milisekundžių vyrams arba > 470 milisekundžių moterims), kuris yra įgimtas arba sukeltas vaistinių preparatų. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotos minėtos širdies ir kraujagyslių būklės, nebuvo įtraukti į Riarify klinikinius tyrimus.

Jei planuojama taikyti neįtrauktą halogenintais anestetikais, reikia užtikrinti, kad Riarify nebūtų vartojamas mažiausiai 12 valandų iki anestezijos pradžios, nes yra širdies aritmijų rizika.

Be to, reikia atsargiai gydyti pacientus, kuriems yra tirotoksikozė, cukrinis diabetas, feochromocitoma ir neišgydyta hipokalemija.

LOPL sergančių pacientų pneumonija

LOPL sergantiems pacientams, gydomiems įkvėpiamaisiais kortikosteroidais, dažniau nustatyta pneumonija, įskaitant hospitalizacijos reikalaujančią pneumoniją. Yra duomenų apie padidėjusią pneumonijos riziką padidinus steroido dozę, tačiau per visus tyrimus tai nebuvo įtikinamai įrodyta.

Galutinių klinikinių duomenų apie pneumonijos rizikos dydžio skirtumus tarp įkvėpiamųjų kortikosteroidų preparatų šioje vaistinių preparatų grupėje nėra.

Gydytojai turi toliau budriai stebėti, ar LOPL sergantiems pacientams nepasireiškė pneumonija, nes tokių infekcijų klinikiniai požymiai iš dalies sutampa su pasunkėjusios LOPL simptomais.

LOPL sergančių pacientų pneumonijos rizikos veiksniai yra esamas rūkymas, vyresnis amžius, mažas kūno masės indeksas (KMI) ir sunki LOPL.

Sisteminis kortikosteroidų poveikis

Sisteminis poveikis gali pasireikšti vartojant bet kurį įkvėpiamąjį kortikosteroidą, ypač ilgai vartojant dideles dozes. Riarify paros dozė atitinka vidutinę įkvėpiamojo kortikosteroido dozę; be to, šis poveikis yra daug mažiau tikėtinas nei vartojant geriamuosius kortikosteroidus. Galimas sisteminis poveikis: Kušingo sindromas, kušingoidiniai požymiai, antinksčių slopinimas, augimo sulėtėjimas, kaulų mineralų tankio sumažėjimas ir rečiau – įvairūs psichologiniai ar elgsenos reiškiniai, įskaitant psichomotorinį hiperaktyvumą, miego sutrikimus, nerimą, depresiją ar agresiją (ypač vaikams). Todėl svarbu, kad paciento būklė būtų reguliariai tikrinama.

Riarity reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra aktyvi arba neaktyvi plaučių tuberkuliozė, ir pacientams, kuriems yra kvėpavimo takų grybelinių ir virusinių infekcijų.

Hipokalemija

Gydymas beta-2 agonistais gali sukelti potencialiai sunkią hipokalemiją. Tai gali išprovokuoti nepageidaujamą poveikį širdžiai ir kraujagyslėms. Ypač reikia būti atsargiems gydant sunkia liga sergančius pacientus, nes šis poveikis gali pasunkinti hipoksiją. Gydymo derinimas su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais skatinti hipokalemiją, pvz., ksantino dariniais, steroidais ir diuretikais, taip pat gali sukelti ar pasunkinti hipokalemiją (žr. 4.5 skyrių).

Be to, rekomenduojama atsargiai vartoti kelis kvėpavimą lengvinančius bronchus plečiančius vaistinius preparatus. Tokiais atvejais rekomenduojama stebėti kalio kiekį serume.

Hiperglikemija

Įkvėpus formoterolio, gali padidėti gliukozės koncentracija kraujyje. Todėl cukriniu diabetu sergantiems pacientams gydymo metu reikia stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje, vadovaujantis nustatytomis rekomendacijomis.

Anticholinerginis poveikis

Glikopironį reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra uždaro kampo glaukoma, prostatos hiperplazija arba šlapimo susilaikymas. Pacientus reikia informuoti apie ūminės uždaro kampo glaukomos požymius bei simptomus ir nurodyti, kad pasireiškus bent vienam iš šių požymių ar simptomų jie nutrauktų Riarity vartojimą ir nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Be to, dėl anticholinerginio glikopironio poveikio ilgalaikis vartojimas kartu su kitais anticholinerginių medžiagų turinčiais vaistiniais preparatais nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant sergančius galutinės stadijos inkstų liga, reikalaujančia hemodializės, ypač jeigu ji susijusi su reikšmingu kūno svorio mažėjimu, Riarity reikia vartoti, tik jeigu numatoma nauda yra didesnė už galimą riziką (žr. 5.2 skyrių). Reikia stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia galimų nepageidaujamų reakcijų.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Riarity reikia vartoti, tik jeigu numatoma nauda yra didesnė už galimą riziką (žr. 5.2 skyrių). Reikia stebėti, ar šiems pacientams nepasireiškia galimų nepageidaujamų reakcijų.

Burnos ir ryklės infekcijų profilaktika

Siekiant sumažinti burnos ir ryklės kandidozės infekcijos riziką, pacientams reikia nurodyti, kad įkvėpus paskirtą dozę būtina praskalauti burną arba pagargaliuoti vandeniu jo nepraryjant, arba išsivalyti dantis.

Regėjimo sutrikimai

Vartojant sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidus, gali pasireikšti regėjimo sutrikimai. Jeigu pacientui pasireiškia tokie simptomai, kaip miglotas matymas ar kiti regėjimo sutrikimai, reikėtų apsvastyti, ar nereikėtų nusiųsti paciento oftalmologo konsultacijai, kad šis įvertintų galimas priežastis, nes tai gali būti katarakta, glaukoma arba retosios ligos, kaip antai centrinė serozinė chorioretinopatija (CSC), kurių atvejų buvo užregistruota pavartojus sisteminio ir lokalaus poveikio kortikosteroidų.

Etanolio kiekis

Šio vaistinio preparato išpurškiamoje dozėje yra 8,856 mg etanolio, tai atitinka 17,712 mg dviejose išpurškiamose dozėse. Ypač jautriems žmonėms, vartojantiems disulfiramo arba metronidazolo, yra teorinė sąveikos galimybė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Kadangi glikopironis daugiausiai pašalinamas per inkstus, gali pasireikšti sąveika su vaistiniais preparatais, veikiančiais išsiskyrimo per inkstus mechanizmus (žr. 5.2 skyrių). Organinių katijonų nešiklių slopinimo (vartojant cimetidiną kaip OCT2 ir MATE1 nešiklių modelinį inhibitorių) inkstuose poveikis įkvepiamojo glikopironio dispozicijai lėmė ribotą bendros sisteminės ekspozicijos (AUC_{0-t}) padidėjimą 16 % ir nedidelį inkstų klirenso sumažėjimą 20 % dėl vartojimo kartu su cimetidinu.

Palyginti su kai kuriais kitais kortikosteroidais, beklometazono metabolizmas mažiau priklausomas nuo CYP3A, todėl apskritai sąveika yra mažai tikėtina, tačiau kartu vartojant stiprius CYP3A inhibitorius (pvz., ritonavirą, kobicistatą), sisteminio poveikio galimybės negalima atmesti, todėl vartojant tokius vaistinius preparatus, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir atitinkamai stebėti paciento būklę.

Farmakodinaminė sąveika

Susijusi su formoteroliu

Pacientams, vartojantiems įkvepiamąjį formoterolį, reikia vengti vartoti nekardioselektyviuosius beta adrenoblokatorius (įskaitant akių lašus). Jei jie dėl svorių priežasčių skiriami, formoterolio poveikis bus silpnesnis arba jo nebus.

Vartojimas kartu su kitais beta adrenerginiais vaistiniais preparatais gali sukelti potencialiai adityvų poveikį, todėl kitus beta adrenerginius vaistinius preparatus kartu su formoteroliu reikia skirti atsargiai.

Vartojant kartu su chinidinu, dizopiramidu, prokainamidu, antihistamininiais vaistiniais preparatais, monoamino oksidazės inhibitoriais, tricikliais antidepresantais ir fenotiazinais, gali pailgėti QT intervalas ir padidėti skilvelių aritmijos rizika. Be to, L-dopa, L-tiroksinas, oksitocinas ir alkoholis gali pabloginti širdies beta-2 simpatomimetikų toleravimą.

Vartojimas kartu su monoaminooksidazės inhibitoriais, įskaitant panašių savybių turinčius vaistinius preparatus, pvz., furazolidoną ir prokarbaziną, gali paskatinti hipertenzines reakcijas.

Pacientams, kuriems kartu taikoma neįtrauktas halogenintais angliavandeniliais, padidėja aritmijos rizika.

Kartu vartojami ksantino dariniai, steroidai ar diuretikai gali sustiprinti galimą hipokalemiją sukeliantį beta-2 agonistų poveikį (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, gydomiems rusmenės glikozidais, hipokalemija gali padidinti polinkį į aritmiją.

Sąveika, susijusi su glikopironiu

Ilgalaikio Riarify vartojimo kartu su kitais anticholinerginių medžiagų turinčiais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta, todėl kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Suslėgtųjų dujų norflurano (HFA134a) vartojimo patirties ar akivaizdžių saugumo problemų įrodymų nėštumo ar žindymo laikotarpiu nėra. Vis dėlto HFA134a poveikio gyvūnų reprodukcinei funkcijai ir embriono ar vaisiaus vystymuisi tyrimai kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio neparodė.

Nėštumas

Duomenų apie Riarify vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad gliukokortikoidai sukelia poveikį ankstyvoje gestacijos fazėje, o beta-2 simpatomimetikai, pvz., formoterolis, sukelia tokolizinį poveikį. Todėl nėštumo ir gimdymo metu Riarify geriau nevartoti.

Riarify nėštumo metu galima vartoti tik tada, jei numatoma nauda pacientei yra didesnė už galimą pavojų vaisiui. Reikia stebėti, ar kūdikiams ir naujagimiams, kurie gimė didelės dozės vartojusioms motinoms, nepasireiškia antinksčių slopinimas.

Žindymas

Svarbių klinikinių duomenų apie Riarify vartojimą žindymo laikotarpiu nėra.

Gliukokortikoidai išsiskiria į gydomų moterų pieną. Yra pagrindo manyti, kad beklometazono dipropionatas ir jo metabolitai taip pat išskiriami į motinos pieną.

Nežinoma, ar formoterolis arba glikopironis (įskaitant jų metabolitus) išsiskiria į motinos pieną, tačiau jų aptikta žindomų gyvūnų piene. Anticholinerginės medžiagos, pvz., glikopironis, gali slopinti pieno gamybą.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Riarify.

Vaisingumas

Specifinių Riarify saugumo žmonių vaisingumui tyrimų neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė vaisingumo sutrikimus (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Riarify gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

LOPL arba astma sergantiems pacientams dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos atitinkamai yra disfonija (0,3 % ir 1,5 %) bei burnos kandidozė (0,8 % ir 0,3 %), kurios paprastai yra susijusios su įkvepiamaisiais kortikosteroidais; raumenų spazmai (0,4 % ir 0,2 %), kuriuos galima priskirti ilgai veikiančio beta-2 agonisto komponentui; burnos džiūvimas (0,4 % ir 0,5 %), kuris yra tipinis anticholinerginis poveikis.

Astma sergantiems pacientams nepageidaujamos reakcijos linkusios dažniau pasireikšti per pirmuosius 3 mėnesius po gydymo pradžios, ir vaistinio preparato vartojant ilgesnį laiką (po 6 gydymo mėnesių) jos pasireiškia rečiau.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su beklometazono dipropionatu / formoteroliu / glikopironiu, kurios pasireiškė klinikinių tyrimų metu bei pateikus vaistinį preparatą į rinką, ir nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant atskirų veikliųjų medžiagų turinčius rinkoje esančius vaistinius preparatus.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA sistemos organų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Pneumonija (LOPL sergantiems pacientams), faringitas, burnos kandidozė, šlapimo takų infekcija ¹ , nazofaringitas ¹	Dažni
	Gripas ¹ , burnos grybelinė infekcija, burnaryklės kandidozė, stemplės kandidozė ¹ , grybelinis burnos ir ryklės uždegimas, sinusitas ¹ , rinitas ¹ , gastroenteritas ¹ , išorinių lytinių organų ir makšties kandidozė ¹	Nedažni
	Apatinių kvėpavimo takų infekcija (grybelinė)	Reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Granulocitopenija ¹	Nedažni
	Trombocitopenija ¹	Labai reti
Imuninės sistemos sutrikimai	Alerginis dermatitas ¹	Nedažni
	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant eritemą, lūpų, veido, akių ir ryklės edemą	Reti
Endokrininiai sutrikimai	Antinksčių slopinimas ¹	Labai reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija, hiperglikemija	Nedažni
	Sumažėjęs apetitas	Reti
Psichikos sutrikimai	Neramumas ¹	Nedažni
	Psichomotorinis hiperaktyvumas ¹ , miego sutrikimai ¹ , nerimas, depresija ¹ , agresija ¹ , elgsenos pokyčiai (daugiausiai vaikams) ¹	Dažnis nežinomas
	Nemiga	Reti
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažni
	Drebulys, svaigulys, disgeuzija ¹ , hipestezija ¹	Nedažni
	Hipersomnija	Reti
Akių sutrikimai	Miglotas matymas (taip pat žr. 4.4 skyrių)	Dažnis nežinomas
	Glaukoma ¹ , katarakta ¹	Labai reti
Ausų ir labirintų sutrikimai	Otosalpingitas ¹	Nedažni
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas, pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas, tachikardija, tachiaritmija ¹ , palpitacijos	Nedažni
	Krūtinės angina (stabilioji ¹ ir nestabilioji), ekstrasistolės (skilvelių ¹ ir supraventrikulinės), atrioventrikulinis ritmas, sinusinė bradikardija	Reti
Kraujagyslių sutrikimai	Hiperemija ¹ , staigus raudonis ¹ , hipertenzija	Nedažni
	Kraujo ekstravazacija	Reti
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai	Disfonija	Dažni
	Astmos krizė ¹ , kosulys, produktyvus kosulys ¹ , gerklės persėjimas, kraujavimas iš nosies ¹ , ryklės eritema	Nedažni
	Paradoksinis bronchų spazmas ¹ , astmos paūmėjimas, burnaryklės skausmas, ryklės uždegimas, sausa gerklė	Reti
	Dusulys ¹	Labai reti
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas ¹ , burnos džiūvimas, disfagija ¹ , pykinimas, dispepsija ¹ , lūpų deginimo pojūtis ¹ , dantų ėduonis ¹ , (aftinis) stomatitas	Nedažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas ¹ , dilgėlinė, niežėjimas, padidėjęs prakaitavimas ¹	Nedažni
	Angioneurozinė edema ¹	Reti
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai, mialgija, galūnių skausmas ¹ , skeleto ir raumenų skausmas krūtinės srityje ¹	Nedažni
	Sulėtėjęs augimas ¹	Labai reti
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dizurija, šlapimo susilaikymas, nefritas ¹	Reti

MedDRA sistemos organų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ¹	Nedažni
	Astenija	Reti
	Periferinė edema ¹	Labai reti
Tyrimai	C reaktyvinio baltymo kiekio padidėjimas ¹ , trombocitų kiekio padidėjimas ¹ , laisvųjų riebalų rūgščių kiekio padidėjimas ¹ , insulino kiekio padidėjimas kraujyje ¹ , ketoninių kūnų kiekio padidėjimas kraujyje ¹ , sumažėjęs kortizolio kiekis ¹	Nedažni
	Padidėjęs kraujospūdis ¹ , sumažėjęs kraujospūdis ¹	Reti
	Sumažėjęs kaulų tankis ¹	Labai reti

¹ Nepageidaujamos reakcijos, kurios nurodytos bent vienos atskiros sudedamosios dalies PCS, bet Riarify klinikinių tyrimų metu tokių nepageidaujamų reakcijų nepastebėta

Iš nustatytų nepageidaujamų reakcijų šios paprastai yra susijusios su:

Beklometazono dipropionatu

Pneumonija, burnos grybelinės infekcijos, apatinių kvėpavimo takų grybelinė infekcija, disfonija, gerklės peršėjimas, hiperglikemija, psichikos sutrikimai, sumažėjęs kortizolio kiekis, miglotas matymas.

Formoteroliu

Hipokalemija, hiperglikemija, drebulys, palpitacijos, raumenų spazmai, pailgėjęs elektrokardiogramos QT intervalas, padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis, prieširdžių virpėjimas, tachikardija, tachiaritmija, krūtinės angina (stabilioji ir nestabilioji), skilvelių ekstrasistolės, atrioventrikulinis ritmas.

Glikopironiu

Glaukoma, prieširdžių virpėjimas, tachikardija, palpitacijos, burnos džiūvimas, dantų ėduonis, dizurija, šlapimo susilaikymas, šlapimo takų infekcija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Riarify perdozavimas gali sukelti atskirų komponentų farmakologiniam poveikiui būdingus požymius ir simptomus, įskaitant tuos, kurie nustatomi perdozavus kitų beta-2 agonistų ar anticholinerginių vaistinių preparatų, ir atitinkančius žinomą įkvepiamųjų kortikosteroidų klasės poveikį (žr. 4.4 skyrių). Perdozavus pacientui turi būti taikomas simptominis palaikomasis gydymas su tinkamu stebėjimu, jeigu reikalinga.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų, adrenerginių vaistinių preparatų deriniai su anticholinerginiais vaistiniais preparatais, įskaitant trijų vaistinių preparatų derinius, kurių sudėtyje yra kortikosteroidų. ATC kodas – R03AL09.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

RiariŲ sudėtyje tirpalo pavidalu yra beklometazono dipropionato, formoterolio ir glikopironio (BDP/FF/G). Iš Ųio tirpalo gaunamas aerosolis, kurio labai smulkių dalelių masės vidutinis aerodinaminis skersmuo (MVAS) yra maždaug 1,1 mikrometro ir dalelėse yra visų trijų komponentų. RiariŲ aerosolio dalelės yra vidutiniškai daug mažesnės nei dalelės, išpurškiamos ne iš smulkių dalelių formų. Tai lemia stipresnį beklometazono dipropionato poveikį nei vartojant formas, kurių dalelių dydžio pasiskirstymas nėra labai smulkus (100 mikrogramų aukštos kokybės beklometazono dipropionato, esančio RiariŲ sudėtyje, atitinka 250 mikrogramų beklometazono dipropionato, išpurškiamo ne iš smulkių dalelių formas).

Beklometazono dipropionatas

Įkvėpti rekomenduojamomis dozėmis skiriamam beklometazono dipropionatui būdingas plaučiuose pasireiškiantis gliukokortikoidinis priešuždegiminis poveikis. Gliukokortikoidai yra plačiai vartojami uždegimui slopinti, sergant lėtinėmis uždegiminėmis kvėpavimo takų ligomis. Jie veikia prisijungdami prie citoplazmoje esančių gliukokortikoidų receptorių, todėl sustiprėja priešuždegiminius baltymus koduojančių genų transkripcija.

Formoterolis

Formoterolis yra selektyvus beta-2 adrenerginis agonistas, kuris grįžtamąją kvėpavimo takų obstrukciją sergantiems pacientams atpalaiduoja bronchų lygiuosius raumenis. Pavartojus vienkartinę dozę, bronchus plečiantis poveikis pasireiškia greitai, per 1-3 minutes po įkvėpimo ir trunka 12 valandų.

Glikopironis

Glikopironis yra didelio afiniteto, ilgai veikiantis muskarino receptoriaus antagonistas (anticholinerginė medžiaga), vartojamas įkvėpiant kaip bronchus plečiantis vaistinis preparatas. Glikopironis veikia blokuodamas bronchus sutraukiantį acetilcholino poveikį kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelėms, todėl bronchai išsiplečia. Glikopironio bromidas yra didelio afiniteto muskarino receptorių antagonistas, kurio selektyvumas žmogaus M3 receptoriams, kaip nustatyta, yra daugiau kaip 4 kartus didesnis nei selektyvumas žmogaus M2 receptoriui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Sergantiems LOPL taikomos III fazės klinikinio kūrimo programos metu buvo vartojama BDP/FF/G 87/5/9, sudarė du 52 savaites trukę veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojami tyrimai. Tyrimo TRILOGY metu BDP/FF/G buvo lyginamas su 100/6 mikrogramų beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotu deriniu, skiriamu po du įkvėpimus du kartus per parą (1 368 atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai). Tyrimo TRINITY metu BDP/FF/G buvo lyginamas su 18 mikrogramų tiotropio įkvėpiamaisiais milteliais, kietosiomis kapsulėmis, kurių buvo skiriama po vieną įkvėpimą kartą per parą; taip pat poveikis buvo lyginamas su eksterporaliu trijų vaistinių preparatų deriniu, kurį sudarė 100/6 mikrogramų beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotas derinys (atitinka suvartojamą 84,6/5,0 mikrogramų dozę), skiriamas po du įkvėpimus du kartus per parą, ir 18 mikrogramų tiotropio įkvėpiamieji milteliai, kietosios kapsulės, kurių buvo skiriama po vieną įkvėpimą kartą per parą (2 691 atsitiktinių imčių būdu atrinktas pacientas). Abu tyrimai buvo atliekami pacientams, kuriems kliniškai diagnozuota LOPL su sunkiu arba labai sunkiu oro srauto sutrikimu (FEV_1 buvo mažiau kaip 50 % prognozuojamo rodiklio), kurių simptomai įvertinti 10 arba daugiau balų pagal LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) ir kuriems per praėjusius metus pasireiškė bent vienas LOPL pasunkėjimas. Maždaug 20 % dviejuose tyrimuose dalyvavusių pacientų naudojo *AeroChamber Plus* tarpinę talpyklę.

Be to, buvo atlikti du IIIb fazės tyrimai, siekiant patvirtinti BDP/FF/G klinikinį veiksmingumą ir saugumą. TRISTAR buvo 26 savaites trukęs veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas atvirasis tyrimas, kurio metu BDP/FF/G buvo lyginamas su eksterporaliu deriniu, kurį sudarė 92/22 mikrogramų flutikazono ir vilanterolo įkvėpiamųjų miltelių fiksuotas derinys, skiriamas po vieną įkvėpimą kartą per parą, ir 18 mikrogramų tiotropio įkvėpiamieji milteliai, kietosios kapsulės, kurių buvo skiriama po vieną įkvėpimą kartą per parą (1 157 atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai). TRIBUTE buvo 52 savaites trukęs veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio metu

BDP/FF/G buvo lyginamas su 85/43 mikrogramų indakaterolio ir glikopironio įkvėpiamųjų miltelių, kietųjų kapsulių fiksuotu deriniu, skiriamu po vieną įkvėpimą kartą per parą (1 532 atsitiktinių imčių būdu atrinkti pacientai). Abu tyrimai buvo vykdomi, dalyvaujant panašiai LOPL sergančių pacientų populiacijai, kaip ir tyrimai TRILOGY bei TRINITY.

Sumažėjęs LOPL pasunkėjimo atvejų skaičius

Palyginti su beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotu deriniu, BDP/FF/G per 52 savaites 23 % sumažino vidutinio sunkumo ir (arba) sunkaus pasunkėjimo dažnį (dažnis: 0,41, palyginti su 0,53 reiškinio vienam pacientui per metus; $p = 0,005$). Palyginti su tiotropiu, BDP/FF/G per 52 savaites 20 % sumažino vidutinio sunkumo ir (arba) sunkaus pasunkėjimo dažnį (dažnis: 0,46, palyginti su 0,57 reiškinio vienam pacientui per metus; $p = 0,003$). Palyginti su indakaterolio ir glikopironio fiksuotu deriniu, BDP/FF/G per 52 savaites 15 % sumažino vidutinio sunkumo ir (arba) sunkių pasunkėjimų dažnį (dažnis: 0,50, palyginti su 0,59 reiškinio vienam pacientui per metus; $p = 0,043$). Palyginti su tiotropiu, BDP/FF/G 32 % sumažino sunkaus pasunkėjimo dažnį (t. y., atmetus vidutinio sunkumo pasunkėjimus) (dažnis: 0,067, palyginti su 0,098 reiškinio vienam pacientui per metus; $p = 0,017$). Lyginant BDP/FF/G ir ekstemporalų trijų vaistinių preparatų derinį, kurį sudarė beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotas derinys bei tiotropis, skirtumų nenustatyta (vidutinio sunkumo ir (arba) sunkaus pasunkėjimo dažnis: 0,46, palyginti su 0,45 reiškinio vienam pacientui per metus).

Be to, palyginti su beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotu deriniu ir su tiotropiu, BDP/FF/G reikšmingai pailgino laiką iki pirmojo pasunkėjimo (santykinė rizika atitinkamai 0,80 ir 0,84; atitinkamai $p = 0,020$ ir $0,015$), skirtumų tarp BDP/FF/G ir ekstemporalaus trijų vaistinių preparatų derinio, kurį sudarė beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotas derinys bei tiotropis, nebuvo (rizikos santykis 1,06).

Poveikis plaučių funkcijai

FEV₁ iki dozės vartojimo

Palyginti su beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotu deriniu, po 26 gydymo savaitių BDP/FF/G pagerino FEV₁, buvusį iki dozės vartojimo, 81 ml, o po 52 gydymo savaitių – 63 ml. Palyginti su tiotropiu, po 26 gydymo savaitių BDP/FF/G pagerino FEV₁, buvusį iki dozės vartojimo, 51 ml, o po 52 gydymo savaitių – 61 ml. Šie pagerėjimai buvo statistiškai ($p < 0,001$) reikšmingi. Palyginti su indakaterolio ir glikopironio fiksuotu deriniu, BDP/FF/G per 52 savaitių gydymo laikotarpį 22 ml ($p = 0,018$) pagerino FEV₁, buvusį iki dozės vartojimo. Panašus pagerėjimas, nors ir statistiškai nereikšmingas, nustatytas po 26 ir 52 savaitių.

BDP/FF/G ir ekstemporalaus trijų vaistinių preparatų derinio, kurį sudarė beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotas derinys bei tiotropis, skirtumų nenustatyta (po 52 gydymo savaitių FEV₁, buvęs iki dozės vartojimo, pakito 3 ml).

FEV₁ praėjus 2 valandoms po dozės vartojimo

Palyginti su beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotu deriniu, po 26 gydymo savaitių BDP/FF/G 117 ml reikšmingai pagerino FEV₁, nustatytą praėjus 2 valandoms po dozės vartojimo, o po 52 gydymo savaitių – 103 ml ($p < 0,001$). Ši vertinamoji baigtis nustatyta tik tyrimu TRILOGY.

Įkvėpimo talpa (IT)

Palyginti su tiotropiu, po 26 gydymo savaitių BDP/FF/G 39 ml reikšmingai pagerino IT ($p = 0,025$), o po 52 gydymo savaitių – 60 ml ($p = 0,001$). Panašus poveikis nustatytas lyginant Riarify su ekstemporalium trijų vaistinių preparatų deriniu. Ši vertinamoji baigtis nustatyta tik tyrimu TRINITY metu.

Simptominės pasekmės

Po 26 gydymo savaitių BDP/FF/G reikšmingai pagerino dusulį (vertinant pagal Laikinąjį dusulio indeksą (angl. *Transition Dyspnoea Index*, TDI) – pagrindinis balas), palyginti su pradiniu įvertinimu (1,71 vieneto; $p < 0,001$), tačiau koreguotas vidutinis skirtumas, palyginti su beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotu deriniu nebuvo statistiškai reikšmingas (0,21 vieneto; $p = 0,160$). Į gydymą reagavusių pacientų analizė parodė, kad vartojant BDP/FF/G po 26 gydymo savaitių reikšmingai didesniai pacientų skaičiui nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas (pagrindinis

balas lygus 1 arba didesnis) nei vartojant beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotą derinį (57,4 %, palyginti su 51,8 %; $p = 0,027$). TDI buvo vertinamas tik tyrimo TRILOGY metu. Pagal gyvenimo kokybės pagerėjimą BDP/FF/G taip pat buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis nei beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotas derinys, tiotropis bei indakaterolio ir glikopironio fiksuotas derinys (vertinant pagal *Saint George* kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendrąjį balą). BDP/FF/G ir ekstemporalaus trijų vaistinių preparatų derinio, kurį sudarė flutikazono ir vilanterolo fiksuotas derinys bei tiotropis, skirtumų nenustatyta.

Į gydymą reagavusių pacientų analizė parodė, kad vartojant BDP/FF/G po 26 ir 52 gydymo savaitių reikšmingai didesnei pacientų daliai nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas (palyginti su pradiniu įvertinimu, nustatytas 4 arba daugiau balų sumažėjimas) nei vartojant beklometazono dipropionato ir formoterolio fiksuotą derinį bei vartojant tiotropį.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Riarify tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis LOPL indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Riarify – fiksuotas derinys

Beklometazono dipropionato, formoterolio ir glikopironio sisteminė ekspozicija buvo tiriama atliekant farmakokinetikos tyrimą, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji. Tyrimo metu buvo lyginami duomenys, gauti po gydymo vienkartinę Riarify doze (4 įkvėpimai po 100/6/25 mikrogramų, netiekiamo forma, kurios stiprumas yra du kartus didesnis už patvirtintą glikopironio stiprumą) arba ekstemporaliai paruošto beklometazono dipropionato / formoterolio derinio vienkartinę doze (4 įkvėpimai po 100/6 mikrogramų) kartu su glikopironiu (4 įkvėpimai po 25 mikrogramus). Beklometazono dipropionato pagrindinio veikliojo metabolito (beklometazono 17-monopropionato) ir formoterolio didžiausia koncentracija plazmoje ir sisteminė ekspozicija po fiksuoto arba ekstemporaliai paruošto derinio vartojimo buvo panaši. Didžiausia glikopironio koncentracija plazmoje po fiksuoto arba ekstemporaliai paruošto derinio vartojimo buvo panaši, o sisteminė glikopironio ekspozicija po Riarify vartojimo buvo nežymiai didesnė nei po ekstemporalaus derinio vartojimo. Šio tyrimo metu taip pat buvo tiriama galima farmakokinetinė sąveika tarp veikliųjų Riarify komponentų, lyginant farmakokinetikos duomenis, gautus po ekstemporaliai paruošto derinio vienkartinės dozės vartojimo arba po beklometazono dipropionato / formoterolio ar glikopironio atskirų komponentų vienkartinių dozių vartojimo. Aiškių farmakokinetinės sąveikos įrodymų nėra, tačiau iš karto po ekstemporalaus derinio vartojimo nustatytos laikinai nežymiai didesnės formoterolio ir glikopironio koncentracijos nei po atskirų komponentų vartojimo. Pažymėtina, kad atskiro glikopironio komponento slėginės fiksuotų dozių inhaliatoriaus formos, kuri buvo naudojama farmakokinetikos tyrimams, rinkoje nėra. Farmakokinetikos tyrimo metu buvo tiriamas beklometazono dipropionato dozės proporcingumas sistemei ir plaučių ekspozicijai, sveikiems tiriamiesiems vartojant į rinką netiekiamos sudėties BDP/FF/G, kuriame esančio glikopironio stiprumas (skiriamas kaip išmatuotoji dozė) du kartus viršijo registruotą stiprumą. Atliekant tyrimą, buvo lyginami duomenys, gauti gydymui pavartojus vienkartinę 200/6/25 mikrogramų BDP/FF/G dozę (4 įkvėpimai) arba vienkartinę 100/6/25 mikrogramų BDP/FF/G dozę (4 įkvėpimai) (abiejų formų vaistinis preparatas nėra tiekiamas į rinką ir jo sudėtyje esančio glikopironio stiprumas du kartus viršija registruotą stiprumą). Gydant 200/6/25 mikrogramų BDP/FF/G, nustatyta du kartus didesnė beklometazono dipropionato ir pagrindinio veikliojo jo metabolito (beklometazono 17-monopropionato) sisteminė ir plaučių ekspozicija negu gydant 100/6/25 mikrogramų BDP/FF/G, tai atitinka skirtingą šių dviejų formų stiprumą. Gydymui pavartojus šiuos du vaistinius preparatus, glikopironio ir formoterolio sisteminė ir plaučių ekspozicija buvo panaši, nors pastebėta, kad glikopironio bromido $C_{\max}$ buvo labai nevienoda.

Įvairių tyrimų duomenų palyginimas parodė, kad beklometazono 17-monopropionato, formoterolio ir glikopironio farmakokinetika LOPL sergantiems pacientams ir sveikiems tiriamiesiems yra panaši.

Tarpinės talpyklės poveikis

LOPL sergantiems pacientams Riarify vartojimas su *AeroChamber Plus* tarpine talpykle padidino beklometazono 17-monopropionato, formoterolio ir glikopironio patekimą į plaučius (didžiausia koncentracija plazmoje padidėjo atitinkamai 15 %, 58 % ir 60 %). Šiek tiek sumažėjo beklometazono 17-monopropionato (37 %) ir formoterolio (24 %) bendra sisteminė ekspozicija (vertinant pagal AUC_{0-t}), bet glikopironio – padidėjo (45 %). Taip pat žr. 4.2 skyrių.

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis

Lengvas arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos beklometazono dipropionato, jo metabolito beklometazono 17-monopropionato ir formoterolio sistemei ekspozicijai (AUC_{0-t}). Vartojant glikopironį, tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, poveikio nenustatyta. Tačiau tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis mažesnis nei 30 ml/min./1,73 m²), dėl reikšmingo su šlapimu išsiskiriančio kiekio sumažėjimo (glikopironio inkstų klirensas sumažėjo maždaug 90 %) bendra sisteminė ekspozicija padidėjo iki 2,5 karto. Atlikti farmakokinetikos modelio modeliavimai parodė, kad, net kai kovariantų vertės buvo kraštutinės (kūno svoris mažesnis nei 40 kg ir tuo pačiu metu glomerulų filtracijos dažnis mažesnis nei 27 ml/min./1,73 m²), Riarify veikliųjų medžiagų ekspozicija išliko maždaug 2,5 karto didesnė, palyginti su ekspozicija tipiniam pacientui, kurio kovariantų vertės vidutinės.

Beklometazono dipropionatas

Beklometazono dipropionatas yra proaistas, kuriam būdingas silpnas giminingumas gliukokortikoidų receptoriams ir kuris veikiant fermentams esterazėms hidrolizuojamas į veikliąjį metabolitą beklometazono 17-monopropionatą, pasižymintį stipresniu vietiniu priešuždegiminiu poveikiu nei proaistas beklometazono dipropionatas.

Absorbcija, pasiskirstymas ir biotransformacija

Įkvėptas beklometazono dipropionatas greitai absorbuojamas per plaučius; prieš absorbciją, veikiant daugumoje audinių randamiems fermentams esterazėms, jis ekstensyviai konvertuojamas į beklometazono 17-monopropionatą. Sisteminių veikliojo metabolito biologinį prieinamumą lemia plaučiai (36 %) ir prarytos dozės absorbcija iš virškinimo trakto. Biologinis praryto beklometazono dipropionato prieinamumas yra nežymus; tačiau prieš patekdamas į kraujotaką jis virsta beklometazono 17-monopropionatu, todėl 41 % suvartotos dozės absorbuojama veikliojo metabolito pavidalu. Didinant įkvėpiamąją dozę, sisteminės ekspozicijos didėjimas būna maždaug tiesinis. Po įkvėpimo nepakitusio beklometazono dipropionato nominalios dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 2 %, beklometazono 17-monopropionato – 62 %. Suleidus į veną, beklometazono dipropionato ir jo veikliojo metabolito dispozicijai būdingas didelis plazmos klirensas (atitinkamai 150 l/val. ir 120 l/val.), mažas (20 l) beklometazono dipropionato pasiskirstymo tūris, nusistovėjęs pusiausvyriniai apykaitai ir didesnis veikliojo metabolito pasiskirstymas audiniuose (424 l). Prisijungimas prie plazmos baltymų būna vidutiniškai intensyvus.

Eliminacija

Daugiausiai beklometazono dipropionato išskiriama su išmatomis, daugiausia polinių metabolitų pavidalu. Beklometazono dipropionato ir jo metabolitų išskyrimas per inkstus yra nežymus. Beklometazono dipropionato galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 0,5 val., beklometazono 17-monopropionato – 2,7 val.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Beklometazono dipropionato farmakokinetika pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neiširta, tačiau beklometazono dipropionatą labai greitai metabolizuoja fermentai esterazės, kurių yra žarnyno skystyje, kraujo serume, plaučiuose ir kepenyse, suformuodamos labiau polines medžiagas beklometazono 21-monopropionatą, beklometazono 17-monopropionatą ir beklometazoną, todėl nėra tikėtina, kad sutrikus kepenų funkcijai pasikeistų beklometazono dipropionato farmakokinetinės ir saugumo savybės.

Formoterolis

Absorbcija ir pasiskirstymas

Įkvėptas formoterolis absorbuojamas iš plaučių bei virškinimo trakto. Vaistinio preparato įkvėpus išmatuotų dozių inhaliatoriumi, praryjama 60-90 % įkvėptos dozės. Mažiausiai 65 % prarytos dozės absorbuojama iš virškinimo trakto. Vaistinio preparato išgėrus, didžiausia nepakitusios veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje susidaro po 0,5-1 valandos. Prie plazmos baltymų jungiasi 61-64 % formoterolio, 34 % jungiasi prie albumino. Koncentracija kraujyje, kuri susidaro vartojant terapines dozes, prisijungimo prie baltymų neįsotina. Išgerto vaistinio preparato pusinės eliminacijos laikas yra 2-3 valandos. Įkvėpus 12-96 mikrogramų formoterolio, jo absorbcija būna tiesinė.

Biotransformacija

Didžioji dalis formoterolio yra metabolizuojama, daugiausia vykstant tiesioginei fenolinės hidroksilo grupės konjugacijai. Konjugatas su gliukuronido rūgštimi yra neveiklus. Antrasis pagal svarbą metabolizmo būdas yra O-demetilinimas ir tolesnė fenolinės 2'-hidroksilo grupės konjugacija. Formoterolio O-demetilinime dalyvauja citochromo P450 izofermentai CYP2D6, CYP2C19 ir CYP2C9. Pagrindinė metabolizmo vieta yra kepenys. Jei formoterolio koncentracija yra terapinė, CYP450 fermentų aktyvumas nėra slopinamas.

Eliminacija

Po vienkartinio 12-96 mikrogramų dozės įkvėpimo iš sausų miltelių inhaliatoriaus bendras formoterolio išskyrimas su šlapimu didėjo tiesiškai. Nepakitusių pavidalų buvo išskirta 8 %, iš viso – 25 % formoterolio dozės. Remiantis koncentracija plazmoje, kuri buvo nustatyta 12 sveikų žmonių įkvėpus vienkartinę 120 mikrogramų dozę, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 10 valandų. Maždaug 40 % ir 60 % nepakitusių pavidalų su šlapimu išsiskyrusio veikliosios medžiagos kiekio atitinkamai sudarė (R,R) ir (S,S) enantiomerai. Nustatyta, kad toks dviejų enantiomerų santykis išliko nepakitęs vartojant visas tirtas dozes, ir akivaizdžių duomenų, rodančių didesnę santykinę kurio nors vieno enantiomero kaupimąsi po kartotinių dozių vartojimo, negauta. Sveikiems savanoriams išgėrus vaistinio preparato (40-80 mikrogramų), 6-10 % dozės išsiskyrė su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu; iki 8 % dozės – gliukuronidų pavidalu. Iš viso su šlapimu išsiskiria 67 % išgertos formoterolio dozės (daugiausia metabolitų pavidalu), likusi dalis – su išmatomis. Formoterolio inkstų klirensas yra 150 ml/min.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Formoterolio farmakokinetika pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neištirta, tačiau didžioji dalis formoterolio pašalinama vykstant metabolizmui kepenyse, todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti tikėtina padidėjusi ekspozicija.

Glikopironis

Absorbcija ir pasiskirstymas

Glikopironiui būdinga ketvirtinio amonio struktūra, kuri riboja jo prasiskverbimą per biologines membranas ir lemia lėtą, kintamą ir nevisišką absorbciją iš virškinimo trakto. Įkvėpus glikopironio, biologinis priėmumas plaučiuose buvo 10,5 % (prarijus aktyvintos anglies), o absoliutus biologinis priėmumas buvo 12,8 % (neprarijus aktyvintos anglies); tai patvirtina ribotą absorbciją iš virškinimo trakto ir rodo, kad daugiau kaip 80 % glikopironio sisteminės ekspozicijos lėmė absorbcija iš plaučių. LOPL sergantiems pacientams pakartotinai du kartus per parą įkvėpiant 12,5-50 mikrogramų dozes iš suslėgtų išmatuotų dozių inhaliatoriaus, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, buvo nustatyta tiesinė glikopironio farmakokinetika ir mažas sisteminis kaupimasis (kaupimosi santykio mediana 2,2-2,5).

Įkvėpto glikopironio tariamasis pasiskirstymo tūris (V_z), palyginti su intravenine (i.v.) infuzija, buvo didesnis (6 420 l ir 323 l), ir tai rodo lėtesnę eliminaciją po įkvėpimo.

Biotransformacija

Glikopironio metabolizmas *in vitro* (žmonių, šunų, žiurkių, pelių ir triušių kepenų mikrosomos ir hepatocitai), tiriant skirtingas rūšis, buvo panašus, ir pagrindinė metabolinė reakcija buvo fenilo arba

ciklopentilo žiedų hidroksilinimas. Nustatyta, kad CYP2D6 yra vienintelis fermentas, atsakingas už glikopironio metabolizmą.

Eliminacija

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, vidutinis glikopironio pusinės eliminacijos laikas sveikiems savanoriams po i.v. injekcijų buvo maždaug 6 valandos, o LOPL sergantiems pacientams po įkvėpimų – 5-12 valandų. Po vienkartinės glikopironio i.v. injekcijos 40 % dozės išsiskyrė su šlapimu per 24 valandas. LOPL sergantiems pacientams pakartotinai du kartus per parą įkvėpiant glikopironio, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, su šlapimu buvo pašalinta 13,0-14,5 % dozės. Tiriant įvairias dozes ir įkvėpiant vienkartinės ir kartotinės dozes vidutinis inkstų klirensas buvo panašus (281-396 ml/min. intervalas).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Saugumo farmakologija

Įkvėpiamojo vaistinio preparato tyrimu su šunimis, fiksuojant duomenis nuotoliniu būdu, nustatyta, kad ūminis Riarify poveikis daugiausia pasireiškė širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimais (duodant didesnes dozes, padidėjo širdies susitraukimų dažnis, sumažėjo kraujospūdis, atsirado EKG pokyčių), ir galbūt šis poveikis daugiausia buvo susijęs su beta-2 adrenerginiu formoterolio aktyvumu ir antimuskarininiu glikopironio aktyvumu. Nenustatyta, kad trijų komponentų derinio poveikis būtų stipresnis negu suminis atskirų komponentų poveikis.

Kartotinių dozių toksiškumas

Iki 13 savaičių trukusio įkvėpiamųjų kartotinių Riarify dozių tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu svarbiausi pastebėti pokyčiai buvo susiję su poveikiu imuninei sistemai (galbūt dėl sisteminio kortikosteroidams būdingo beklometazono dipropionato ir jo veikliojo metabolito beklometazono-17-monopropionato poveikio) bei širdies ir kraujagyslių sistemai (galbūt tai susiję su beta-2 adrenerginiu formoterolio aktyvumu ir antimuskarininiu glikopironio aktyvumu). Trijų komponentų derinio toksikologinės savybės atkartojo atskirų veikliųjų komponentų toksikologines savybes, reikšmingai nepadidėjus toksiškumui ir nenustačius nenumatytų duomenų.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Manoma, kad beklometazono dipropionatas ir (arba) beklometazono-17-monopropionatas sukelia toksinį poveikį žiurkių reprodukcijai, pvz., sumažina apvaisinimo rodiklį, vaisingumo indeksą, ankstyvo embriono vystymosi parametrus (embriono žūtis implantacijos metu), lemia uždelstą kaulėjimą ir padidėjusį vidaus organų pakitimų dažnį; tokolizinis ir antimuskarininis poveikis, susijęs su beta-2 adrenerginiu formoterolio aktyvumu ir antimuskarininiu glikopironio aktyvumu, pasireiškė vaikingoms žiurkėms vėlyvoje gestacijos fazėje ir (arba) ankstyvoje laktacijos fazėje ir sukėlė jauniklių žūtį.

Genotoksiškumas

Riarify genotoksiškumas neištirtas, tačiau taikant įprastas tyrimų sistemas nustatyta, kad atskiriems veikliesiems komponentams genotoksinis poveikis nebūdingas.

Kancerogeniškumas

Riarify kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Vis dėlto, atlikus 104 savaičių trukmės įkvėpiamojo vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis ir 26 savaičių trukmės geriamojo vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimą su transgeninėmis Tg.rasH2 pelėmis, galimo glikopironio bromido kancerogeniškumo nenustatyta ir paskelbti ilgalaikių beklometazono dipropionato bei formoterolio fumarato tyrimų su žiurkėmis duomenys galimo kliniškai reikšmingo kancerogeniškumo nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis etanolis
Vandenilio chlorido rūgštis
Norfluranas (suslėgtosios dujos)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

60 išpurškiamų dozių slėginė talpyklė

21 mėnuo.

Nustatyta, kad laikant 25 °C temperatūroje pradėto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 2 mėnesius.

Išduotą vaistinį preparatą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 2 mėnesius.

120 (iš atskiros arba sudėtinės pakuotės) ir 180 išpurškiamų dozių slėginė talpyklė

22 mėnesiai.

Nustatyta, kad laikant 25 °C temperatūroje pradėto vartoti vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 4 mėnesius.

Išduotą vaistinį preparatą galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 mėnesius.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 50 °C temperatūroje.

Negalima pradurti slėginės talpyklės.

Prieš išduodant

laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Pradėto vartoti vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Slėginė talpyklė (dengta aliuminiu) su dozavimo vožtuvu. Slėginė talpyklė įstatoma į polipropileno inhaliatorių, kuriame įtaisytas kandiklis ir dozių skaitiklis (60 arba 120 išpurškiamų dozių vienoje slėginėje talpyklėje) arba dozės indikatorius (180 išpurškiamų dozių vienoje slėginėje talpyklėje) ir tiekiamas su polipropileno kandiklio dangteliu.

Pakuočių dydžiai:

Pakuotė, kurioje yra 1 talpyklė, kurioje yra 60, 120 arba 180 išpuršiamų dozių.

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 240 išpuršiamų dozių (2 talpyklės, kuriose yra po 120 išpuršiamų dozių).

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 išpuršiamų dozių (3 talpyklės, kuriose yra po 120 išpuršiamų dozių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistinėms:

ant pakuotės užrašykite išdavimo pacientui datą.

7. REGISTRUOTOJAS

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. balandžio 23 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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
Prancūzija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, SKIRTA ATSKIRAI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riaryfy 87/5/9 mikrogramai suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas
beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas dihidratas / glikopironis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje suvartojamoje dozėje yra 87 mikrogramai beklometazono dipropionato, 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 9 mikrogramai glikopironio glikopironio.

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje (iš vožtuvo išpurkštoje dozėje) yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato, 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 10 mikrogramų glikopironio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis etanolis, vandenilio chlorido rūgštis, suslėgtosios dujos: norfluranas.

Sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas.

1 slėginė talpyklė, kurioje yra 60 išpurškiamų dozių.

1 slėginė talpyklė, kurioje yra 120 išpurškiamų dozių.

1 slėginė talpyklė, kurioje yra 180 išpurškiamų dozių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Įkvėpti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (I) SPECIALUS (ŪS) ĮSPĖJIMAS (AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

60 išpurškiamų dozių slėginė talpyklė:

Išdavus:

laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 2 mėnesius.

120 ir 180 išpurškiamų dozių slėginė talpyklė:

Išdavus:

laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 mėnesius.

Išdavimo data

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 50 °C temperatūroje.

Negalima pradurti slėginės talpyklės.

Prieš išduodant:

laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1275/001

EU/1/18/1275/002

EU/1/18/1275/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Riarity 87/5/9 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ, SKIRTA SUDĖTINEI PAKUOTEI (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riaryfy 87/5/9 mikrogramai suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas
beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas dihidratas / glikopironis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje suvartojamoje dozėje yra 87 mikrogramai beklometazono dipropionato, 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 9 mikrogramai glikopironio.

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje (iš vožtuvo išpurkštoje dozėje) yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato, 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 10 mikrogramų glikopironio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis etanolis, vandenilio chlorido rūgštis, suslėgtosios dujos: norfluranas.

Sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Suslėgtasis įkvėpiamasis tirpalas.

Sudėtinė pakuotė: **240 išpurškiamų dozių** (2 slėginės talpyklės, kuriose yra po 120 išpurškiamų dozių).

Sudėtinė pakuotė: **360 išpurškiamų dozių** (3 slėginės talpyklės, kuriose yra po 120 išpurškiamų dozių).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Įkvėpti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (I) SPECIALUS (ŪS) ĮSPĖJIMAS (AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Išdavus:

laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 mėnesius.

Išdavimo data

Ant kiekvienos atskiros pakuotės taip pat užrašykite išdavimo datą.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 50 °C temperatūroje.

Negalima pradurti slėginės talpyklės.

Prieš išduodant:

laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Riarity 87/5/9 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ, SKIRTA SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO Langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Riaryf 87/5/9 mikrogramo suslęgtasis įkvėpiamasis tirpalas
beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas dihidratas / glikopironis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje suvartojamoje dozėje yra 87 mikrogramai beklometazono dipropionato, 5 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 9 mikrogramai glikopironio.

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje (iš vožtuvo išpurkštoje dozėje) yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato, 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 10 mikrogramų glikopironio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: bevandenis etanolis, vandenilio chlorido rūgštis, suslęgtosios dujos: norfluranas.

Sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Suslęgtasis įkvėpiamasis tirpalas.

1 slėginė talpyklė, kurioje yra 120 išpurškiamų dozių.

Sudėtinės pakuotės komponentas, neparduodamas atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Įkvėpti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Išdavus:

laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 mėnesius.

Išdavimo data**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Negalima užšaldyti.

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 50 °C temperatūroje.

Negalima pradurti slėginės talpyklės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1275/004

EU/1/18/1275/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Riarity 87/5/9 µg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ALUMININĖ TALPYKLĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Riaryfy 87/5/9 mikrogramai suslėgtoji inhaliacija
beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas dihidratas / glikopironis

Įkvėpti

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 išpurškiamų dozių
120 išpurškiamų dozių
180 išpurškiamų dozių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ PLASTIKINIS PALEIDIKLIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Riarity 87/5/9 µg

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparāts neregistrēts

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Riarify 87 mikrogramai/5 mikrogramai/9 mikrogramai suslėgtasis įkvepiamasis tirpalas
beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas dihidratas, glikopironis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Riarify ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Riarify
3. Kaip vartoti Riarify
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Riarify
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Riarify ir kam jis vartojamas

Riarify yra vaistas, skirtas padėti kvėpuoti, jo sudėtyje yra trijų veikliųjų medžiagų:

- beklometazono dipropionato,
- formoterolio fumarato dihidrato ir
- glikopironio.

Beklometazono dipropionatas priklauso kortikosteroidais vadinamų vaistų grupei, jiems veikiant sumažėja plaučių patinimas ir dirginimas.

Formoterolis ir glikopironis yra ilgai veikiantys bronchus plečiantys vaistai. Veikdami įvairiais būdais, jie atpalaiduoja kvėpavimo takų raumenis, padeda plačiau atsiverti kvėpavimo takams ir leidžia Jums lengviau kvėpuoti.

Reguliarus gydymas šiomis trimis veikliosiomis medžiagomis padeda palengvinti ir išvengti tokių simptomų kaip dusulys, švokštimas ir kosulys, suaugusiam pacientui sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Riarify gali palengvinti LOPL simptomų pasunkėjimą (paūmėjimą). LOPL yra sunki ilgai trunkanti liga, kuria sergant tampa blokuoti kvėpavimo takai ir būna pakenkti plaučiuose esantys oro maišeliai, todėl tampa sunku kvėpuoti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Riarify

Riarify vartoti negalima

Jeigu yra alergija beklometazono dipropionatui, formoterolio fumaratui dihidratui ir (arba) glikopironiui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Riarify vartojamas kaip palaikomojo gydymo vaistas nuo obstrukcinės plaučių ligos. Šio vaisto negalima vartoti staigiam dusulio arba švokštimo priepuoliui gydyti.

Jeigu Jums pasunkėjo švokštimas

Jeigu iš karto po vaisto įkvėpimo Jums pasunkėjo dusulys arba švokštimas (kvėpavimas su švilpesiu), nutraukite Riarify vartojimą ir naudokite greitai veikiančią kvėpavimą lengvinantį savo inhaliatorių. Turite nedelsdami kreiptis į gydytoją. Gydytojas įvertins Jūsų simptomus ir, jei reikia, galės skirti Jums kitokį gydymą.

Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Jeigu Jums pasunkėjo plaučių liga

Jeigu Jums pasunkėjo simptomai arba juos sunku kontroliuoti (pvz., jeigu dažniau naudojate atskirą kvėpavimą lengvinantį inhaliatorių) arba jeigu Jūsų kvėpavimą lengvinantis inhaliatorius nepalengvina simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jums gali pasunkėti plaučių liga arba gydytojui gali reikėti Jums skirti kitokį gydymą.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Riarify:

- jeigu yra širdies sutrikimų, pvz., krūtinės angina (širdies ar krūtinės srities skausmas), jeigu neseniai buvo ištikęs širdies priepuolis (miokardo infarktas), jeigu yra širdies nepakankamumas, širdies arterijų susiaurėjimas (išeminė širdies liga), širdies vožtuvų liga arba bet kuri kita širdies liga, arba jeigu yra būklė, vadinama hipertrofine obstrukcine kardiomiopatija (dar vadinama HOKM – liga, kuriai būdinga širdies raumens patologija);
- jeigu yra širdies ritmo sutrikimų, pvz., nereguliarus širdies susitraukimų dažnis, dažnas pulsas arba palpitacijos (smarkaus širdies plakimo pojūtis), arba jeigu Jums sakė, kad Jūsų širdies aktyvumo užrašas, (elektrokardiograma, EKG), yra nenormalus;
- jeigu yra arterijų susiaurėjimas (dar vadinamas arterioskleroze), jeigu yra padidėjęs kraujospūdis arba jeigu yra aneurizma (nenormalus kraujagyslės sienelės išsipūtimas);
- jeigu Jūsų skydliaukė pernelyg aktyvi;
- jeigu sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija). Riarify, vartojamas kartu su kai kuriais vaistais nuo LOPL arba tokiais vaistais, kaip diuretikai (vaistais, kurie skatina vandens šalinimą iš organizmo ir yra vartojami širdies ligai arba padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti), gali sukelti staigų kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimą. Todėl gydytojas gali nuspręsti retkarčiais patikrinti kalio koncentraciją kraujyje;
- jeigu sergate bet kokia kepenų arba inkstų liga;
- jeigu sergate cukriniu diabetu. Didelės formoterolio dozės gali padidinti gliukozės kiekį kraujyje, todėl pradėjus vartoti šio vaisto ir retkarčiais gydymo metu gali reikėti atlikti tam tikrus papildomus kraujo tyrimus, siekiant patikrinti cukraus kiekį kraujyje;
- jeigu yra yra antinksčių navikas (vadinamas feochromocitoma);
- jeigu Jums reikia vartoti anestetiką. Priklausomai nuo anestetiko tipo, likus ne mažiau kaip 12 valandų iki neįėjimo, gali reikėti sustabdyti Riarify vartojimą;
- jeigu dabar esate ar kada nors buvote gydomi nuo tuberkuliozės (TB) arba jeigu Jums nustatyta krūtinės srities infekcija;
- jeigu sergate akių liga, vadinama uždaro kampo glaukoma;
- jeigu Jums sunku šlapintis;

- jeigu yra burnos arba gerklės infekcija.

Jei Jums tinka bent vienas iš pirmiau pateiktų punktų, apie tai pasakykite gydytojui, prieš pradėdami vartoti Riarity.

Jei Jums yra arba buvo bet kokių sveikatos sutrikimų ar alergija arba jeigu nesate tikri, ar Jums galima vartoti Riarity, prieš naudodami inhaliatorių, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu jau vartojate Riarity

Jeigu ilgą laiką vartojate Riarity arba dideles kitų įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes ir patiriate stresinę situaciją (pvz., Jus veža į ligoninę po nelaimingo atsitikimo, esate sunkiai sužaloti arba prieš operaciją), Jums gali reikėti daugiau šio vaisto. Tokiu atveju gydytojui gali reikėti padidinti kortikosteroidų dozę, kad įveiktumėte stresą, ir jį skirti tabletėmis arba injekcijomis.

Jeigu pradėtumėte matyti lyg per miglą arba Jums pasireikštų kiti regėjimo sutrikimai, kreipkitės į savo gydytoją.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Riarity

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma ir į Riarity panašiams vaistams, kuriuos vartojate plaučių ligai gydyti.

Vartojant kai kurių vaistų gali sustiprėti Riarity poveikis ir, jeigu Jūs vartojate tokių vaistų (įskaitant kai kuriuos vaistus nuo ŽIV, pvz., ritonavirą, kobicistatą), Jūsų gydytojas gali pageidauti atidžiai stebėti Jūsų būklę.

Šio vaisto negalima vartoti kartu su beta adrenoblokatoriumi (vaistu, vartojamu gydyti tam tikroms širdies ligoms, tokioms kaip krūtinės angina, gydyti, arba skiriamu kraujospūdžiui sumažinti), nebent gydytojas parinko beta adrenoblokatorių, kuris neveikia Jūsų kvėpavimo.

Beta adrenoblokatoriai (įskaitant akių lašus, kuriuose yra beta adrenoblokatorių), gali silpninti formoterolio poveikį arba jis gali iš viso neveikti. Kita vertus, vartojant kitų beta-2 agonistų (kurie veikia taip pat, kaip formoterolis), gali stiprėti formoterolio poveikis.

Vartojant Riarity kartu su:

- vaistais, kuriais gydomas
 - nenormalus širdies ritmas (chinidinu, dizopiramidu, prokainamidu),
 - alerginės reakcijos (antihistamininiais vaistais),
 - depresijos simptomai ar psichikos sutrikimai, tokiais kaip monoamino oksidazės inhibitoriai (pvz., fenelzinu ir izokarboksazidu), tricikliais antidepresantais (pvz., amitriptilinu ir imipraminu) ir fenotiazinais,
 gali atsirasti elektrokardiogramos (EKG, širdies užrašo) pakitimų. Šie vaistai taip pat gali didinti širdies ritmo sutrikimų (ventrikulinių aritmijų) riziką;
- vaistais nuo Parkinsono ligos (levodopa), vaistais susilpnėjusiai skydliaukės veiklai gydyti (levotiroksinu), vaistais, kurių sudėtyje yra oksitocino (sukeliančio gimdos susitraukimus), ir alkoholiu, gali padidėti formoterolio sukeliama šalutinio poveikio širdžiai riziką;
- monoamino oksidazės inhibitoriais (MAOI), įskaitant panašiai veikiančius vaistus, pvz., furazolidoną ir prokarbaziną, vartojamais psichikos sutrikimams gydyti, gali padidėti kraujospūdis;
- vaistais širdies ligai gydyti (digoksinu), gali sumažėti kalio kiekis kraujyje. Tai gali padidinti širdies ritmo sutrikimų riziką;

- kitais vaistais nuo LOPL (teofilinu, aminofilinu ar kortikosteroidais) ir diuretikais, gali sumažėti kalio kiekis kraujyje;
- kai kuriais anestetikais gali padidėti širdies ritmo sutrikimų rizika;
- disulfiramu – vaistu, vartojamu alkoholizmu sergantiems (piktnaudžiavimo alkoholiu problemų turintiems) žmonėms gydyti, arba metronidazolu – antibiotiku, vartojamu infekcijai Jūsų organizme gydyti, gali pasireikšti šalutinis poveikis (pvz., pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas), nes Riarify sudėtyje yra nedidelis kiekis alkoholio.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Riarify galima vartoti nėštumo metu, tik jei taip Jums patarė gydytojas. Pageidautina vengti Riarify vartojimo gimdymo metu, nes formoterolis slopina gimdos susitraukimus.

Riarify negalima vartoti žindymo metu. Atsižvelgdami į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums, Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Riarify.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Riarify poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

Riarify sudėtyje yra etanolio

Kiekvienoje Riarify išpurškiamoje dozėje yra 8,856 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 17,712 mg dviejose išpurškiamose dozėse. Toks dviejose šio vaisto išpurškiamose dozėse esantis alkoholio kiekis atitinka mažiau kaip 1 ml vyno ar alaus. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

3. Kaip vartoti Riarify

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra du išpurškimai ryte ir du išpurškimai vakare.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu manote, kad vaistas nėra labai veiksmingas.

Jeigu anksčiau naudojote kitą inhaliatorių, kuriame yra beklometazono dipropionato, kreipkitės į gydytoją, nes Riarify sudėtyje esanti veiksminga beklometazono dipropionato dozė gydyti nuo LOPL gali būti mažesnė nei naudojant kai kuriuos kitus inhaliatorius.

Vartojimo būdas

Riarify skirtas įkvėpti.

Jums reikia įkvėpti šį vaistą per burną, ir vaistas pateks tiesiai į plaučius.

Šis vaistas tiekiamas slėginėje talpyklėje plastikiniame inhaliatoriuje su kandikliu.

Tiekiamos trijų dydžių Riarify talpyklės:

- talpyklė, kurioje yra 60 išpurškiamų dozių,
- talpyklė, kurioje yra 120 išpurškiamų dozių,
- talpyklė, kurioje yra 180 išpurškiamų dozių.

Jeigu Jums paskirta talpyklė, kurioje yra 60 arba 120 išpurškiamų dozių

Inhaliatoriaus užpakalinėje dalyje yra skaitiklis, kuris rodo, kiek dozių liko. Kiekvieną kartą paspaudus slėginę talpyklę, išpurškiama vaisto dozė ir skaitiklyje rodomas skaičius sumažėja viena

doze. Būkite atsargūs, kad nenumestumėte inhaliatoriaus, nes gali sumažėti skaitiklyje rodomas skaičius.

Jeigu Jums paskirta talpyklė, kurioje yra 180 išpurškiamų dozių

Inhaliatoriaus užpakalinėje dalyje yra indikatorius, kuris rodo, kiek dozių liko. Kiekvieną kartą paspaudus slėginę talpyklę, išpurškiama vaisto dozė ir dozių indikatorius šiek tiek pasisuka. Likusių išpurkšti dozių skaičius keičiasi kas 20 išpurškimų. Būkite atsargūs, kad nenumestumėte inhaliatoriaus, nes gali sumažėti dozių indikatoriuje rodomas skaičius.

Inhaliatoriaus patikrinimas

Prieš naudodami inhaliatorių pirmą kartą, turite patikrinti, ar inhaliatorius veikia tinkamai, kaip nurodyta toliau.

1. Priklausomai nuo Jums paskirtos talpyklės dydžio, patikrinkite, ar dozių skaitiklyje rodoma „61“ arba „121“, o dozių indikatoriuje rodoma „180“.
2. Nuimkite nuo kandiklio apsauginį dangtelį.
3. Laikykite inhaliatorių stačiai, kad kandiklis būtų apačioje.
4. Nukreipkite kandiklį nuo savęs ir tvirtai paspauskite slėginę talpyklę žemyn, kad išpurkštumėte vieną dozę.
5. Patikrinkite dozių skaitiklį arba dozių indikatorių. Jeigu tikrinatė inhaliatorių pirmą kartą, skaitiklyje turi būti rodoma:

60,
kai naudojate talpyklę,
kurioje yra 60 išpurškiamų
dozių



120,
kai naudojate talpyklę,
kurioje yra 120 išpurškiamų
dozių



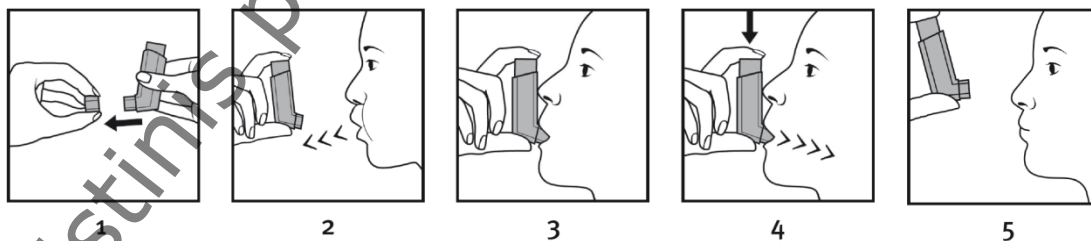
180,
kai naudojate talpyklę,
kurioje yra 180 išpurškiamų
dozių



Kaip naudoti inhaliatorių

Įkvėpdami iš inhaliatoriaus, stovėkite arba tiesiai sėdėkite.

SVARBU: 2-5 veiksmų negalima atlikti per greitai.



1. Nuimkite nuo kandiklio apsauginį dangtelį ir patikrinkite, ar kandiklis yra švarus ir ar jame nėra dulkių ir purvo.
2. Kuo lėčiau ir giliau įkvėpkite, kad plaučiuose neliktų oro.
3. Laikykite inhaliatorių tiesiai, kad kandiklis būtų apačioje, ir apžiokite kandiklį dantimis, jo nesukąsdami. Tada sučiaupkite lūpas aplink kandiklį, liežuvis turi būti po juo lygioje padėtyje.
4. Lėtai ir giliai įkvėpkite per burną, kol plaučiai prisipildys oro (tai turi trukti maždaug 4-5 sekundes). Pradėję įkvėpimą, iš karto tvirtai paspauskite slėginės talpyklės viršų žemyn, kad išpurkštumėte vieną dozę.
5. Kuo ilgiau sulaikykite kvėpavimą, tada išimkite inhaliatorių iš burnos ir lėtai iškvėpkite. Neiškviškite į inhaliatorių.

6. Patikrinkite, ar dozių skaitiklyje (60 arba 120 išpurškiamų dozių) rodomas skaičius sumažėjo viena doze arba ar dozių indikatorius (180 išpurškiamų dozių) šiek tiek pasisuko.

Prieš išpurkšdami antrą kartą, maždaug pusę minutės palaikykite inhaliatorių tiesiai, tada pakartokite 2-5 veiksmus.

Jei iš inhaliatoriaus viršaus ar iš burnos kraštų sklinda „rūkas“, tai reiškia, kad Riarify nepateks į plaučius taip, kaip reikia. Išpurškite dar kartą, vadovaudamiesi instrukcija, vėl pradėdami nuo 2 veiksmo.

Po vartojimo vėl uždėkite apsauginį dangtelį.

Siekdami išvengti burnos ir gerklės grybelinės infekcijos, kiekvieną kartą, panaudoję inhaliatorių, praskalaukite burną ar pagargaliuokite vandeniu, jo nenurydami, arba išsivalykite dantis.

Kada reikia įsigyti naują inhaliatorių

Naują inhaliatorių reikia įsigyti, kai skaitiklyje arba indikatoriuje rodomas skaičius 20. Nebenaudokite inhaliatoriaus, kai skaitiklyje arba indikatoriuje rodomas skaičius 0, nes inhaliatoriuje likusio vaisto gali nebeužtekti visai dozei išpurkšti.

Jeigu Jūsų ranka silpna, gali būti lengviau inhaliatorių laikyti abiem rankomis: abu smilius reikia uždėkite ant slėginės talpyklės viršaus ir abu nykščius – ant jo apatinės dalies.

Jeigu pradėdant įkvėpti sunku naudoti inhaliatorių, galite naudoti tarpinę talpyklę *AeroChamber Plus*. Dėl šios talpyklės pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Svarbu, kad perskaitytumėte pakuotės lapelį, pridėdamą prie tarpinės talpyklės *AeroChamber Plus* ir kad tiksliai vadovautumėtės instrukcija, kaip naudoti tarpinę talpyklę *AeroChamber Plus* ir kaip ją išvalyti.

Riarify inhaliatoriaus valymas

Inhaliatorių reikia valyti kartą per savaitę.

1. Neišimkite slėginės talpyklės iš inhaliatoriaus ir nenaudokite vandens ar kitų skysčių inhaliatoriui valyti.
2. Nuimkite nuo kandiklio apsauginį dangtelį, nutraukdami jį nuo inhaliatoriaus.
3. Nuvalykite kandiklį ir inhaliatorių iš vidaus bei išorės švari, sausu audiniu arba popierine servetėle.
4. Vėl uždėkite kandiklį dangteliu.

Ką daryti pavartojus per didelę Riarify dozę?

Svarbu, kad vartotumėte dozę tiksliai kaip nurodė gydytojas. Neviršykite paskirtos dozės nepasitarę su gydytoju.

Pavartojus per didelę Riarify dozę, gali pasireikšti 4 skyriuje nurodytas šalutinis poveikis.

Jei pavartojote per didelę Riarify dozę ir pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali norėti atlikti tam tikrus kraujo tyrimus.

Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Riarify

Vartokite praleistą dozę iš karto, kai tik prisiminsite. Jeigu netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės nebevartokite, tiesiog vartokite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės.

Nustojus vartoti Riarify

Svarbu vartoti Riarify kasdien. Nenutraukite Riarify vartojimo ir nemažinkite dozės, net jei jaučiatės geriau arba simptomų nėra. Jeigu norite tai daryti, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Iš karto po Riarify vartojimo yra didesnė dusulio ir švokštimo pasunkėjimo rizika, tai vadinama paradoksinio bronchų spazmu (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių). Tokiu atveju reikia nutraukti Riarify vartojimą ir iš karto naudoti greitai veikiantį kvėpavimą lengvinantį savo inhaliatorių dusuliui ir švokštimui gydyti. Turite nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- jeigu pasireiškė alerginių reakcijų, pvz., odos alergija, dilgėlinė, odos niežėjimas, odos išbėrimas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių), odos paraudimas, odos ar gleivinių, ypač akių, veido, lūpų ir gerklės, patinimas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių);
- jeigu pasireiškė akių skausmas arba diskomfortas, laikinai neryškus regėjimas, ratilai akyse arba spalvoti vaizdai, susiję su paraudusiomis akimis. Tai gali būti ūminio uždarą kampo glaukomos priepuolio simptomai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių).

Jeigu vartojant Riarify Jums yra bet kuri iš šių būklių, apie tai pasakykite gydytojui, nes tai gali būti plaučių infekcijos simptomai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- karščiavimas arba drebulys;
- padidėjęs gleivių išsiskyrimas, pakitusi gleivių spalva;
- sustiprėjęs kosulys arba pasunkėję kvėpavimo sutrikimai.

Galimas šalutinis poveikis toliau išvardytas pagal dažnį.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skaudama gerklė;
- varvanti arba užgulta nosis ir čiaudulys;
- grybelinės burnos infekcijos. Kad išvengtumėte šio šalutinio poveikio, iš karto po įkvėpimo praskalaukite burną ar pagargaliuokite vandeniu jo nenurydami, arba išsivalykite dantis;
- užkimimas;
- galvos skausmas;
- šlapimo takų infekcija.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- | | |
|---|--|
| • gripas; | • kraujavimas iš nosies; |
| • sinusų uždegimas; | • ryklės paraudimas |
| • niežinti, varvanti arba užgulusi nosis; | • burnos džiūvimas; |
| • grybelinės gerklės arba stemplės infekcijos; | • viduriavimas; |
| • grybelinės makšties infekcijos; | • rijimo sutrikimai; |
| • neramumas; | • pykinimas; |
| • drebulys; | • skrandžio sutrikimas; |
| • galvos svaigimas; | • skrandžio diskomfortas po valgio; |
| • nenormalus arba susilpnėjęs skonio pojūtis; | • lūpų deginimo pojūtis; |
| • tirpulis; | • dantų ėduonis; |
| • ausies uždegimas; | • odos išbėrimas, dilgėlinė, odos niežėjimas; |
| • nereguliarus širdies plakimas; | • burnos gleivinės uždegimas su opomis arba be jų; |
| • elektrokardiogramos (širdies užrašo) pakitimai; | • sustiprėjęs prakaitavimas; |
| • neįprastai dažnas širdies plakimas ir širdies ritmo sutrikimai; | • raumenų mėšlungis ir raumenų skausmas; |
| | • rankų arba kojų skausmas; |
| | • krūtinės raumenų, kaulų ir sąnarių skausmas; |
| | • nuovargis; |

- palpitacijos (nenormalaus širdies plakimo pojūtis);
- veido paraudimas;
- padidėjęs kraujo patekimas į kai kuriuos organizmo audinius;
- astmos priepuolis
- kosulys arba produktyvus kosulys;
- gerklės peršėjimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- sumažėjęs kai kurių kraujo komponentų kiekis kraujyje: baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų granulocitais, kalio arba kortizolio;
- padidėjęs kai kurių kraujo komponentų kiekis: gliukozės, C reaktyvinio baltymo, trombocitų, insulino, laisvųjų riebalų rūgščių arba ketonų.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- grybelinės krūtinės srities infekcijos;
- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai (per mažai arba per daug miegama);
- nepakeliamas krūtinės skausmas;
- pojūtis, kad dingio širdies plakimas arba atsirado papildomas širdies plakimas, neįprastai retas širdies plakimas;
- astmos pasunkėjimas
- kraujo pratekėjimas iš kraujagyslės į aplinkinius audinius;
- sumažėjęs kraujospūdis;
- silpnumas;
- skausmas užpakalinėje burnos ir gerklės dalyje;
- ryklės uždegimas;
- sausa gerklė;
- skausmingas ir dažnas šlapinimasis;
- pasunkėjęs ir skausmingas šlapinimasis;
- inkstų uždegimas.

Labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių)

- sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičius;
- dusulio pojūtis arba dusulys;
- plaštakų ir pėdų patinimas;
- sulėtėjęs vaikų ir paauglių augimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- miglotas matymas.

Ilgą laiką vartojant dideles įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes, retais atvejais gali pasireikšti poveikis organizmui:

- antinksčių funkcijos sutrikimai (antinksčių slopinimas);
- sumažėjęs kaulų mineralinis tankis (kaulų retėjimas);
- akies lęšiuko drumstumas (katarakta).

Riarių sudėtyje nėra didelių įkvepiamojo kortikosteroido dozių, tačiau gydytojas gali nuspręsti retkarčiais patikrinti kortizolio koncentraciją kraujyje.

Ilgą laiką vartojate dideles įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis, tačiau šiuo metu jo dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- depresija;
- nerimastavimas, nervingumas, per didelis susijaudinimas arba dirglumas.

Šie reiškiniai labiau tikėtini vaikams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Riarify

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ / „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima užšaldyti.

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 50 °C temperatūroje.

Negalima pradurti slėginės talpyklės.

Prieš išduodant:

laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).

Išdavus (pasiėmę šį vaistą iš vaistininko):

60 išpurškiamų dozių talpyklė:

inhaliatorių laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 2 mėnesius.

120 (iš atskiros arba sudėtinės pakuotės)
ir 180 išpurškiamų dozių talpyklė:

inhaliatorių laikykite žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 4 mėnesius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Riarify sudėtis

Veikliosios medžiagos yra beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas dihidratas ir glikopironis.

Kiekvienoje suvartojamoje dozėje (iš kandiklio išpurkštoje dozėje) yra 87 mikrogramai beklometazono dipropionato, 5 mikrogramai formoterolio dihidrato ir 9 mikrogramai glikopironio (11 mikrogramų glikopironio bromido pavidalu).

Kiekvienoje išmatuotoje dozėje (iš vožtuvo išpurkštoje dozėje) yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato, 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato ir 10 mikrogramų glikopironio (12,5 mikrogramo glikopironio bromido pavidalu).

Pagalbinės medžiagos: bevandenis etanolis (žr. 2 skyrių), vandenilio chlorido rūgštis; suslėgtosios dujos: norfluranas.

Šio vaisto sudėtyje yra fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų.

Kiekviename inhaliatoriuje su 60 išpurškiamų dozių yra 4,481 g norfluranas (HFC-134a), atitinkančio 0,009 tonos CO₂ ekvivalentu (visuotinio atšilimo potencialas (VAP) = 1430).

Kiekviename inhaliatoriuje su 120 išpurškiamų dozių yra 10,37 g norfluranas (HFC-134a), atitinkančio 0,015 tonos CO₂ ekvivalentu (visuotinio atšilimo potencialas (VAP) = 1430).

Kiekviename inhaliatoriuje su 180 išpurškiamų dozių yra 14,259 g norfluranas (HFC-134a), atitinkančio 0,02 tonos CO₂ ekvivalentu (visuotinio atšilimo potencialas (VAP) = 1430).

Riarify išvaizda ir kiekis pakuotėje

Riarify yra suslėgtasis įkvepiamasis tirpalas.

Riarify tiekiamas slėginėmis talpyklėmis (dengtomis aliuminiu) su dozavimo vožtuvais. Slėginė talpyklė įstatoma į plastikinį inhaliatorių. Jame įtaisytas kandiklis, tiekiamas su apsauginiu plastikiniu dangteliu, ir dozių skaitiklis (talpyklėse, kuriose yra po 60 arba 120 išpurškiamų dozių) arba dozių indikatorius (talpyklėse, kuriose yra po 180 išpurškiamų dozių).

Kiekvienoje pakuotėje yra viena slėginė talpyklė, kurioje yra 60 išpuršiamų dozių, 120 išpuršiamų dozių arba 180 išpuršiamų dozių. Tiekiamos sudėtinės pakuotės, sudarytos iš 240 išpuršiamų dozių (2 slėginių talpyklių, kuriose yra po 120 išpuršiamų dozių) arba 360 išpuršiamų dozių (3 slėginių talpyklių, kuriose yra po 120 išpuršiamų dozių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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
Prancūzija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.