

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Adempas 0,5 mg филмирани таблетки  
Adempas 1 mg филмирани таблетки  
Adempas 1,5 mg филмирани таблетки  
Adempas 2 mg филмирани таблетки  
Adempas 2,5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Adempas 0,5 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg риоцигуат (riociguat).

Adempas 1 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg риоцигуат (riociguat).

Adempas 1,5 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 1,5 mg риоцигуат (riociguat).

Adempas 2 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg риоцигуат (riociguat).

Adempas 2,5 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg риоцигуат (riociguat).

### Помощно вещество с известно действие

*Adempas 0,5 mg филмирани таблетки*  
Всяка 0,5 mg филмирана таблетка съдържа 37,8 mg лактоза (като монохидрат).

*Adempas 1 mg филмирани таблетки*  
Всяка 1 mg филмирана таблетка съдържа 37,2 mg лактоза (като монохидрат).

*Adempas 1,5 mg филмирани таблетки*  
Всяка 1,5 mg филмирана таблетка съдържа 36,8 mg лактоза (като монохидрат).

*Adempas 2 mg филмирани таблетки*  
Всяка 2 mg филмирана таблетка съдържа 36,3 mg лактоза (като монохидрат).

*Adempas 2,5 mg филмирани таблетки*  
Всяка 2,5 mg филмирана таблетка съдържа 35,8 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

- *таблетка 0,5 mg*: бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Bayer от едната страна и 0,5 и "R" от другата страна.
- *таблетка 1 mg*: бледожълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Bayer от едната страна и 1 и "R" от другата страна.
- *таблетка 1,5 mg*: жълто-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Bayer от едната страна и 1,5 и "R" от другата страна.

- *таблетка 2 mg*: бледооранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Bayer от едната страна и 2 и “R” от другата страна.
- *таблетка 2,5 mg*: червено-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Bayer от едната страна и 2,5 и “R” от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ)

Adempas е показан за лечение на възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II до III по СЗО

- иноперабилна ХТБХ,
- персистираща или рецидивираща ХТБХ след хирургично лечение, за подобряване на физическия капацитет (вж. точка 5.1).

#### Белодробна артериална хипертония (БАХ)

Adempas, като монотерапия или в комбинация с ендотелин-рецепторни антагонисти, е показан за лечение на възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ), с функционален клас (ФК) II до III по СЗО, с цел подобряване на физическия капацитет.

Демонстрирана е ефикасност при пациенти с БАХ, включително етиология на идиопатична или наследствена БАХ или БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и проследява единствено от лекар с опит в лечението на ХТБХ или БАХ.

#### Дозировка

##### *Титриране на дозата*

Препоръчителната начална доза е 1 mg три пъти дневно в продължение на 2 седмици. Таблетките трябва да се приемат три пъти дневно, през интервали от приблизително 6 до 8 часа (вж. точка 5.2).

Дозата трябва да се увеличава с 0,5 mg три пъти дневно на всеки две седмици до максимум 2,5 mg три пъти дневно, ако систоличното кръвно налягане е  $\geq 95$  mmHg и пациентът няма признаци или симптоми на хипотония. При някои пациенти с БАХ, адекватен отговор на 6-минутен тест с ходене (6MWD - 6-minute walk distance) може да се постигне при доза 1,5 mg три пъти дневно (вж. точка 5.1). Ако систоличното кръвно налягане спадне под 95 mmHg, дозата трябва да бъде запазена, при условие че пациентът няма признаци или симптоми на хипотония. Ако по време на фазата на възходящо титриране на дозата систолично кръвно налягане спадне под 95 mmHg и пациентът има признаци или симптоми на хипотония, настоящата доза трябва да се намали с 0,5 mg три пъти дневно.

##### *Поддържаща доза*

Установената индивидуална доза трябва да се поддържа, освен ако не се появят признаци и симптоми на хипотония. Максималната обща дневна доза е 7,5 mg, т.е. 2,5 mg 3 пъти дневно. Ако бъде пропусната една доза, лечението трябва да продължи със следващата доза по план. По всяко време, при поява на непоносимост, трябва да се обмисли понижаване на дозата.

### *Храна*

По принцип таблетките могат да се приемат със или без храна. При пациенти, предразположени към хипотония, като предпазна мярка не се препоръчва преминаване от прием на Adempas след хранене към прием на гладно, поради повишените пикови плазмени нива на риоцигуат на гладно в сравнение със състояние след хранене (вж. точка 5.2).

### *Прекратяване на лечението*

В случай че лечението трябва да се прекъсне за 3 или повече дни, то трябва да се възобнови с доза 1 mg три пъти дневно в продължение на 2 седмици и да продължи със схемата за титриране на дозата, както е описано по-горе.

### *Преминаване от фосфодиестераза-5 (PDE5) инхибитори към риоцигуат и обратно*

Силденафил трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди прилагането на риоцигуат.

Тадалафил трябва да се прекрати най-малко 48 часа преди прилагането на риоцигуат.

Риоцигуат трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди прилагането на PDE 5 инхибитор.

Препоръчва се проследяване за признаци и симптоми на хипотония след всяко преминаване (вж. точки 4.3, 4.5 и 5.1).

### Специални популации

Индивидуалното титриране на дозата в началото на лечението позволява адаптиране на дозата към нуждите на пациента.

### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст (65 години или повече) съществува по-висок риск за хипотония и поради това е необходимо особено внимание по време на индивидуално титриране на дозата (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не са изследвани пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C) и поради това употребата на Adempas е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3). Пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B) показват по-висока експозиция на този лекарствен продукт (вж. точка 5.2). Необходимо е особено внимание по време на индивидуалното титриране на дозата.

### *Бъбречно увреждане*

Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) са ограничени и няма данни за пациенти, които са на диализа. По тази причина не се препоръчва употребата на Adempas при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Пациентите с леко и умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 80 - 30 ml/min) показват по-висока експозиция на този лекарствен продукт (вж. точка 5.2). При пациентите с бъбречно увреждане има по-висок риск от хипотония, затова е необходимо особено внимание по време на индивидуалното титриране на дозата.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на риоцигуат при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват клинични данни. Неклиничните данни показват нежелан ефект върху растящите кости (вж. точка 5.3). Докато не се разбере повече за значението на тези данни, употребата на риоцигуат при деца и юноши трябва да се избягва.

### *Пушачи*

Активните пушачи трябва да бъдат посъветвани да спрат тютюнопушенето, поради опасност от по-слаб отговор. Плазмените концентрации на риоцигуат при пушачи са по-ниски в сравнение с тези при непушачи. Възможно е да е необходимо увеличаване на дозата до максималната дневна доза от 2,5 mg три пъти дневно при пациенти, които пушат или започнат да пушат по време на лечението (вж. точки 4.5 и 5.2).

Може да е необходимо намаляване на дозата при пациенти, които спрат тютюнопушенето.

### Начин на приложение

За перорално приложение.

### *Натрошени таблетки*

При пациенти, които не могат да поглъщат цели таблетки, таблетките Adempas могат да се натрошат и да се размесят с вода или меки храни, като ябълково пюре, непосредствено преди употреба и да се приложат перорално (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

- Едновременно приложение с PDE 5 инхибитори (като силденафил, тадалафил, варденафил) (вж. точки 4.2 и 4.5).
- Тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C).
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точки 4.4; 4.5 и 4.6).
- Едновременно приложение с нитрати или донори на азотен оксид (като амилнитрит) под всякаква форма, включително ободряващи лекарства, наречени „попърс“ (вж. точка 4.5).
- Пациенти със систолично кръвно налягане < 95 mmHg при започване на лечението.
- Пациенти с белодробна хипертония, свързана с идиопатични интерстициални пневмонии (БХИИП) (вж. точка 5.1).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При белодробна артериална хипертония, проучвания с риоцигуат са провеждани основно при форми на идиопатична или наследствена БАХ и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан. Не се препоръчва използването на риоцигуат при други форми на БАХ, които не са проучвани (вж. точка 5.1).

При хронична тромбоемболична белодробна хипертония, белодробната ендартеректомия е изборът на лечение, тъй като е потенциално лечебна възможност. Според стандартната медицинска практика, преди започване на лечението с риоцигуат трябва да се направи експертна оценка на операбилността.

### Белодробна венооклузивна болест

Белодробните вазодилататори могат значително да влошат сърдечносъдовия статус на пациенти с белодробна венооклузивна болест (БВОБ). По тази причина не се препоръчва приложението на риоцигуат при подобни пациенти. Ако се появят признаци на белодробен оток, трябва да се има предвид възможността за свързана БВОБ и лечението с риоцигуат трябва да се преустанови.

### Кървене от дихателните пътища

При пациенти с белодробна хипертония има повишена вероятност за кървене от дихателните пътища, особено при пациенти, получаващи антикоагулантна терапия. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, приемащи антикоагуланти, съгласно общата медицинска практика.

Рискът от тежки хеморагии от дихателните пътища и такива с летален изход може допълнително да се повиши при лечение с риоцигуат, особено при наличието на рискови фактори, като скорешни епизоди на тежка хемоптиза, включително тези, които са били овладени чрез емболизация на бронхиалните артерии. Трябва да се избягва употребата на риоцигуат при пациенти с анамнеза за тежка хемоптиза или при такива, които в миналото са били подложени на емболизация на бронхиалните артерии. В случай на кървене от дихателните пътища, предписващият лекар трябва редовно да прави оценка на съотношението полза/риск при продължаване на лечението.

Тежко кървене е имало при 2,4% (12/490) от пациентите, приемащи риоцигуат, в сравнение с 0/214 от пациентите на плацебо. Тежка хемоптиза е настъпила при 1% (5/490) пациенти, приемащи риоцигуат, в сравнение с 0/214 пациенти, приемащи плацебо, включително един случай с летален изход. Сериозните хеморагични събития също така включват 2 пациенти с вагинална хеморагия, 2 пациенти с хеморагия от мястото на катетъра и по 1 със субдурален хематом, хематемеза, и интраабдоминална хеморагия.

### Хипотония

Риоцигуат има съдоразширяващи свойства, които могат да доведат до понижаване на кръвното налягане. Преди да предпишат риоцигуат, лекарите трябва внимателно да преценят дали пациенти с определени съпътстващи заболявания, могат да бъдат неблагоприятно засегнати от съдоразширяващи ефекти (напр. пациенти на антихипертензивна терапия или с хипотония при покой, хиповолемия, тежка обструкция на левокамерния изходен тракт или автономна дисфункция).

Риоцигуат не трябва да се използва при пациенти със систолично артериално налягане под 95 mmHg (вж. точка 4.3). При пациентите на възраст над 65 години съществува повишен риск за хипотония. По тази причина е необходимо повишено внимание при прилагане на риоцигуат при тези пациенти.

### Бъбречно увреждане

Данните при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) са ограничени и няма данни за пациенти на диализа, и по тази причина риоцигуат не се препоръчва при тези пациенти. В основните клинични проучвания са включени пациенти с леко и умерено бъбречно увреждане. При тези пациенти е налице повишена експозиция на риоцигуат (вж. точка 5.2). При тези пациенти има по-висок риск от хипотония, затова е необходимо особено внимание по време на индивидуалното титриране на дозата.

### Чернодробно увреждане

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C); риоцигуат е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3). Фармакокинетичните данни показват, че при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B) се наблюдава по-висока експозиция на риоцигуат (вж. точка 5.2). Необходимо е особено внимание при титриране на индивидуалната доза.

Няма клиничен опит с риоцигуат при пациенти с повишени чернодробни аминотрансферази (> 3 x горна граница на нормата (ГГН)) или с повишен директен билирубин (> 2 x ГГН) преди започването на лечение; риоцигуат не се препоръчва при тези пациенти.

## Бременност/контрацепция

Adempas е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). По тази причина пациенти от женски пол с потенциален риск от забременяване трябва да използват ефективни методи за контрацепция. Препоръчват се ежемесечни тестове за бременност.

## Пушачи

Плазмените концентрации на риоцигуат при пушачи са по-ниски в сравнение с тези при непушачи. Възможно е да се наложи корекция на дозата при пациенти, които започват или спират да пушат по време на лечението с риоцигуат (вж. точки 4.5 и 5.2).

## Едновременна употреба с други лекарствени продукти

- Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с мощни инхибитори по различни пътища на цитохром P450 (CYP) и P-гликопротеин (P-gp)/протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), като азолови антимиотици (напр. кетоконазол, итраконазол) или инхибитори на HIV-протеазата (напр. ритонавир), поради ясно изразеното увеличение на експозицията на риоцигуат (вж. точки 4.5 и 5.2).
- Едновременната употреба на риоцигуат с мощни инхибитори на CYP1A1, като например тирозинкиназния инхибитор ерлотиниб, и мощни инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)/протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), като имunosупресиращото средство циклоспорин А, може да увеличи експозиция на риоцигуат (вж. точки 4.5 и 5.2). Тези лекарствени продукти трябва да бъдат използвани внимателно. Трябва да се проследява кръвното налягане и трябва да се има предвид намаляване на дозата на риоцигуат.

## Adempas съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## Adempas съдържа натрий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакодинамични взаимодействия

#### *Нитрати*

В едно клинично проучване най-високата доза Adempas (2,5 mg таблетки три пъти дневно) потенцира хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), приеман 4 и 8 часа след приема му. По тази причина едновременното приложение на Adempas с нитрати или донори на азотен оксид (като амилнитрит) под всякаква форма, включително ободряващи лекарства, наречени „попърс“, е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### *Инхибитори на PDE 5*

Предклиничните проучвания в животински модели са показали адитивно понижаване на системното кръвно налягане при комбиниране на риоцигуат със силденафил, или с варденафил. При повишени дози в някои случаи са наблюдавани нададитивни ефекти върху системното кръвно налягане.

При едно експлораторно проучване за взаимодействията при 7 пациенти с БАХ на стабилно лечение със силденафил (20 mg три пъти дневно) единични дози риоцигуат (0,5 mg и след това

1 mg) показват адитивни хемодинамични ефекти. При това проучване не са изследвани дози над 1 mg риоцигуат.

Проведено е едно 12-седмично проучване на комбинации при 18 пациенти с БАХ на стабилно лечение със силденафил (20 mg три пъти дневно) и риоцигуат (1,0 mg до 2,5 mg три пъти дневно) в сравнение със силденафил като самостоятелна терапия. В дългосрочното разширение на това проучване (неконтролирано) едновременната употреба на силденафил и риоцигуат е довела до висок процент на прекъсване на лечението, предимно в резултат на хипотония. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация.

Противопоказана е едновременната употреба на риоцигуат с PDE 5 инхибитори (като силденафил, тадалафил, варденафил) (вж. точки 4.2 и 4.3).

RESPITE е 24-седмично неконтролирано проучване за изследване на преминаването от PDE 5 инхибитори към риоцигуат при 61 възрастни пациенти с БАХ, на PDE 5 инхибитори с установена доза. Всички пациенти са с БАХ функционален клас III по СЗО и 82% получават основна терапия с антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA). За преминаването от PDE 5 инхибитори към риоцигуат, средното време без лечение за силденафил е 1 ден, а за тадалафил 3 дни. Като цяло профилът на безопасност, наблюдаван в проучването, е сравним с този, наблюдаван в основните проучвания, без съобщени сериозни нежелани реакции по време на преходния период. Шестима пациенти (10%) са имали поне едно клинично влошаване, включително 2 смъртни случая, които не са свързани с изследваното лекарство. Промените спрямо изходното ниво, предполагат благоприятни ефекти при избрани пациенти, напр. подобрене в 6MWD (+ 31m), нивата на N-терминалния фрагмент на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) (-347 pg/mL) и СЗО ФК I/II/III/IV, % (2/52/46/0), сърдечния индекс (+0,3 l/min /m<sup>2</sup>).

#### *Варфарин/фенпрокумон*

Едновременното лечение с риоцигуат и варфарин не променя обусловеното от антикоагуланта протромбиново време. Също така не се очаква едновременната употреба на риоцигуат с други кумаринови производни (напр. фенпрокумон) да промени протромбиновото време.

Липса на фармакокинетични взаимодействия между риоцигуат и CYP2C9 субстрата варфарин е доказана *in vivo*.

#### *Ацетилсалицилова киселина*

Риоцигуат не потенцира времето на кървене, предизвикано от ацетилсалицилова киселина, и не повлиява тромбоцитната агрегация при хора.

#### Ефекти на други вещества върху риоцигуат

Клирънсът на риоцигуат се осъществява основно чрез цитохром P450-медиран (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) оксидативен метаболизъм, директна билиарна/фекална екскреция на непроменен риоцигуат и бъбречната екскреция на непроменен риоцигуат чрез гломерулна филтрация.

*In vitro* е установено, че кетоконазол, класифициран като мощен инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp), е инхибитор по различни пътища на CYP и P-gp/протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) за метаболизма и екскрецията на риоцигуат (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на 400 mg кетоконазол веднъж дневно води до 150% (горна граница 370%) увеличение на средната AUC и 46% увеличение на средната C<sub>max</sub> за риоцигуат. Терминалният полуживот се увеличава от 7,3 до 9,2 часа, а общият телесен клирънс намалява от 6,1 до 2,4 l/час.

По тази причина не се препоръчва едновременната употреба с мощни инхибитори по различни пътища на CYP и P-gp/BCRP като азолови антимикотици (напр. кетоконазол, итраконазол) или инхибитори на HIV-протеазата (напр. ритонавир) (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които силно инхибират P-gp/BCRP, като имуносупресорът циклоспорин А, трябва да се използват с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).



Инхибитори на UDP-гликозилтрансферазите (UGT) 1A1 и 1A9 могат потенциално да увеличат експозицията на метаболита на риоцигуат М1, който е фармакологично активен (фармакологична активност: 1/10-та до 1/3-та от тази на риоцигуат). За едновременно приложение с тези вещества следвайте препоръките за титриране на дозата (вж. точка 4.2).

От рекомбинантните изоформи на СYP, изследвани *in vitro*, СYP1A1 катализира образуването на основния метаболит на риоцигуат най-ефективно. Класът тирозинкиназни инхибитори са идентифицирани като мощни инхибитори на СYP1A1, като ерлотиниб и гефитиниб показват най-високата инхибиторна активност *in vitro*. По тази причина е възможно лекарствени взаимодействия чрез инхибиране на СYP1A1 да доведат до повишаване на експозицията на риоцигуат, особено при пушачи (вж. точка 5.2). Мощните СYP1A1 инхибитори трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Риоцигуат показва намалена разтворимост при неутрално рН в сравнение с кисела среда. Едновременното лечение с лекарствени продукти, увеличаващи рН в горните отдели на стомашно-чревния тракт, може да понижи пероралната бионаличност. Едновременното приложение на антиацидното средство алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид понижава средната AUC с 34% и средната  $C_{max}$  с 56% за риоцигуат (вж. точка 4.2). Антиацидите трябва да се приемат най-малко 2 часа преди или 1 час след приема на риоцигуат.

Бозентан, за който е съобщено, че е умерен индуктор на СYP3A4, води до намаляване на стационарните плазмени концентрации на риоцигуат при пациенти с БАХ с 27% (вж. точки 4.1 и 5.1). За едновременно приложение с бозентан следвайте препоръките за титриране на дозата (вж. точка 4.2).

Едновременната употреба на риоцигуат с мощни индуктори на СYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион) може също да доведе до намаляване на плазмената концентрация на риоцигуат. За едновременно приложение с мощни индуктори на СYP3A4 следвайте препоръките за титриране на дозата (вж. точка 4.2).

#### *Тютюнопушене*

При пушачи експозицията на риоцигуат е намалена с 50-60% (вж. точка 5.2). По тази причина, пациентите се съветват да спрат тютюнопушенето (вж. точка 4.2).

#### Ефекти на риоцигуат върху други вещества

Риоцигуат и основният му метаболит са мощни инхибитори на СYP1A1 *in vitro*. По тази причина не могат да бъдат изключени клинично значими лекарствени взаимодействия при съпътстващо лечение с лекарствени продукти, чийто клирънс се осъществява в значителна степен чрез СYP1A1-медирана биотрансформация, като ерлотиниб или гранисетрон.

Риоцигуат и основният му метаболит не са инхибитори или индуктори на основните изоформи на СYP (включително СYP3A4) или на транспортерите (напр. P-gp/BCRP) *in vitro* при терапевтични плазмени концентрации.

Пациентките не трябва да забременяват по време на лечението с Adempas (вж. точка 4.3). При здрави жени, когато се прилага едновременно, Риоцигуат (2,5 mg три пъти дневно) няма клинично значим ефект върху плазмените нива на комбинираните перорални контрацептиви, съдържащи левоноргестрел и етинилестрадиол. Въз основа на това проучване и тъй като риоцигуат не е индуктор на нито един от съответните метаболитни ензими, не се очаква фармакокинетично взаимодействие с други хормонални контрацептиви.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал / Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Adempas.

### Бременност

Липсват данни от употребата на риоцигуат при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност и преминаване през плацентата (вж. точка 5.3). По тази причина, Adempas е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Препоръчват се ежемесечни тестове за бременност.

### Кърмене

Няма данни за употребата на риоцигуат при кърмещи жени. Данните при животни показват, че риоцигуат се екскретира в млякото. Поради опасността от сериозни нежелани реакции при кърмачетата, Adempas не трябва да се използва в периода на кърмене. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с този лекарствен продукт.

### Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания с риоцигуат при хора за оценка на ефектите върху фертилитета. При едно проучване за репродуктивна токсичност при плъхове е наблюдавано намалено тегло на тестисите, но без ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3). Не е известно значението на тази находка при хора.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Adempas повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замайване, което може да повлияе способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да са наясно с това как реагират на този лекарствен продукт, преди да шофират или използват машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Adempas е оценена при проучвания фаза III с 681 пациенти с ХТБХ и БАХ, получаващи поне една доза риоцигуат (вж. точка 5.1).

Повечето от нежеланите лекарствени реакции са предизвикани от релаксация на гладкомускулните клетки в съдовете или в стомашно-чревния тракт.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, проявяващи се при  $\geq 10\%$  от пациентите на лечение с Adempas (до 2,5 mg три пъти дневно), са били главоболие, замаяност, диспепсия, периферни отоци, гадене, диария и повръщане.

При пациенти с ХТБХ и БАХ, лекувани с Adempas, са наблюдавани сериозна хемоптиза и белодробен кръвоизлив, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.4).

Профилът на безопасност на Adempas при пациенти с ХТБХ и БАХ изглежда е подобен, по тази причина нежеланите реакции, установени при плацебо-контролираните 12- и 16-седмични

клинични проучвания, са представени като обобщени честоти в таблицата по-долу (вж. таблица 1).

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, за които се съобщава при употреба на Adempas, са изброени в таблицата по-долу по системо-органни класове по MedDRA и по честота. Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1:** Нежелани реакции, за които има съобщения от проучванията фаза III

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Гастроентерит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия (вкл. съответните лабораторни показатели)	
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие		
Сърдечни нарушения		Палпитации	
Съдови нарушения		Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Епистаксис Назална конгестия	Белодробен кръвоизлив*
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия Диария Гадене Повръщане	Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест Дисфагия Стомашно-чревна и коремна болка Запек Раздуване на корема	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток		

\* съобщава се за белодробен кръвоизлив с летален изход при неконтролирани дългосрочни разширени проучвания

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Има съобщения за неумишлено предозиране с общи дневни дози от 9 до 25 mg риоцигуат между 2 до 32 дни. Нежеланите реакции са подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози (вж. точка 4.8).

В случай на предозиране трябва да бъдат предприети стандартните поддържащи мерки според необходимостта.

В случай на изразена хипотония може да се наложи активна сърдечносъдова реанимация.

Въз основа на свързването във висока степен на риоцигуат с плазмените протеини, не се очаква той да може да се отделя чрез диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства (антихипертензивни средства за лечение на белодробна артериална хипертония)

АТС код: C02KX05

#### Механизъм на действие

Риоцигуат представлява стимулатор на разтворимата гуанилат-циклаза (sGC) - ензим в кардиопулмоналната система и рецептор за азотния оксид (NO). Когато NO се свързва със sGC, ензимът катализира синтеза на сигналната молекула цикличен гуанозин монофосфат (cGMP). Вътреклетъчният cGMP играе важна роля в регулирането на процесите, които влияят на съдовия тонус, пролиферацията, фиброзата и възпалението.

Белодробната хипертония е свързана с ендотелна дисфункция, нарушения в синтеза на NO и недостатъчна стимулация на метаболитния път NO-sGC-cGMP.

Риоцигуат има двоен механизъм на действие. Той изостря чувствителността на sGC към ендогенния NO чрез стабилизиране на свързването NO-sGC. Също така риоцигуат директно стимулира sGC, независимо от NO.

Риоцигуат възстановява метаболитния път NO-sGC-cGMP и води до повишено производството на cGMP.

#### Фармакодинамични ефекти

Риоцигуат възстановява метаболитния път NO-sGC-cGMP, което води до значително подобряване на хемодинамиката в белодробните съдове и физическата дееспособност.

Има пряка връзка между плазмената концентрация на риоцигуат и хемодинамични параметри, като например системно и белодробното съдово съпротивление, систолично кръвно налягане и сърдечен дебит.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Ефикасност при пациенти с ХТБХ*

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, мултинационално, плацебо-контролирано, фаза III проучване (CHEST-1) при 261 възрастни пациенти с иноперабилна хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ) (72%) или персистираща или рецидивираща ХТБХ след белодробна ендартеректомия (БЕА; 28%). През първите 8 седмици дозата риоцигуат е титрирана на всеки 2 седмици на базата на систоличното кръвно налягане на пациента и признаци или симптоми на хипотония до достигане на оптималната индивидуална доза (интервал 0,5 mg до 2,5 mg три пъти дневно), която след това се поддържа в продължение на още 8 седмици. Първичната крайна точка на проучването е коригираната спрямо плацебо

промяна от изходните стойности при разстоянието, изминато при 6-минутен тест с ходене (6MWD - 6-minute walk distance) при последното посещение (седмица 16).

При последното посещение, увеличението в 6MWD при пациентите, лекувани с риоцигуат е 46 m (95% доверителен интервал (ДИ): 25 m до 67 m,  $p < 0,0001$ ), в сравнение с плацебо.

Резултатите си съответстват в основните проучвани подгрупи (ITT анализ, вж. таблица 2).

**Таблица 2:** Ефекти на риоцигуат върху 6MWD в проучване CHEST-1 при последното посещение

<b>Обща популация пациенти</b>	<b>Риоцигуат (n=173)</b>	<b>Плацебо (n=88)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Коригирана спрямо плацебо разлика (m) 95% ДИ, [p-стойност]	46 25 до 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Популация пациенти ФК III</b>	<b>Риоцигуат (n=107)</b>	<b>Плацебо (n=60)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Коригирана спрямо плацебо разлика (m) 95% ДИ	56 29 до 83	
<b>Популация пациенти ФК II</b>	<b>Риоцигуат (n=55)</b>	<b>Плацебо (n=25)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Коригирана спрямо плацебо разлика (m) 95% ДИ	25 -10 до 61	
<b>Популация иноперабилни пациенти</b>	<b>Риоцигуат (n=121)</b>	<b>Плацебо (n=68)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Коригирана спрямо плацебо разлика (m) 95% ДИ	54 29 до 79	
<b>Популация пациенти с ХТБХ след БЕА</b>	<b>Риоцигуат (n=52)</b>	<b>Плацебо (n=20)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Средна промяна спрямо изходни стойности (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Коригирана към плацебо разлика (m) 95% ДИ	27 -10 до 63	

Подобрението на физическия капацитет е придружено от подобрение на няколко клинично значими вторични крайни точки. Тези констатации са в съответствие с подобрения в допълнителни хемодинамични параметри.

**Таблица 3:** Ефекти на риоцигуат в проучване CHEST-1 върху ПСС, NTproBNP и функционалния клас по СЗО при последното посещение.

<b>ПСС</b>	<b>Риоцигуат (n=151)</b>	<b>Плацебо (n=82)</b>
Изходна стойност (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Средна промяна от изходното ниво (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Коригираната спрямо плацебо разлика (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-стойност]	-246,4 -303,3 до -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Риоцигуат (n=150)</b>	<b>Плацебо (n=73)</b>
Изходна стойност (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Средна промяна спрямо изходни стойности (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Коригирана към плацебо разлика (ng/l) 95% CI, [p-стойност]	-444,0 -843,0 до -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Промяна на функционалния клас по СЗО</b>	<b>Риоцигуат (n=173)</b>	<b>Плацебо (n=87)</b>
Подобрен	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Стабилен	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Влошен	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-стойност	0,0026	

ПСС = пулмонално съдово съпротивление

Нежелани реакции, които са довели до прекъсване на лечението, са се проявили с подобна честота и в двете групи на лечение (титриране на индивидуалната доза (IDT) риоцигуат 1,0-2,5 mg, 2,9%; плацебо, 2,3%).

#### Дългосрочното лечение

Едно отворено разширено проучване (CHEST-2) включва 237 пациенти, които са завършили CHEST-1. При CHEST-2 всички пациенти получават индивидуализирана доза риоцигуат до 2,5 mg три пъти дневно.

Средната промяна в 6MWD от изходното ниво до 12-та седмица (последното наблюдение до 12-та седмица) при CHEST-2 (28 седмици участие в проучването CHEST-1 + CHEST-2) е била 57 m в бившата група на лечение с риоцигуат 1,0-2,5 mg и 43 m в бившата група на лечение с плацебо. Подобренията в 6MWD са се запазили на 2-рата година в CHEST-2. Средната промяна спрямо изходната стойност за общата популация (N = 237) е 57 m на 6 месеца (n = 218), 51 m на 9 месеца (n = 219), 52 m на 12 месеца (n = 209) и 48 m на 24 месеца (n = 193).

Вероятността за преживяване след 1 година е била 97%, след 2 години - 93% и след 3 години - 89%. Преживяемостта при пациенти с функционален клас II по СЗО в началото на 1, 2 и 3 години е съответно 97%, 94% и 90%, а за пациенти с функционален клас III в началото на проучването е съответно 97%, 93% и 88%.

### *Ефикасност при пациенти с БАХ*

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, мултинационално, плацебо-контролирано, фаза III проучване (PATENT-1) при 443 възрастни пациенти с БАХ (титриране на индивидуалната доза риоцигуат до 2,5 mg три пъти дневно: n=254, плацебо: n=126, титриране на дозата риоцигуат "с таван" (СТ) до 1,5 mg (рамо за проучване на дозата, без статистическо тестване; n=63)).

Пациентите са били или без предшестващо лечение (50%), или предварително лекувани с ERA (43%) или простацikliнов аналог (инхалаторен (илопрост), перорален (берапрост) или подкожен (трепростинил), 7%) и са били диагностицирани с идиопатична или наследствена БАХ (63,4%), свързана с болест на съединителната тъкан БАХ (25,1%) и вродено сърдечно заболяване (7,9%).

През първите 8 седмици дозата риоцигуат е титрирана на всеки 2 седмици на базата на систоличното кръвно налягане на пациента и признаци или симптоми на хипотония до достигане на оптималната индивидуална доза (интервал 0,5 mg до 2,5 mg три пъти дневно), която след това се поддържа в продължение на още 4 седмици. Първичната крайна точка на проучването е коригираната спрямо плацебо промяна от изходните стойности на 6MWD при последното посещение (седмица 12).

При последното посещение увеличението в 6MWD при титриране на индивидуалната доза (IDT) риоцигуат е било 36 m (95% ДИ: 20 m до 52 m,  $p < 0,0001$ ), в сравнение с плацебо. Пациентите без предходно лечение (n=189) имат подобрение от 38 m, а предварително лекуваните пациенти (n=191) - 36 m (ITT анализ, вж. таблица 4). Допълнителен експлораторен анализ на подгрупите показва ефект от лечението 26 m, (95% ДИ: 5 m до 46 m) при пациенти, предварително лекувани с ERA (n=167) и ефект от лечението 101 m (95% ДИ: 27 m до 176 m) при пациенти, предварително лекувани с простацikliнови аналози (n=27).



**Таблица 4:** Ефекти на риоцигуат върху 6MWD в проучване PATENT-1 при последното посещение

<b>Обща популация пациенти</b>	<b>Риоцигуат - титриране на индивидуалната доза (n=254)</b>	<b>Плацебо (n=126)</b>	<b>Риоцигуат СТ (n=63)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Коригирана към плацебо разлика (m) 95% ДИ, [p-стойност]	36 20 до 52 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Пациенти ФК III</b>	<b>Риоцигуат (n=140)</b>	<b>Плацебо (n=58)</b>	<b>Риоцигуат СТ (n=39)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Коригирана към плацебо разлика (m) 95% ДИ	58 35 до 81		
<b>Пациенти ФК II</b>	<b>Риоцигуат (n=108)</b>	<b>Плацебо (n=60)</b>	<b>Риоцигуат СТ (n=19)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Коригирана към плацебо разлика (m) 95% ДИ	10 -11 до 31		
<b>Популация нелекувани пациенти</b>	<b>Риоцигуат - титриране на индивидуалната доза (n=123)</b>	<b>Плацебо (n=66)</b>	<b>Риоцигуат СТ (n=32)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Средна промяна от изходното ниво (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Коригирана спрямо плацебо разлика (m) 95% ДИ	38 14 до 62		
<b>Популация лекувани в миналото пациенти</b>	<b>Риоцигуат - титриране на индивидуалната доза (n=131)</b>	<b>Плацебо (n=60)</b>	<b>Риоцигуат СТ (n=31)</b>
Изходна стойност (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]

Средна промяна спрямо изходни стойности (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Коригирана към плацебо (m) 95% ДИ	36 15 до 56		

Подобриенето на физическия капацитет е придружено от стабилно подобрене на няколко клинично значими вторични крайни точки. Тези констатации са в съответствие с подобрения в допълнителни хемодинамични параметри (вж. таблица 5).

**Таблица 5:** Ефекти на риоцигуат в проучване PATENT-1 върху ПСС и NT-proBNP при последното посещение

ПСС	Риоцигуат титриране на индивидуалната доза (n=232)	Плацебо (n=107)	Риоцигуат СТ (n=58)
Изходна стойност (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Средна промяна от изходното ПСС (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Коригираната спрямо плацебо разлика (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-стойност]	-225,7 -281,4 до -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
NT-proBNP	Риоцигуат титриране на индивидуалната доза (n=228)	Плацебо (n=106)	Риоцигуат СТ (n=54)
Изходна стойност (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1 189,7 [1 404,7]
Средна промяна спрямо изходни стойности (ng/l) [SD]	-197,9 [1 721,3]	232,4 [1 011,1]	-471,5 [913,0]
Коригирана към плацебо разлика (ng/l) 95% CI, [p-стойност]	-431,8 -781,5 до -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
Промяна на функционалния клас по СЗО	Риоцигуат титриране на индивидуалната доза (n=254)	Плацебо (n=125)	Риоцигуат СТ (n=63)
Подобрен	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Стабилен	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Влошен	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-стойност	0,0033		

Лекуваните с риоцигуат пациенти са имали значително удължаване на времето до клинично влошаване в сравнение с лекуваните с плацебо (p=0,0046; стратифициран log rank тест) (вж. таблица 6).

**Таблица 6:** Ефекти на риоцигуат в проучване PATENT-1 върху събития, свързани с клинично влошаване

Събития, свързани с клинично влошаване	Риоцигуат титриране на индивидуалната доза (n=254)	Плацебо (n=126)	Риоцигуат СТ (n=63)
Пациенти с някакво клинично влошаване	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
Смърт	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Хоспитализация поради БХ	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Намаление на бМWD поради БХ	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Персистиращо влошаване на функционалния клас поради БХ	0	1 (0,8%)	0
Започване на ново лечение за БХ	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Пациентите, лекувани с риоцигуат имат значително подобрение в скората за диспнея Borg CR 10 (средна промяна от изходната стойност (SD): риоцигуат -0,4 (2), плацебо 0,1 (2); p=0,0022).

Нежеланите реакции, които са довели до прекъсване на лечението, се проявяват по-рядко в двете групи на лечение с риоцигуат, отколкото в групата на плацебо (риоцигуат титриране на индивидуалната доза 1,0-2,5 mg, 3,1%; риоцигуат СТ 1,6%; плацебо, 7,1%).

#### Дългосрочното лечение

Едно отворено разширено проучване (PATENT-2) включва 396 пациенти, които са завършили PATENT-1 към датата на заключване на данните. В PATENT-2 всички пациенти получават индивидуализирана доза риоцигуат до 2,5 mg три пъти дневно. Средната промяна в бМWD от изходното ниво до 12-та седмица (последното наблюдение до 12-та седмица) в PATENT-2 (24 седмици участие в проучването PATENT-1 + PATENT-2) е била 52 m в бившата група на лечение с риоцигуат 1,0-2,5 mg, 45 m в бившата група на лечение с плацебо и 52 m в бившата група на лечение с риоцигуат 1,0-1,5 mg. Подобренията в бМWD са се запазили на 2-рата година в PATENT-2. Средната промяна спрямо изходната стойност за общата популация (N = 396) е 53 m на 6 месеца (n = 366), 52 m на 9 месеца (n = 354), 50 m на 12 месеца (n = 351) и 46 m на 24 месеца (n = 316).

Вероятността за преживяемост след 1 година е била 97%, след 2 години - 93% и след 3 години - 88%. Преживяемостта при пациенти с функционален клас II по СЗО на изходно ниво на 1, 2 и 3 години е съответно 98%, 96% и 93%, а за пациенти с функционален клас III на изходно ниво е съответно 96%, 91% и 84%.

#### *Пациенти с белодробна хипертония, свързана с идиопатични интерстициални пневмонии (БХ-ИИП)*

Рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза II (RISE-IP) за оценка на ефикасността и безопасността на риоцигуат при пациенти със симптоматична белодробна хипертония, свързана с идиопатични интерстициални пневмонии (БХ-ИИП), е предсрочно прекратено поради повишен риск от смъртност и сериозни нежелани събития при пациенти, лекувани с риоцигуат, и липса на ефикасност.

При пациентите, приемащи риоцигуат, е наблюдавана по-висока смъртност (11% срещу 4%) и сериозни нежелани събития (37% срещу 23%) по време на основната фаза. В дългосрочното разширение при пациентите, преминали от групата на лечение с плацебо към групата на лечение с риоцигуат (21%), е наблюдавана по-висока смъртност в сравнение с тези, продължили лечението си в групата с риоцигуат (3%).

По тази причина Риоцигуат е противопоказан при пациенти с белодробна хипертония, свързана с идиопатични интерстициални пневмонии (вж. точка 4.3).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Adempas в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на белодробна хипертония.

Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Абсолютната бионаличност на риоцигуат е висока (94%). Риоцигуат се абсорбира бързо, като максималните концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат 1-1,5 часа след приема на таблетката. Приемът с храна повлиява леко AUC на риоцигуат:  $C_{max}$  е намалена с 35%.

Бионаличността (AUC и  $C_{max}$ ) е подобна при Adempas, приложен перорално като натрошена таблетка, суспендирана в ябълково пюре или във вода, в сравнение с цяла таблетка (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини при хора е във висока степен – около 95%, като серумният албумин и алфа-1-киселия гликопротеин са основните свързващи компоненти. Обемът на разпределение е умерен като обемът на разпределение в стационарно състояние е приблизително 30 l.

### Биотрансформация

N-деметиране, катализирано от CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2J2, е главният път на биотрансформация на риоцигуат, който дава неговият основен циркулиращ метаболит M-1 (фармакологична активност:  $1/10^{-та}$  до  $1/3^{-та}$  от тази на риоцигуат), който след това се метаболизира до фармакологично неактивния N-глюкуронид.

CYP1A1 катализира образуването на основния метаболит на риоцигуат в черния дроб и белите дробове и за него е известно, че може да бъде индуциран от полициклични ароматни въглеводороди, които например се намират в цигарения дим.

### Елиминиране

Цялото количество риоцигуат (изходното съединение и метаболитите) се екскретира, както чрез бъбреците (33-45%), така и с жлъчката/фекалиите (48-59%). Приблизително 4-19% от приложената доза се екскретира като непроменен риоцигуат чрез бъбреците. Приблизително 9-44% от приложената доза се открива като непроменен риоцигуат във фекалиите.

Въз основа на *in vitro* данни риоцигуат и основният му метаболит са субстрати на транспортните протеини P-gp (P-гликопротеин) и BCRP (протеина на резистентност на рак на гърдата). Със системен клирънс от около 3-6 l/час, риоцигуат може да се класифицира като лекарство с нисък клирънс. Елиминационният полуживот е около 7 часа при здрави индивиди и около 12 часа при пациенти.

### Линейност

Фармакокинетиката на риоцигуат е линейна от 0,5 до 2,5 mg. Интериндивидуалната вариабилност (CV) на експозицията на риоцигуат (AUC) за всички дози е около 60%.

## Специални популации

### *Пол*

Фармакокинетичните данни не показват значими разлики по отношение на експозицията на риоцигуат, които да се дължат на пола.

### *Педиатрична популация*

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на риоцигуат при педиатрични пациенти.

### *Популация в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст (на 65 години или повече) показват по-високи плазмени концентрации в сравнение с по-младите пациенти, със средни стойности на AUC приблизително 40% по-високи при хората в старческа възраст, най-вече в резултат на намален (привиден) общ и бъбречен клирънс.

### *Разлики между различните етноси*

Фармакокинетичните данни не показват значими разлики между различните етноси.

### *Различни категории по тегло*

Фармакокинетичните данни не показват значими разлики по отношение на експозицията на риоцигуат, в зависимост от телесното тегло.

### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с цироза (непушачи) с леко чернодробно увреждане (класифицирано като Child Pugh A) средната AUC на риоцигуат е повишена с 35% в сравнение със здрави контроли, което е в рамките на нормалната интраиндивидуална вариабилност. При пациенти с цироза (непушачи) с умерено чернодробно увреждане (класифицирано като Child Pugh B) средната AUC на риоцигуат е повишена с 51% в сравнение със здрави контроли. Няма данни от пациенти с тежко чернодробно увреждане (класифицирано като Child Pugh C).

Не са проучвани пациенти с ALT > 3 x ГН и билирубин > 2 x ГН (вж. точка 4.4).

### *Бъбречно увреждане*

Като цяло средните стойности на експозицията на риоцигуат, коригирани за доза и телесно тегло, са по-високи при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Съответните стойности за основния метаболит са по-високи при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение със здрави индивиди. При непушачи с леко (креатининов клирънс 80-50 ml/min), умерено (креатининов клирънс < 50-30 ml/min) или тежко (креатининов клирънс < 30 ml/min) бъбречно увреждане, плазмените концентрации (AUC) на риоцигуат се увеличават съответно с 53%, 139% или 54%.

Данните от пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min са ограничени и няма данни за пациенти, които са на диализа.

Поради свързането във висока степен на риоцигуат с плазмените протеини, не се очаква той да може да се отделя чрез диализа.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват специфичен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно прилагане, фототоксичност, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Ефектите, наблюдавани при проучвания за токсичност при многократно прилагане, се дължат основно на засилената фармакодинамична активност на риоцигуат (хемодинамичен и релаксиращ гладката мускулатура ефект).

При ювенилни и подрастващи плъхове са наблюдавани ефекти върху формирането на костите. При ювенилни плъхове промените се изразяват в задебеляване на трабекуларните кости и поява на хиперостози и костно ремоделиране на метафизите и диафизите, докато при подрастващи плъхове се наблюдава общо увеличаване на костната маса. Не са наблюдавани подобни ефекти при възрастни плъхове.

В едно проучване по отношение на фертилитета при плъхове се установява понижено тегло на тестисите при системна експозиция около 7 пъти по-висока от експозицията при хора, като същевременно не се наблюдават ефекти върху фертилитета при мъжките и женските. Наблюдавано е умерено преминаване през плацентарната бариера. Проучвания за токсичност по отношение на развитието при плъхове и зайци показват наличието на репродуктивна токсичност на риоцигуат. При плъхове се наблюдава повишена честота на сърдечни малформации, както и по-ниска честота на заплождане в резултат от ранна резорбция, при системна експозиция на майките при нива около 7 пъти по-високи от експозицията при хора (2,5 mg три пъти дневно). При зайци се наблюдават аборти и фетална токсичност като се започне от нива на системна експозиция около 3 пъти по-висока от експозицията при хора (2,5 mg три пъти дневно).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

целулоза, микрокристална  
кросповидон (тип В)  
хипромелоза 5 сР  
магнезиев стеарат  
лактоза монохидрат  
натриев лаурилсулфат

#### Филмово покритие\*:

хидроксипропилцелулоза  
хипромелоза 3 сР  
пропиленгликол (Е 1520)  
титанов диоксид (Е 171)  
железен оксид, жълт (Е 172) (само в таблетки 1 mg, 1,5 mg, 2 mg и 2,5 mg)  
железен оксид, червен (Е 172)(само в таблетки 2 mg и 2,5 mg)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от РР/алуминиево фолио.  
Опаковки по: 42, 84, 90 или 294 филмирани таблетки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Adempas 0,5 mg филмирани таблетки

EU/1/13/907/001  
EU/1/13/907/002  
EU/1/13/907/003  
EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg филмирани таблетки

EU/1/13/907/004  
EU/1/13/907/005  
EU/1/13/907/006  
EU/1/13/907/017

### Adempas 1,5 mg филмирани таблетки

EU/1/13/907/007  
EU/1/13/907/008  
EU/1/13/907/009  
EU/1/13/907/018

### Adempas 2 mg филмирани таблетки

EU/1/13/907/010  
EU/1/13/907/011  
EU/1/13/907/012  
EU/1/13/907/019

### Adempas 2,5 mg филмирани таблетки

EU/1/13/907/013  
EU/1/13/907/014  
EU/1/13/907/015  
EU/1/13/907/020

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27 март 2014 г.

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБАТА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБАТА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Adempas 0,5 mg филмирани таблетки  
Adempas 1 mg филмирани таблетки  
Adempas 1,5 mg филмирани таблетки  
Adempas 2 mg филмирани таблетки  
Adempas 2,5 mg филмирани таблетки  
риоцигуат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg или 2,5 mg риоцигуат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

42 филмирани таблетки  
84 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
294 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

Байер (лого)

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Adempas 0,5 mg - опаковка от 42 филмирани таблетки - EU/1/13/907/001  
Adempas 0,5 mg - опаковка от 84 филмирани таблетки - EU/1/13/907/002  
Adempas 0,5 mg - опаковка от 90 филмирани таблетки - EU/1/13/907/003  
Adempas 0,5 mg - опаковка от 294 филмирани таблетки - EU/1/13/907/016  
Adempas 1 mg - опаковка от 42 филмирани таблетки - EU/1/13/907/004  
Adempas 1 mg - опаковка от 84 филмирани таблетки - EU/1/13/907/005  
Adempas 1 mg - опаковка от 90 филмирани таблетки - EU/1/13/907/006  
Adempas 1 mg - опаковка от 294 филмирани таблетки - EU/1/13/907/017  
Adempas 1,5 mg - опаковка от 42 филмирани таблетки - EU/1/13/907/007  
Adempas 1,5 mg - опаковка от 84 филмирани таблетки - EU/1/13/907/008  
Adempas 1,5 mg - опаковка от 90 филмирани таблетки - EU/1/13/907/009  
Adempas 1,5 mg - опаковка от 294 филмирани таблетки - EU/1/13/907/018  
Adempas 2 mg - опаковка от 42 филмирани таблетки - EU/1/13/907/010  
Adempas 2 mg - опаковка от 84 филмирани таблетки - EU/1/13/907/011  
Adempas 2 mg - опаковка от 90 филмирани таблетки - EU/1/13/907/012  
Adempas 2 mg - опаковка от 294 филмирани таблетки - EU/1/13/907/019  
Adempas 2,5 mg - опаковка от 42 филмирани таблетки - EU/1/13/907/013  
Adempas 2,5 mg - опаковка от 84 филмирани таблетки - EU/1/13/907/014  
Adempas 2,5 mg - опаковка от 90 филмирани таблетки - EU/1/13/907/015  
Adempas 2,5 mg - опаковка от 294 филмирани таблетки - EU/1/13/907/020

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg или 2,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР – ОПАКОВКА С 42, 84; 90, 294 ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Adempas 0,5 mg таблетки  
Adempas 1 mg таблетки  
Adempas 1,5 mg таблетки  
Adempas 2 mg таблетки  
Adempas 2,5 mg таблетки  
риоцигуат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Байер (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

ПН  
ВТ  
СР  
ЧТ  
ПТ  
СБ  
НД





## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Adempas 0,5 mg филмирани таблетки**

**Adempas 1 mg филмирани таблетки**

**Adempas 1,5 mg филмирани таблетки**

**Adempas 2 mg филмирани таблетки**

**Adempas 2,5 mg филмирани таблетки**

риоцигуат (riociguat)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Adempas и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Adempas
3. Как да приемате Adempas
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Adempas
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Adempas и за какво се използва

Adempas съдържа активното вещество риоцигуат. Риоцигуат е вид лекарство, наречено стимулатор на гуанилат-циклазата (sGC). Той действа като разширява белодробните артерии (кръвоносните съдове, които свързват сърцето с белите дробове), което улеснява сърцето да изпомпва кръв през белите дробове. Adempas може да бъде използван за лечение на възрастни с определени форми на белодробна хипертония, заболяване, при което тези кръвоносни съдове се свиват, което затруднява сърцето да изпомпва кръвта през тях и води до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове. Поради това че сърцето трябва да работи по-усилено, отколкото е нормално, хората с белодробна хипертония се чувстват уморени, замаяни и имат задух. Чрез разширяване на стеснените артерии, Adempas води до подобряване на способността Ви да извършвате физическа дейност.

Adempas се използва и при двете форми на белодробна хипертония:

- **хронична тромбоемболична белодробна хипертония (ХТБХ)**  
При ХТБХ кръвоносните съдове на белия дроб са запушени или стеснени от кръвни съсиреци. Adempas може да се използва при пациенти с ХТБХ, които не могат да бъдат оперирани, или след операция при пациенти, при които повишеното кръвно налягане в белите дробове се запазва или отново се покачва.
- **определени видове белодробна артериална хипертония (БАХ).**  
При БАХ стените на кръвоносните съдове на белите дробове са задебелени и съдовете се стесняват. Adempas се предписва само за определени форми на БАХ, т.е. идиопатична БАХ (причината за БАХ е неизвестна), наследствена БАХ и БАХ, причинена от заболяване на съединителната тъкан. Вашият лекар ще провери това. Adempas може да се

приема самостоятелно или заедно с някои други лекарства, използвани за лечение на БАХ.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Adempas

### Не приемайте Adempas

- ако приемате определени лекарства, наречени **PDE 5 инхибитори** (напр. силденафил, тадалафил, варденафил). Това са лекарства, които се използват за лечение на високо кръвно налягане в артериите на белите дробове (БАХ) или нарушение на ерекцията.
- ако имате **тежки чернодробни проблеми** (тежко чернодробно увреждане, Child Pugh C).
- ако сте **алергични** към риоцигуат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте **бременна**
- ако приемате **нитрати** или **донори на азотен оксид** (като амилнитрит) под всякаква форма; лекарства, често използвани за лечение на високо кръвно налягане, болки в гърдите или сърдечни заболявания. Това включва и ободряващи лекарства, наречени „попърс“.
- ако имате **ниско кръвно налягане** (систолично кръвно налягане по-ниско от 95 mmHg) преди започване на лечението с това лекарство за първи път
- ако имате повишено налягане в кръвоносните съдове на белите дробове, свързано с разрастване на съединителна тъкан в белите дробове по неизвестна причина (идиопатична белодробна пневмония).

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, **първо се посъветвайте с Вашия лекар** и не приемайте Adempas.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Adempas, ако:

- наскоро сте имали тежък **кръвоизлив от белия дроб**, или ако сте били подложени на лечение за спиране на **кръвохрак** (бронхиална артериална емболизация)
- приемате **лекарства за разреждане на кръвта** (антикоагуланти), понеже това може да доведе до кървене от белите дробове. Вашият лекар ще Ви проследява редовно.
- чувствате **задух** по време на лечението с това лекарство, това може да се дължи на натрупване на течност в белите дробове. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако това се случи.
- имате симптоми на **ниско кръвно налягане** (хипотония) като замаяност, прималяване или припадък, или приемате лекарства за понижаване на кръвното налягане, или лекарства, които предизвикват повишено уриниране, или ако имате проблеми със сърцето или кръвообращението. Вашият лекар може да реши да следи кръвното Ви налягане. Ако сте на възраст над 65 години, имате повишен риск от развитие на ниско кръвно налягане.
- Вашите **бъбреци не функционират правилно** (креатининов клирънс < 30 ml/min) или ако сте на **диализа**, тъй като употребата на това лекарство не се препоръчва
- имате **чернодробни проблеми** (чернодробно увреждане в умерена степен, Child Pugh B)
- започнете или спрете да **пушите** по време на лечение с това лекарство, тъй като това може да повлияе на нивото на риоцигуат в кръвта.

Ще получавате Adempas само за определени видове белодробна артериална хипертония (БАХ), вижте точка 1. Няма опит в използването на Adempas при други видове БАХ. Затова използването на Adempas при други видове БАХ не се препоръчва. Вашият лекар ще провери дали Adempas е подходящ за Вас.

### Деца и юноши

Употребата на Adempas при деца и юноши (на възраст под 18 години) трябва да се избягва, защото ефикасността и безопасността не са установени за тази възрастова група.

## **Други лекарства и Adempas**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, особено лекарства, използвани за лечение на:

- високо кръвно налягане или сърдечни заболявания (като например нитрати и амилнитрит) под всякаква форма, тъй като не трябва да приемате тези лекарства заедно с Adempas
- високо кръвно налягане в белодробните съдове (белодробните артерии), тъй като не трябва да приемате някои от тези лекарства (силденафил и тадалафил) заедно с Adempas. Други лекарства за високо кръвно налягане в белодробните съдове (БАХ), като бозентан и илопрост, могат да бъдат използвани с Adempas, но все пак трябва да уведомите Вашия лекар.
- нарушение на ерекцията (като силденафил, тадалафил, варденафил), тъй като не трябва да приемате тези лекарства заедно с Adempas
- гъбични инфекции (като кетоконазол, итраконазол)
- ХИВ инфекция (като ритонавир)
- епилепсия (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)
- депресия (жълт кантарион)
- предотвратяващи отхвърлянето на трансплантирани органи (циклоспорин)
- ставни и мускулни болки (нифлумова киселина)
- рак (като ерлотиниб, гефитиниб)
- болести на стомаха или киселини (антиациди като алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид). Тези антиацидни лекарства трябва да се вземат най-малко два часа преди или един час след приема на Adempas.
- гадене, повръщане (като гранизетрон).

## **Тютюнопушене**

Ако пушите, е препоръчително да спрете, тъй като пушенето може да намали ефективността на тези таблетки. Моля, информирайте Вашия лекар, ако пушите или ако спрете да пушите по време на лечението.

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

### *Бременност*

Не приемайте Adempas по време на бременност. Ако има вероятност да забременеете, използвайте надеждни форми на контрацепция, докато приемате тези таблетки. Също така се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### *Кърмене*

Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство, понеже то може да навреди на бебето Ви. Не трябва да кърмите, докато приемате това лекарство. Вашият лекар ще реши заедно с Вас дали трябва да спрете да кърмите или да спрете лечението с Adempas.

## **Шофиране и работа с машини**

Adempas повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Може да предизвика нежелани реакции като замаяност. Трябва да сте наясно с нежеланите реакции към това лекарство преди да шофирате или да работите с машини (вж. точка 4).

## **Adempas съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

### **Adempas съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да приемате Adempas**

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението трябва да се започва и проследява единствено от лекар с опит в лечението на ХТБХ или БАХ. През първите седмици на лечението Вашият лекар ще трябва да измерва кръвното Ви налягане през определени интервали от време. Adempas се предлага като таблетки с различно количество на активното вещество и като проследява кръвното Ви налягане редовно в началото на лечението Ви, Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза.

#### Натрошени таблетки:

Ако Ви е трудно да поглъщате таблетката цяла, разговаряйте с Вашия лекар за други начини, по които да приемате Adempas. Таблетката може да се натроши и да се размеси с вода или мека храна, като ябълково пюре, непосредствено преди да я приемете.

#### **Доза**

Препоръчаната начална доза е 1 таблетка от 1 mg, приемана 3 пъти на ден в продължение на 2 седмици.

Таблетките трябва да се приемат 3 пъти на ден, с интервал от около 6 до 8 часа. По принцип те могат да се приемат със или без храна.

Въпреки това, ако сте предразположени към ниско кръвно налягане (хипотония), не трябва да преминавате от прием на Adempas с храна на прием на Adempas на гладно, защото това може да повлияе на начина, по който реагирате на това лекарство.

Вашият лекар ще увеличава дозата на всеки 2 седмици до максимум 2,5 mg 3 пъти дневно (максимална дневна доза 7,5 mg), освен ако не възникнат никакви нежелани реакции или много ниско кръвно налягане. В такъв случай Вашият лекар ще Ви предпише най-високата доза Adempas, с която се чувствате добре. При някои пациенти е възможно да са достатъчни по-ниски дози три пъти дневно; оптималната доза ще бъде определена от Вашия лекар.

#### *Специални предупреждения при пациенти с бъбречни или чернодробни проблеми*

Трябва да информирате Вашия лекар, ако имате бъбречни или чернодробни проблеми. Може да се наложи дозата Ви да бъде коригирана. Ако имате сериозни проблеми с черния дроб (Child Pugh C), не приемайте Adempas.

#### *Възраст 65-години или повече*

Ако сте на 65 години или по-възрастни, дозата Adempas ще Ви бъде предписана с повишено внимание, тъй като съществува риск от ниско кръвно налягане.

#### *Специални предупреждения при пациенти, които пушат*

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако започнете или спрете да пушите по време на лечението с това лекарство. Вашата доза може да бъде коригирана.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Adempas**

Ако сте приели повече от необходимия брой таблетки и имате никакви нежелани реакции (вижте точка 4), моля, свържете се с Вашия лекар. Ако кръвното Ви налягане спадне рязко (което може да ви накара да се почувствате замаяни), е възможно да имате нужда от незабавна медицинска помощ.

### **Ако сте пропуснали да приемете Adempas**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали една доза, продължете със следващата доза, както е планирано.

### **Ако сте спрели приема на Adempas**

Не спирайте приема на това лекарство без да говорите първо с Вашия лекар, тъй като това лекарство предотвратява прогресията на заболяването. Ако се налага лечението Ви да бъде спряно в продължение на 3 или повече дни, моля, уведомете Вашия лекар преди да подновите лечението.

### **Ако преминавате от силденафил или тадалафил към Adempas или обратно**

- Ако спирате силденафил, трябва да изчакате най-малко 24 часа, преди да приемете Adempas.
- Ако спирате тадалафил, трябва да изчакате най-малко 48 часа, преди да приемете Adempas.
- Ако спирате Adempas, за да преминете към друго лекарство, наречено PDE 5 инхибитор (например силденафил или тадалафил), трябва да изчакате най-малко 24 часа от последната Ви доза Adempas, преди да приемете PDE 5 инхибитора.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции са:

- **кръвохрак** (хемоптиза) (честа нежелана реакция, може да засегне до 1 на 10 души:),
- **остро кървене от белите дробове** (белодробен кръвоизлив) може да доведе до кръвохрак, наблюдавани са случаи с фатален изход (нечеста нежелана реакция, може да засегне до 1 на 100 души).

Ако това се случи, **незабавно се свържете с Вашия лекар**, тъй като е възможно да се нуждаете от спешно медицинско лечение.

### **Общ списък на възможни нежелани реакции:**

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- главоболие
- замаяност
- лошо храносмилане (диспепсия)
- отоци по крайниците (периферен едем)
- диария
- гадене и повръщане

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на стомаха (гастрит)
- възпаление на храносмилателната система (гастроентерит)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), проявяващо се с бледа кожа, слабост или задух
- усещане за неритмичен, силен или ускорен сърдечен пулс (сърцебиене)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- кървене от носа (епистаксис)
- затруднено дишане през носа (запушване на носа)
- болка в стомаха, червата или корема (гастроинтестинална или абдоминална болка)
- киселини (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- затруднено преглъщане (дисфагия)
- запек
- подуване на корема (абдоминална дистензия)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Adempas**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след "EXP" и "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Adempas**

- **Активното вещество** е риоцигуат.
  - Adempas 0,5 mg филмирани таблетки*  
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,5 mg риоцигуат.
  - Adempas 1 mg филмирани таблетки*  
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg риоцигуат.
  - Adempas 1,5 mg филмирани таблетки*  
Всяка филмирана таблетка съдържа 1,5 mg риоцигуат.
  - Adempas 2 mg филмирани таблетки*  
Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg риоцигуат.
  - Adempas 2,5 mg филмирани таблетки*  
Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg риоцигуат.

- **Другите съставки са:**

*Ядро на таблетката:* микрокристална целулоза, кросповидон (тип В), хипромелоза 5 сР, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат и натриев лаурилсулфат (Вижте края на точка 2 за допълнителна информация относно лактозата).

*Филмово покритие:* хидроксипропилцелулоза, хипромелоза 3 сР, пропиленгликол (Е 1520) и титанов диоксид (Е 171).

Adempas 1 mg и 1,5 mg съдържат също така жълт железен оксид (Е 172)

Adempas 2 mg и 2,5 mg съдържат жълт железен оксид (Е 172) и червен железен оксид (Е 172).

### **Как изглежда Adempas и какво съдържа опаковката**

Adempas е филмирана таблетка:

*Adempas 0,5 mg филмирани таблетки*

- *Таблетка от 0,5 mg:* бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Вауег от едната страна и 0,5 и “R” от другата страна.

*Adempas 1 mg филмирани таблетки*

- *Таблетка от 1 mg:* бледожълти, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Вауег от едната страна и 1 и “R” от другата страна.

*Adempas 1,5 mg филмирани таблетки*

- *Таблетка от 1,5 mg:* жълто-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Вауег от едната страна и 1,5 и “R” от другата страна.

*Adempas 2 mg филмирани таблетки*

- *Таблетка от 2 mg:* бледооранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Вауег от едната страна и 2 и “R” от другата страна.

*Adempas 2,5 mg филмирани таблетки*

- *Таблетка от 2,5 mg:* червено-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с размер 6 mm, означени с кръста на Вауег от едната страна и 2,5 и “R” от другата страна.

Предлагат се в опаковки по:

- 42 таблетки: два прозрачни календарни блистера по 21 таблетки.
- 84 таблетки: четири прозрачни календарни блистера по 21 таблетки.
- 90 таблетки: пет прозрачни блистера по 18 таблетки.
- 294 таблетки: четиринадесет прозрачни календарни блистера по 21 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

### **Производител**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Германия



За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**België / Belgique / Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: + 359 2 819 37 37  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dproc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dproc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg / Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel/Tél: +32(0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 888-5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: + 47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673  
+357 22866700  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: + 421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: + 4677 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.