

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg riotsiguaati (*riociguatum*).

Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg riotsiguaati.

Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,5 mg riotsiguaati.

Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg riotsiguaati.

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg riotsiguaati.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

*Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 0,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 1 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 1,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 2 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36,3 mg laktoosi (monohüdraadina).

*Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

- *0,5 mg tablett:* valge, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER'i logoga ja teisel küljel 0.5 ning R.
- *1 mg tablett:* helekollane, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER'i logoga ja teisel küljel 1 ning R.
- *1,5 mg tablett:* kollakas-oranž, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER'i logoga ja teisel küljel 1.5 ning R.
- *2 mg tablett:* heleoranž, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER'i logoga ja teisel küljel 2 ning R.

- *2,5 mg tablett*: punakas-oranž, ümmargune, kaksikkumer 6 mm läbimõõduga tablett, mille ühel küljel on märgistus BAYER'i logoga ja teisel küljel 2.5 ning R.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH*)

Adempas on näidustatud koormustaluvuse parandamiseks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatele täiskasvanud patsientidele, kellel on

- mitteopereeritav CTEPH,
- kirurgilise ravi järgselt püsiv või korduv CTEPH (vt lõik 5.1).

#### Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Adempas monoterapiiana või kombinatsioonis endoteliinireseptori antagonistidega on näidustatud WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvate PAH-iga täiskasvanud patsientidele koormustaluvuse parandamiseks.

Efektiivsus ilmnes erinevate PAH-i vormide, sh idiopaatilise või päriliku etioloogiaga PAH-i või sidekoe haigusega seotud PAH-i korral (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ja patsienti peab jälgima CTEPH-i või PAH-i ravi kogemusega arst.

#### Annustamine

##### *Annuse tiitrimine*

Soovitav algannus on 1 mg kolm korda ööpäevas kahe nädala vältel. Tablette tuleb võtta kolm korda ööpäevas ligikaudu 6...8-tunniste vahedega (vt lõik 5.2).

Kui patsiendi süstoolne vererõhk on  $\geq 95$  mmHg ja tal ei esine hüpotensiooni nähtusid või sümptomeid, tuleb annust iga kahe nädala järel suurendada 0,5 mg kaupa kolm korda ööpäevas, kuni maksimaalse annuseni 2,5 mg kolm korda ööpäevas. Mõnedel PAH-iga patsientidel võib piisava ravivastuse (6-minuti jooksul kõnnitud vahemaa) saavutada annusega 1,5 mg kolm korda ööpäevas (vt lõik 5.1). Kui süstoolne vererõhk langeb alla 95 mmHg, tuleb annust säilitada, eeldusel, et patsiendil ei esine hüpotensiooni nähtusid või sümptomeid. Kui annuse suurendamise faasis langeb süstoolne vererõhk ükskõik millisel ajahetkel alla 95 mmHg ja patsiendil esinevad hüpotensiooni nähud või sümptomid, tuleb hetkel kasutatavat annust vähendada 0,5 mg võrra, manustatuna kolm korda ööpäevas.

##### *Säilitusannus*

Kindlaks tehtud individuaalset annust tuleb säilitada, v.a juhul, kui ilmnevad hüpotensiooni nähud ja sümptomid. Maksimaalne ööpäevane koguannus on 7,5 mg st 2,5 mg kolm korda ööpäevas. Kui annus jääb võtmata, tuleb vastavalt kavandatule jätkata ravi järgmise annusega.

Ravi talumatuse korral tuleb mis tahes ajal kaaluda annuse vähendamist.

##### *Toit*

Tablette võib üldiselt võtta kas koos toiduga või eraldi. Hüpotensiooni kalduvusega patsientidel soovitatakse ettevaatusabinõuna võtta Adempas't alati ühtemoodi (kas koos toiduga või eraldi), kuna ilma toiduta manustades on riitsiguaadi plasmakontsentratsioon suurem, kui koos toiduga võttes (vt lõik 5.2).

### *Ravi katkestamine*

Kui ravi tuleb katkestada kolmeks või enamaks päevaks, tuleb ravi alustada uuesti annusega 1 mg kolm korda ööpäevas kahe nädala vältel, seejärel jätkata ravi ülalkirjeldatud annuse suurendamise skeemi alusel.

### *Üleminek fosfodiesteras-5 (PDE 5) inhibiitoritelt riotsiguaadile ja riotsiguaadilt PDE 5 inhibiitoritele*

Sildenafili võtmine tuleb lõpetada vähemalt 24 tundi enne riotsiguaadi manustamist.

Tadalafiili võtmine tuleb lõpetada vähemalt 48 tundi enne riotsiguaadi manustamist.

Riotsiguaadi võtmine tuleb lõpetada vähemalt 24 tundi enne PDE 5 inhibiitori manustamist.

Ravi üleminekul on soovitatav patsienti jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 5.1).

### *Patsientide erirühmad*

Annuse individuaalne tiitrimine ravi alustamisel võimaldab kohandada annust vastavalt patsiendi vajadustele.

### *Eakad*

Eakatel patsientidel (65-aastased või vanemad) on suurem risk hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik (vt lõik 5.2).

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Raske maksakahjustusega (Child Pugh C) patsiente ei ole uuritud ja seetõttu on Adempas' e kasutamine nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Mõõduka maksakahjustusega (Child Pugh B) patsientidel ilmnes ravimi suurem plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Annuse individuaalsel tiitrimisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Andmeid on piiratud hulgal raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens on < 30 ml/min) patsientide kohta. Andmed dialüüsi saavate patsientide kohta puuduvad. Seetõttu ei soovitata Adempas't nendel patsientidel kasutada (vt lõik 4.4).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 80...30 ml/min) patsientidel ilmnes ravimi suurem plasmakontsentratsioon (vt lõik 5.2). Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks, mistõttu tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik.

### *Patsiendid, kes saavad püsiannnustes tugevaid mitmeteelisi CYP/P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsel valgu (breast cancer resistance protein, BCRP) inhibiitoreid*

Adempas'ega ravi määramisel patsientidele, kes saavad püsiannnustes tugevaid mitmeteelisi CYP ja P-gp/BCRP inhibiitoreid, nagu asooli tüüpi antimükotikumid (nt ketokonasool, posakonasool, itrakonasool) või HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir), tuleb hüpotensiooni riski vähendamiseks kaaluda algannust 0,5 mg kolm korda ööpäevas. Patsienti tuleb ravi alustamisel ja selle ajal jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kui patsiendil, kes saab Adempas't annuses  $\geq 1$  mg, tekivad hüpotensiooni nähud või sümptomid, tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Lapsed*

Riotsiguaadi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Kliinilised andmed puuduvad. Mittekliinilised andmed näitavad kõrvaltoimet kasvavatele luudele (vt lõik 5.3). Kuni nende leidude tähenduse kohta ei ole rohkem teavet, tuleb riotsiguaadi kasutamist lastel ja kasvavatel noorukitel vältida.

### *Suitsetajad*

Väiksema ravivastuse riski tõttu tuleb suitsetajatele soovitada suitsetamise lõpetamist. Suitsetajatel on riotsiguaadi plasmakontsentratsioon väiksem kui mittesuitsetajatel. Patsientidel, kes suitsetavad või

hakkavad ravi ajal suitsetama, võib osutada vajalikuks ööpäevase annuse suurendamine maksimaalse annuseni 2,5 mg kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientidel kes lõpetavad suitsetamise, võib osutada vajalikuks annuse vähendamine.

### Manustamisviis

Suukaudne.

#### *Purustatud tabletid*

Patsientidele, kes ei ole suutelised tablette tervelt alla neelama, võib Adempas' e tablette vahetult enne kasutamist purustada ja segada kas vee või pehmete toitudega, nt õunapüreega, ning manustada suu kaudu (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Manustamine koos PDE 5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vt lõigud 4.2 ja 4.5).
- Raske maksafunktsiooni kahjustus (Child Pugh C).
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigud 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6).
- Manustamine koos mis tahes ravimvormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülnitrit), sh lõõgastusravimid ehk nn *poppers* (vt lõik 4.5).
- Kasutamine koos teiste lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoritega.
- Patsiendid, kelle süstoolne vererõhk on ravi alustamisel < 95 mmHg.
- Idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) patsiendid (vt lõik 5.1).

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

Riotsiguaadi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni uuringuid on peamiselt läbi viidud idiopaatilise või päriliku PAH-i vormide ja sidekoe haigusega seonduva PAH-iga. Riotsiguaadi kasutamine PAH-i muude mitteuuritud vormide korral ei ole soovitatav (vt lõik 5.1).

Kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni puhul on üheks ravivõimaluseks ka pulmonaalse endarterektoomia teostamine. Enne riotsiguaadiga ravi määramist tuleb vastavalt meditsiini tavapraktikale hinnata patsiendi opereeritavust.

#### Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus (*pulmonary veno-occlusive disease, PVOD*)

Pulmonaalsed vasodilaatorid võivad märkimisväärselt halvendada PVOD-ga patsientide südameveresoonkonna seisundit. Seetõttu ei ole riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Kopsuturse nähtude ilmnemisel tuleb arvestada võimaliku seonduva PVOD-ga ning katkestada riotsiguaadiga ravi.

#### Verejooks hingamisteedes

Pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on suurem tõenäosus hingamisteede verejooksu tekkimiseks, seda eriti antikoagulandiga ravi saavatel patsientidel. Antikoagulante võtvaid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida vastavalt meditsiini tavapraktikale.

Riotsiguaadiga ravi ajal võib tõsiste ja surmaga lõppevate hingamisteede verejooksude tekkerisk veelgi suurendada, eriti juhul kui esineb riskiteguritena nt hiljutisi raskekujulisi hemoptüüsi episoodide (sh mille korral on tehtud bronhiaalarteri embolisatsioon). Riotsiguaadi kasutamist tuleb vältida raskekujulise hemoptüüsi anamneesiga patsientidel või nendel, kellele on eelnevalt tehtud bronhiaalarteri embolisatsioon. Hingamisteede verejooksu esinemisel peab ravimi määranud arst korrapäraselt kontrollima ravi jätkamise kasu/riski.

Raskekujuline verejooks tekkis 2,4% (12/490) riotsiguaati võtvatest patsientidest, võrrelduna tulemusega 0/214 platseebot saanud patsientide hulgas. Raskekujuline hemoptüüs tekkis 1% (5/490) riotsiguaati võtvatest patsientidest (sh üks surmajuhtum), võrrelduna tulemusega 0/214 platseebot

saanud patsientide hulgas. Raskekujulise hemorraagia hulka kuulusid ka kaks vaginaalse verejooksuga patsienti, kaks kateetri paigalduskoha verejooksu, üks subduraalhematoom, üks veriokse juhtum ja üks kõhusisene verejooks.

### Hüpotensioon

Riotsiguaadil on veresooni laiendav toime, mis võib põhjustada vererõhu langust. Enne riotsiguaadi määramist peab arst hoolikalt hindama, kas vasodilatatoorsed toimed võivad teatud seisundites patsientidele (nt patsiendid, kes saavad antihüpertensiivset ravi või kellel on puhkeoleku hüpotensioon, hüpovoleemia, raskekujuline vasaku vatsakese väljavoolutakistus või autonoomne funktsioonihäire) mõjuda negatiivselt.

Riotsiguaati ei tohi kasutada patsiendid, kelle süstoolne vererõhk on alla 95 mmHg (vt lõik 4.3). Üle 65-aastastel patsientidel on suurem risk hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb riotsiguaadi manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Andmeid raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientide kohta on piiratud hulgal. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Seetõttu ei ole riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel soovitatav. Keskesesse uuringutesse olid kaasatud kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid. Riotsiguaadi plasmakontsentratsioon oli nendel patsientidel suurem (vt lõik 5.2). Kuna neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on hüpotensiooni tekkerisk suurem, tuleb annuse individuaalsel tiitrimisel olla eriti ettevaatlik.

### Maksafunktsiooni kahjustus

Puudub kogemus raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child Pugh C) patsientide ravimisel; riotsiguaat on nendel patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Farmakokineetilised andmed näitavad, et mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child Pugh B) patsientidel oli kõrgem riotsiguaadi plasmasisaldus (vt lõik 5.2). Annuse individuaalsel tiitrimisel tuleb olla eriti ettevaatlik.

Puudub kliiniline kogemus riotsiguaadi kasutamise kohta patsientidel, kellel on enne ravi alustamist maksa aminotransferaaside aktiivsus suurenenud (> 3x normi ülemine piir (*upper limit of normal*, ULN)) või otsese bilirubiini sisaldus suurenenud (> 2x ULN); riotsiguaadi kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

### Rasedus/kontratseptsioon

Adempas'e kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Seetõttu peavad naispatsiendid, kes võivad rasestuda, kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Iga kuu on soovitatav teha rasedustesti.

### Suitsetajad

Riotsiguaadi plasmakontsentratsioon on suitsetajatel vähenenud, võrrelduna mitte-suitsetajatega. Patsientidel, kes hakkavad riotsiguaadiga ravi ajal suitsetama, või lõpetavad suitsetamise, võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### Kasutamine koos teiste ravimitega

- Riotsiguaadi kasutamisel koos tugevate mitmeteeliste CYP-i ja P-gp / BCRP inhibiitoritega, nt asooli tüüpi antimükootikumide (nt ketokonasool, posakonasool, itrakonasool) või HIV proteaasi inhibiitoritega (nt ritonaviir), suureneb riotsiguaadi plasmakontsentratsioon (vt lõigud 4.5 ja 5.2).
- Enne Adempas'e määramist patsientidele, kes saavad püsiannuses tugevaid mitmeteelisi CYP ja P-gp/BCRP inhibiitoreid, tuleb hinnata individuaalset ravi kasu/riski suhet. Hüpotensiooni riski

vähendamiseks tuleb kaaluda riotsiguaadi annuse vähendamist ja patsiendi jälgimist hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

- Püsiannuses Adempas'ega ravi saavatel patsientidel ei soovitata alustada ravi tugevate mitmeteeliste CYP ja P-gp/BCRP inhibiitoritega, kuna piiratud andmete tõttu ei ole annustamissoovituste andmine võimalik. Kaaluda tuleb teisi ravivõimalusi.
- Riotsiguaadi kasutamine koos tugevate CYP1A1 inhibiitoritega, nt türosiinkinaasi inhibiitori erlotiniibiga ja tugevate P-gp/BCRP inhibiitoritega (nt immuunosupressivne aine tsüklosporiin A) võib suurendada riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega. Jälgida tuleb vererõhku ja kaaluda riotsiguaadi annuse vähendamise vajadust.

#### Adempas sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Adempas sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Farmakodünaamilised koostoimed

##### *Nitraadid*

Kliinilises uuringus tugevdas Adempas'e suurim annus (2,5 mg tabletid kolm korda ööpäevas) keelealuselt manustatava nitroglütseriini (0,4 mg; 4 ja 8 tundi pärast Adempas'e manustamist) vererõhku langetavat toimet. Seetõttu on Adempas'e manustamine vastunäidustatud koos mis tahes ravimvormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (nt amüülinitrit), sh lõõgastusravimid ehk nn *poppers* (vt lõik 4.3).

##### *PDE 5 inhibiitorid*

Prekliinilistes uuringutes ilmnis katseloomadel lisanduv süsteemse vererõhu langus, kui riotsiguaati kombineeriti kas sildenafili või vardenafiiliga. Annuste suurendamisel täheldati mõnedel juhtudel täiendavalt lisanduvaid toimeid süsteemsele vererõhule.

Koostoimeuuringus PAH-i põdeva 7 patsiendiga, kes said stabiilset ravi sildenafiliga (20 mg kolm korda ööpäevas), ilmned riotsiguaadi üksikannuste (0,5 mg ja seejärel 1 mg) manustamisel täiendavad hemodünaamilised toimed. Riotsiguaadi 1 mg-st suuremaid annuseid selles uuringus ei uuritud.

12-nädalases kombineeritud uuringus 18 PAH-i põdeva patsiendiga uuriti stabiilset sildenafiliga ravi (20 mg kolm korda ööpäevas) kombinatsioonis riotsiguaadiga (1,0 mg kuni 2,5 mg kolm korda ööpäevas) võrdluses ainult sildenafiliga raviga. Uuringu pikaajalises jätkufaasis (ilma kontrollrühmata) oli ravi katkestajate hulk (valdavalt tekkinud hüpotensiooni tõttu) sildenafili ja riotsiguaadi koosmanustajate seas kõrge. Uuritud populatsioonis ei ilmenud kombinatsioonil ühtegi positiivset kliinilist toimet.

Riotsiguaadi kasutamine koos PDE 5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafiil, vardenafiil) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

24-nädalases kontrollrühmata uuringus RESPITE hinnati ravi üleminekut PDE 5 inhibiitoritelt riotsiguaadile. Uuringusse kaasati 61 PAH-iga täiskasvanud patsienti, kes said püsiannuses PDE 5 inhibiitorit. Kõik patsiendid kuulusid WHO III funktsionaalsesse klassi, neist 82% said kaasuvat ravi endoteliinireseptori antagonistiga (ERA). PDE 5 inhibiitoritelt riotsiguaadile üleminekul oli ravivaba aja mediaan sildenafili puhul 1 päev ja tadalafiili puhul 3 päeva. Selles uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane kesksete uuringutega, ravi üleminekuperioodil ei teatatud tõsisest kõrvaltoimetest. Kuuel patsiendil (10%) esines vähemalt üks kliinilise seisundi halvenemise episood, sh 2 surmajuhtu, mis ei olnud seotud uuringuravimi kasutamisega.

Teatud patsientidel täheldati positiivseid muutusi näitajate algväärtustest, nt paranesid 6MWD tulemused (+31 m), aju natriureetilise peptiidi N-terminaalse propeptiidi (NT-proBNP) kontsentratsioon (-347 pg/ml), kuulumine WHO I/II/III/IV funktsionaalsesse klassi (%) (2/52/46/0) ja südameindeks (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Lahustuva guanülaatsüklaasi stimulaatorid*

Riotsiguaadi kasutamine koos teiste lahustuva guanülaatsüklaasi stimulaatoritega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Varfariin/fenprokumoon*

Samaaegne ravi riotsiguaadi ja varfariiniga ei muutnud antikoagulandi poolt indutseeritavat protrombiiniaega. Ka riotsiguaadi kasutamine koos teiste kumariini derivaatidega (nt fenprokumoon) ei muuda eeldatavasti protrombiiniaega.

*In vivo* ilmnes riotsiguaadi ja CYP2C9 substraadi varfariini vaheliste farmakokineetiliste koostoimete puudumine.

#### *Atsetüülsalitsüülhape*

Riotsiguaat ei võimenda atsetüülsalitsüülhappest põhjustatud veritsemisaja pikenemist ega mõjuta inimeste trombotsüütide agregatsiooni.

#### Teiste ainete toimed riotsiguaadile

Riotsiguaat eritub peamiselt tsütokroom P450 vahendatud (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksüdatiivse ainevahetuse kaudu, otseselt muutumatul kujul riotsiguaadina sapiteede/rooja kaudu ja muutumatul kujul riotsiguaadina neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel.

#### *Kasutamine koos tugevate mitmeteeliste CYP ja P-gp/BCRP inhibiitoritega*

#### *Kõrge aktiivsusega antiretroviirusravi (highly active antiretroviral therapy, HAART)*

Abakaviir, rilpiviriin, efavirens, ritonaviir, kobitsistaat ja elvitegraviir inhibeerisid toodud järjekorras (abakaviir oli tugevaim inhibiitor) *in vitro* CYP1A1 ja riotsiguaadi metabolismi. Kobitsistaat, ritonaviir, atasanaviir ja darunaviir on lisaks ka CYP3A inhibiitorid. Ritonaviir inhibeerib ka P-gp-d.

HIV-ga patsientidel läbi viidud spetsiaalses uuringus hinnati HAART-i (sh abakaviiri, atasanaviiri, kobitsistaadi, darunaviiri, dolutegraviiri, efavirensi, elvitegraviiri, emtritsitabiini, lamivudiini, rilpiviriini, ritonaviiri ja tenofoviiri erinevad kombinatsioonid) mõju riotsiguaadi plasmakontsentratsioonile. Samaaegne HAART-kombinatsiooni manustamine suurendas riotsiguaadi keskmist AUC-d ligikaudu 160% ja keskmist C<sub>max</sub>-i ligikaudu 30%. HIV patsientide, kes said erinevates kombinatsioonides HAART-i ja ühekordse annusena 0,5 mg riotsiguaati, ohutusprofiil oli üldiselt sarnane teiste patsiendipopulatsioonidega.

Adempas'ega ravi alustamisel patsientidel, kes saavad püsiannuses tugevaid mitmeteelisi CYP (eriti CYP1A1 ja CYP3A4) ja P-gp/BCRP inhibiitoreid (nt HAART), tuleb hüpotensiooni riski tõttu kaaluda algannuse vähendamist. Neid patsiente soovitatakse jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Seenevastased ained*

*In vitro* on ketokonasool (tugev CYP3A4 ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor) näidanud ennast riotsiguaadi metabolismis ja eritumisel mitmeteelise CYP-i ja P-gp/BCRP inhibiitorina (vt lõik 5.2). Ketokonasooli samaaegne manustamine annuses 400 mg üks kord ööpäevas tõi kaasa riotsiguaadi keskmise AUC suurenemise 150% (ulatus kuni 370%-ni) ja keskmise C<sub>max</sub>-i suurenemise 46% võrra. Lõplik poolväärtusaeg pikenes 7,3 tunnilt 9,2 tunnini ja organismi kogukliirens vähenes 6,1 l/h-lt 2,4 l/h-ni.



Adempas'ega ravi alustamisel patsientidel, kes saavad püsiannuses tugevaid mitmeteelisi CYP (eriti CYP1A1 ja CYP3A4) ja P-gp/BCRP inhibiitoreid (nt ketokonasool, posakonasool või itrakonasool), tuleb hüpotensiooni riski tõttu kaaluda algannuse vähendamist. Neid patsiente soovitatakse jälgida hüpotensiooni nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### *Kasutamine koos teiste CYP ja P-gp/BCRP inhibiitoritega*

Ettevaatusega tuleb kasutada ravimeid, mis inhibeerivad tugevalt P-gp/BCRP-d (nt immuunosupressant tsüklosporiin A) (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

UDP-glükosüültransferaasid (UGT) 1A1 ja 1A9 inhibiitorid võivad suurendada farmakoloogiliselt aktiivse riotsiguaadi metaboliidi M-1 (omab 1/10 kuni 1/3 riotsiguaadi farmakoloogilisest aktiivsusest) plasmakontsentratsiooni. Nende ainete samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

*In vitro* uuritud rekombinantsetest CYP-i isovormidest katalüüsis riotsiguaadi põhimetaboliidi moodustumist kõige efektiivsemalt CYP1A1. Türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluvad ained osutusid CYP1A1 tugevateks inhibiitoriteks, millest *in vitro* tingimustes ilmnes kõige tugevam inhibeeriv võime erlotiniibil ja gefitiniibil. Seetõttu võib ravimitevaheline koostoime CYP1A1 inhibeerimisel põhjustada riotsiguaadi suuremat plasmakontsentratsiooni, seda eriti suitsetajatel (vt lõik 5.2). Tugevaid CYP1A1 inhibiitoreid tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

#### *Kasutamine koos mao pH-d suurendavate preparaatidega*

Neutraalse pH tingimustes on riotsiguaadil väiksem lahustuvus, kui happelises keskkonnas. Koosmanustamine ravimitega, mis suurendavad ülemise seedetrakti pH-d võib vähendada riotsiguaadi suukaudset biosaadavust. Manustamine koos antatsiidi alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiidiga vähendas riotsiguaadi keskmist AUC-d 34% võrra ja keskmist  $C_{max}$ -i 56% võrra (vt lõik 4.2). Antatsiide tuleb võtta vähemalt 2 tundi enne või 1 tund pärast riotsiguaadi võtmist.

#### *Kasutamine koos CYP3A4 indutseerijatega*

Bosentaan osutus CYP3A4 mõõdukaks indutseerijaks, mis vähendas PAH-iga patsientidel riotsiguaadi tasakaalukontsentratsiooni plasmas 27% võrra (vt lõigud 4.1 ja 5.1). Bosentaani samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

Riotsiguaadi samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või harilik naistepuna) võib samuti põhjustada riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel järgige annuse tiitrimise soovitusi (vt lõik 4.2).

#### *Suitsetamine*

Suitsetajatel väheneb riotsiguaadi plasmakontsentratsioon 50...60% võrra (vt lõik 5.2). Seetõttu soovitatakse patsientidel suitsetamine lõpetada (vt lõik 4.2).

#### Riotsiguaadi toimed teistele ainetele

Riotsiguaat ja selle põhimetaboliit on *in vitro* tugevad CYP1A1 inhibiitorid. Seetõttu ei saa välistada kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid samaaegselt manustatavate ravimitega, mille eritamisel on märkimisväärne roll CYP1A1 vahendatud biotransformatsioonil (nt erlotiniib või granisetron).

Riotsiguaat ja selle põhimetaboliit ei ole *in vitro* tingimustes plasma terapeutiliste kontsentratsioonide juures peamiste CYP-i isovormide (sh CYP3A4) või transporterite (nt P-gp/BCRP) inhibiitorid ega indutseerijad.

Patsiendid ei tohi Adempas' e ravi ajal rasestuda (vt lõik 4.3). Riotsiguaadi (2,5 mg kolm korda päevas) manustamisel suukaudseid kontraseptiive kasutavatele tervetele naistele, ei ilmnenud kliiniliselt olulist toimet kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide (sisaldasid levonorgestreeli/etüüülöstradioli) vereplasma tasemetele. Tuginedes selle uuringu tulemustele ja võttes arvesse, et riotsiguaat ei indutseeri vastavaid metaboolseid ensüüme, ei ole oodata farmakokineetilisi koostoimeid ka teiste hormonaalsete kontratseptiividega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised / kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad Adempas' ega ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

##### Rasedus

Riotsiguaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja platsentaarbarjääri läbimist (vt lõik 5.3). Seetõttu on Adempas' e kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Iga kuu on soovitatav teha rasedustesti.

##### Imetamine

Riotsiguaadi kasutamise kohta rinnaga toitvatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsetest saadud andmed näitavad, et riotsiguaat eritub rinnapiima. Võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu rinnapiimaga toidetavatele imikutele, ei tohi Adempas' t imetamise ajal kasutada. Riski rinnapiima saavale lapsele ei saa välistada. Ravi ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada.

##### Fertiilsus

Konkreetsed uuringuid inimestel, hindamaks riotsiguaadi toimeid fertiilsusele, ei ole läbi viidud. Rottidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringus ilmnnes munandite kaalu vähenemine, kuid toimed fertiilsusele puudusid (vt lõik 5.3). Selle leiu olulisus inimestele on teadmata.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Adempas' el on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Teatatud on pearinglusest, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Enne auto juhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid teadma oma reaktsiooni sellele ravimile.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Adempas' e ohutust hinnati III faasi uuringus 681 patsiendil, kes põdesid CTEPH-i ja PAH-i ning said vähemalt ühe annuse riotsiguaati (vt lõik 5.1).

Enamik kõrvaltoimetest on põhjustatud silelihasrakkude lõõgastumisest veresoontes või seedetraktis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinesid  $\geq 10\%$  Adempas' ega ravi saanud patsientidel (annuses kuni 2,5 mg kolm korda ööpäevas) olid peavalu, pearinglus, düspepsia, perifeerne turse, iiveldus, kõhulahtisus ja oksendamine.

CTEPH-i või PAH-i põdevatel Adempas' ega ravi saanud patsientidel esines rasket hemoptüüsi ja kopsuverejooksu, sh surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.4).

Adempas' e ohutusprofiil CTEPH-i ja PAH-i põdevatel patsientidel oli sarnane. Seetõttu on platseeboga kontrollitud 12-nädalases ja 16-nädalases kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed toodud koondatud esinemissagedustena (vt allolev tabel 1).

## Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on loetletud Adempas'e kasutamisel teatatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (esinemissagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata).

**Tabel 1.** III faasi uuringutes Adempas'e kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gastroenteriit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia (k.a vastavad laboratoorsete analüüside näitajad)	
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Peavalu		
Südame häired		Südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptüüs Ninaverejooks Ninakinnisus	Kopsuverejooks*
Seedetrakti häired	Düspepsia Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine	Gastriit Gastroösofageaalne refluks Düsfaagia Seedetrakti- ja kõhuvalu Kõhukinnisus Kõhupuhitus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeerne turse		

\* Kontrollrühmata pikaajalises jätku-uuringus teatati surmaga lõppenud kopsuverejooksust.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Teatatud on riotsiguaadi tahtmatust üleannustamisest 2 kuni 32 päeva jooksul ööpäevase koguannusega 9...25 mg. Kõrvaltoimed olid sarnased väiksemate annuste juures ilmnenud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele standardseid toetavaid meetmeid. Tugeva hüpotensiooni korral võivad osutada vajalikuks aktiivsed kardiovaskulaarsüsteemi toetavad meetmed.

Suure plasmavalkudega seondumise tõttu ei ole riotsiguaat eeldatavalt dialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained (kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained), ATC-kood: C02KX05.

#### Toimemehhanism

Riotsiguaat on lahustuva guanülaattsüklaasi (sGC) (kardiopulmonaalse süsteemi ensüüm ja lämmastikoksiidi (NO) retseptor) stimulaator. Kui NO seondub sGC-ga, katalüüsib ensüüm signaalmolekuli – tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) – sünteesi. Intratsellulaarsel cGMP-l on oluline osa reguleerivates protsessides, mis mõjutavad veresoonte toonust, proliferatsiooni, fibroosi ja põletikku.

Pulmonaalset hüpertensiooni seostatakse endoteeli funktsioonihäirete, puuduliku NO sünteesi ja NO-sGC-cGMP-tee ebapiisava stimulatsiooniga.

Riotsiguaadil on kaks toimemehhanismi. Stabiliseerides NO-sGC vahelist seondumist muudab riotsiguaat sGC endogeense NO suhtes tundlikuks. Riotsiguaat stimuleerib sGC-d ka otse, NO-st sõltumatult.

Riotsiguaat taastab NO-sGC-cGMP-tee ja suurendab cGMP moodustumist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Riotsiguaat taastab NO-sGC-cGMP-tee, mis parendab märkimisväärselt kopsude vaskulaarset hemodünaamikat ja tõstab koormustaluvust.

Riotsiguaadi plasmasisalduse ja hemodünaamiliste näitajate (nt süsteemne ja pulmonaalne vaskulaarne resistentsus, süstoolne vererõhk ja südame minutimaht) vahel on otsene seos.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Efektiivsus CTEPH-iga patsientidel*

Randomiseeritud topeltpime rahvusvaheline platseebokontrolliga III faasi uuring (CHEST-1) viidi läbi 261 täiskasvanud patsiendil, kellel esines mitteopereeritav CTEPH (72%) või pulmonaalse endarterektoomia (PEA, 28%) järgne püsiv või korduv CTEPH. Esimese kaheksa nädala vältel muudeti riotsiguaadi annust iga kahe nädala järel vastavalt patsiendi süstoolsele vererõhule ja hüpotensiooni nähtudele või sümptomitele, kuni optimaalse individuaalse annuse (vahemikus 0,5 mg-st kuni 2,5 mg-ni kolm korda ööpäevas) saavutamiseni, mida säilitati seejärel järgmised kaheksa nädalat. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli platseebo suhtes korrigeeritud muutus algväärtusest 6 minuti jooksul kõnnitud vahemaas (*6-minute walk distance*, 6MWD) võrrelduna viimase visiidi (16. nädal) tulemusega.

Viimasel viisidil pikenes 6MWD riotsiguaadiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 46 m võrra (usaldusintervall (CI) 95%): 25 m kuni 67 m;  $p < 0,0001$ ). Tulemused olid hinnatud alamrühmades omavahel kooskõlas (ravikavatsuslik analüüs, vt tabel 2).

**Tabel 2.** Riotsiguuadi toimed 6MWD-le viimasel visiidil uuringus CHEST-1

<b>Kõik patsiendid</b>	<b>Riotsiguuad (n = 173)</b>	<b>Platseebo (n = 88)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	342 [82]	356 [75]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	39 [79]	-6 [84]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI, [p-väärtus]	46 25 kuni 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>III funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid</b>	<b>Riotsiguuad (n = 107)</b>	<b>Platseebo (n = 60)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	326 [81]	345 [73]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	38 [75]	-17 [95]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	56 29 kuni 83	
<b>II funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid</b>	<b>Riotsiguuad (n = 55)</b>	<b>Platseebo (n = 25)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	387 [59]	386 [64]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	45 [82]	20 [51]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	25 -10 kuni 61	
<b>Mittepereeritavad patsiendid</b>	<b>Riotsiguuad (n = 121)</b>	<b>Platseebo (n = 68)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	335 [83]	351 [75]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	44 [84]	-8 [88]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	54 29 kuni 79	
<b>PEA-järgse CTEPH-iga patsiendid</b>	<b>Riotsiguuad (n = 52)</b>	<b>Platseebo (n = 20)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	360 [78]	374 [72]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	27 [68]	1,8 [73]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	27 -10 kuni 63	

Koormustaluvuse tõusuga kaasnes ka mitme kliiniliselt olulise sekundaarse tulemusnäitaja paranemine. Need leiud vastasid paranemistele täiendavates hemodünaamilistes näitajates.

**Tabel 3.** Riotsiguaadi toimed PVR-ile, NT-proBNP-ile ja WHO funktsionaalsele klassile viimasel visiidil uuringus CHEST-1

<b>PVR</b>	<b>Riotsiguaat (n = 151)</b>	<b>Platseebo (n = 82)</b>
Algväärtus (düüni·s·cm <sup>-5</sup> ) [standardhälve]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Keskmine muutus algväärtusest (düüni·s·cm <sup>-5</sup> ) [standardhälve]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (düüni·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-väärtus]	-246,4 -303,3 kuni -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riotsiguaat (n = 150)</b>	<b>Platseebo (n = 73)</b>
Algväärtus (ng/l) [standardhälve]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Keskmine muutus algväärtusest (ng/l) [standardhälve]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (ng/l) 95% CI, [p-väärtus]	-444,0 -843,0 kuni -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Muutus WHO funktsionaalses klassis</b>	<b>Riotsiguaat (n = 173)</b>	<b>Platseebo (n = 87)</b>
Paranenud	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabiilne	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Halvenenud	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-väärtus	0,0026	

PVR (*pulmonary vascular resistance*) - kopsuringe vaskulaarne resistentsus

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed esinesid mõlemas ravirühmas sarnase esinemissagedusega (riotsiguaadi individuaalselt kohaldatud 1,0...2,5 mg annus 2,9%; platseebo 2,3%).

#### Pikaajaline ravi

Avatud jätku-uuringusse (CHEST-2) kaasati 237 patsienti, kes olid läbinud uuringu CHEST-1.

Uuringus CHEST-2 said kõik patsiendid individuaalselt kohandatud annust kuni 2,5 mg kolm korda ööpäevas.

CHEST-2 uuringu 12. nädalaks (viimane vaatlus 12. nädalal, kokku 28 nädalat uuringus CHEST-1 + CHEST-2) oli keskmine muutus 6MWD algväärtusest endises 1,0...2,5 mg riotsiguaati saanud rühmas 57 m ja endises platseeborühmas 43 m. Uuringus CHEST-2 püsisid paranenud 6MWD tulemused kahe aasta vältel. Keskmine muutus algväärtusest oli kogu uuringu populatsioonis (n = 237) 6. kuul 57 m (n = 218), 9. kuul 51 m (n = 219), 12. kuul 52 m (n = 209) ja 24. kuul 48 m (n = 193).

Ühe aasta elulemuse tõenäosus oli 97%, kahe aasta elulemuse tõenäosus 93% ja kolme aasta elulemuse tõenäosus 89%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide ühe aasta elulemus oli 97%, kahe aasta elulemus 94% ja kolme aasta elulemus 90%. Uuringu alguses WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide elulemused olid vastavalt 97%, 93% ja 88%.

#### *Efektiivsus PAH-iga patsientidel*

Randomiseeritud topeltpime rahvusvaheline platseebokontrolliga III faasi uuring (PATENT-1) viidi läbi 443 täiskasvanud patsiendiga, kes põdesid PAH-i (riotsiguaadi individuaalne annus kuni 2,5 mg kolm korda ööpäevas; n = 254, platseebo: n = 126, riotsiguaadi "piiristatud" annuse tiitrimine (*capped dose titration*, CT) kuni 1,5 mg-ni (uuritav annuserühm, statistilist analüüsi ei tehtud; n = 63)). Patsiendid kas ei olnud varem ravi saanud (50%) või olid saanud ravi ERA-ga (43%) või

prostatüskliini analoogiga (inhaleeritult (iloprost), suukaudselt (beraprost) või subkutaanselt (treprostiniil); 7%) ja kellel oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik PAH (63,4%); PAH-iga seotud sidekoe haigus (25,1%) ja kaasasündinud südamehaigus (7,9%).

Esimese kaheksa nädala vältel muudeti riotsiguaadi annust iga kahe nädala järel vastavalt patsiendi süstoolsele vererõhule ja hüpotensiooni nähtudele või sümptomitele kuni optimaalse individuaalse annuse saavutamiseni (vahemikus 0,5...2,5 mg kolm korda ööpäevas), mida säilitati seejärel järgmised neli nädalat. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli platseebo suhtes korrigeeritud muutus algväärtusest 6MWD-s võrrelduna viimase visiidi (12. nädalal) tulemusega.

Viimasel visiidil ilmnis võrdluses platseeboga, et riotsiguaadi individuaalselt kohaldatud annusega oli 6MWD pikenenud 36 m võrra (95% CI: 20 m kuni 52 m;  $p < 0,0001$ ). Varem ravi mitte saanud patsientidel ( $n = 189$ ) paranes tulemus 38 m võrra ja eelnevalt ravitud patsientidel ( $n = 191$ ) 36 m võrra (ravikavatsuslik analüüs, vt tabel 4). Edasine alamrühma analüüs näitas ERA-dega eelnevalt ravitud patsientidel ( $n = 167$ ) ravitoimet 26 m (95% CI: 5 m kuni 46 m) ja eelnevalt prostatsükliini analoogidega ravitud patsientidel ( $n = 27$ ) ravitoimet 101 m (95% CI: 27 m kuni 176 m).

**Tabel 4.** Riotsiguaadi toimed 6MWD-le viimasel visiidil uuringus PATENT-1

<b>Kõik patsiendid</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 254)</b>	<b>Platseebo (n = 126)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 63)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI, [p-väärtus]	36 20 kuni 52 [ $< 0,0001$ ]		
<b>III funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 140)</b>	<b>Platseebo (n = 58)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 39)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	58 35 kuni 81		
<b>II funktsionaalsesse klassi kuuluvad patsiendid</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 108)</b>	<b>Platseebo (n = 60)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 19)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	10 -11 kuni 31		
<b>Varem ravi mitte saanud patsiendid</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 123)</b>	<b>Platseebo (n = 66)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 32)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	38 14 kuni 62		
<b>Varem ravi saanud patsiendid</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 131)</b>	<b>Platseebo (n = 60)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 31)</b>
Algväärtus (m) [standardhälve]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Keskmine muutus algväärtusest (m) [standardhälve]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (m) 95% CI	36 15 kuni 56		

IDT (*individual dose titration*) – individuaalselt kohaldatud annus

CT (*capped titration*) – “piiristatud” annuse tiitrimine

Koormustaluvuse tõusuga kaasnes ka mitme kliiniliselt olulise sekundaarse tulemusnäitaja pidev paranemine. Need leiud vastasid paranemistele täiendavates hemodünaamilistes näitajates (vt tabel 5).



**Tabel 5.** Riotsiguaadi toimed PVR-ile ja NT-proBNP-le viimasel visiidil uuringus PATENT-1

<b>PVR</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 232)</b>	<b>Platseebo (n = 107)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 58)</b>
Algväärtus (düüni·s·cm <sup>-5</sup> ) [standardhälve]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Keskmine muutus PVR-i algväärtusest (düüni·s·cm <sup>-5</sup> ) [standardhälve]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (düüni·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-väärtus]	-225,7 -281,4 kuni -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 228)</b>	<b>Platseebo (n = 106)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 54)</b>
Algväärtus (ng/l) [standardhälve]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Keskmine muutus algväärtusest (ng/l) [standardhälve]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Platseebo suhtes korrigeeritud erinevus (ng/l) 95% CI, [p-väärtus]	-431,8 -781,5 kuni -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Muutus WHO funktsionaalses klassis</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 254)</b>	<b>Platseebo (n = 125)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 63)</b>
Paranenud	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabiilne	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Halvenenud	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-väärtus	0,0033		

Riotsiguaadiga ravitud patsientidel tekkis kliinilise seisundi halvenemine märkimisväärselt hiljem kui platseeboga ravitud patsientidel ( $p = 0,0046$ ; stratifitseeritud hüpoteesanalüüs) (vt tabel 6).

**Tabel 6.** Riotsiguaadi toimed kliinilise seisundi halvenemise juhtudele uuringus PATENT-1

<b>Kliinilise seisundi halvenemise juhud</b>	<b>Riotsiguaat IDT (n = 254)</b>	<b>Platseebo (n = 126)</b>	<b>Riotsiguaat CT (n = 63)</b>
Patsiendid mis tahes kliinilise seisundi halvenemisega	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Surm	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitaliseerimine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
6MWD lühenemine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Funktsionaalse klassi pidev halvenemine pulmonaalse hüpertensiooni tõttu	0	1 (0,8%)	0
Uue pulmonaalse hüpertensiooni raviga alustamine	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Riotsiguaadiga ravitud patsientidel vähenes düspnoe tugevus Borg'i CR 10 skaalal märkimisväärselt (keskmine muutus algväärtusest (standardhälve): riotsiguaat -0,4 (2), platseebo 0,1 (2);  $p = 0,0022$ ).

Ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimed esinesid mõlemas ravirühmas harvemini kui platseebot saavas rühmas (riotsiguaat IDT 1,0...2,5 mg 3,1%; riotsiguaat CT 1,6%; platseebo 7,1%).

#### Pikaajaline ravi

Avatud jätku-uuringusse (PATENT-2) kaasati 396 patsienti, kes olid lõpetanud uuringu PATENT-1 protokollijärgsel lõpetamise kuupäeval. Uuringus PATENT-2 said kõik patsiendid individuaalselt

kohandatud riotsiguaadi annust - kuni 2,5 mg kolm korda ööpäevas. Keskmine 6MWD tulemuse muutus võrreldes algväärtusega oli endises 1,0...2,5 mg riotsiguaati saavas rühmas 12. nädalaks (viimane vaatlus 12. nädalal) uuringus PATENT-2 (24 nädalat uuringus PATENT-1 + PATENT-2) 52 m, endises platseeborühmas 45 m ja endises 1,0...1,5 mg riotsiguaati saavas rühmas 52 m. Uuringus PATENT-2 püsisid paranenud 6MWD tulemused kahe aasta vältel. Keskmine muutus algväärtusest oli kogu uuringu populatsioonis (n = 396) 6. kuul 53 m (n = 366), 9. kuul 52 m (n = 354), 12. kuul 50 m (n = 351) ja 24. kuul 46 m (n = 316).

Ühe aasta elulemuse tõenäosus oli 97%, kahe aasta elulemuse tõenäosus 93% ja kolme aasta elulemuse tõenäosus 88%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide ühe aasta elulemus oli 98%, kahe aasta elulemus 96% ja kolme aasta elulemus 93%. Uuringu alguses WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvate patsientide elulemused olid vastavalt 96%, 91% ja 84%.

### Idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) patsiendid

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga II faasi uuring (RISE-IIP), mille eesmärk oli hinnata riotsiguaadi efektiivsust ja ohutust idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga (IIP-PH) patsientidel, katkestati enne uuringu kavandatud lõppu, kuna riotsiguaati saanud patsientidel esines suurem suremuse ja raskete kõrvaltoimete risk ning ravimi oodatavat toimet ei saavutatud. Uuringu peamises faasis esines riotsiguaati saavatel patsientidel rohkem suremust (11% vs 4%) ja tõsiseid kõrvaltoimeid (37% vs 23%). Pikaajalises jätku-uuringus esines suremust enam patsientidel, kes läksid platseeborühmast üle riotsiguaadiga ravile (21%), kui neil kes jätkasid riotsiguaadi ravirühmas (3%).

Seetõttu on riotsiguaat idiopaatilise interstitsiaalse pneumooniaga seotud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Adempas'ega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pulmonaalse hüpertensiooni ravi korral. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Riotsiguaadi absoluutne biosaadavus on kõrge (94%). Riotsiguaat imendub kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saavutatakse 1...1,5 tunni jooksul pärast tableti sissevõtmist. Võtmine koos toiduga vähendas riotsiguaadi AUC-d vähesel määral,  $C_{max}$  vähenes 35% võrra.

Purustatud ja õunapürees või vees suspendeeritud ja suu kaudu manustatud Adempas'e biosaadavus (AUC ja  $C_{max}$ ) sarnaneb tervelt manustatud tableti omale (vt lõik 4.2).

### Jaotumine

Inimestel on plasmavalkudega seondumine suur (ligikaudu 95%); peamised siduvad komponendid on seerumi albumiin ja alfa-1-happeline glükoproteiin. Jaotusruumala on mõõdukas - tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 30 l.

### Biotransformatsioon

CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 ja CYP2J2 poolt katalüseeritav N-desmetüleerimine on riotsiguaadi peamine biotransformatsiooni tee, mille tulemusena tekib selle peamine tsirkuleeriv aktiivne metaboliit M-1 (omab 1/10 kuni 1/3 riotsiguaadi farmakoloogilisest aktiivsusest), mis metaboliseeritakse järgnevalt farmakoloogiliselt inaktiivseks N-glükuroniidiks.

CYP1A1 katalüüsib riotsiguaadi põhimetaboliidi tekkimist maksas ja kopsudes ning seda indutseerivad teadaolevalt polütsükliised aromaatsed süsivesinikud, mis sisalduvad näiteks sigaretisuitsus.

### Eritumine

Kogu riotsiguaat (lähteaine ja metaboliidid) väljutatakse nii neerude (33...45%) kui ka sapiteede/rooja kaudu (48...59%). Ligikaudu 4...19% manustatud annusest eritus muutumatul kujul neerude kaudu. Ligikaudu 9...44% manustatud annusest leiti roojast muutumatu riotsiguaadina. *In vitro* andmete kohaselt on riotsiguaat ja selle põhimetaboliit transportvalkude P-gp (P-glükoproteiin) ja BCRP (rinnavähi resistentne valk) substraadid. Süsteemse kliirensi 3...6 l/h alusel võib riotsiguaati lugeda madala kliirensiga ravimiks. Eritumise poolväärtusaeg on tervetel uuritavatel ligikaudu 7 tundi ja patsientidel ligikaudu 12 tundi.

### Lineaarsus

Riotsiguaadi farmakokineetilised omadused on annusevahemikus 0,5...2,5 mg lineaarsed. Riotsiguaadi plasmakontsentratsiooni (AUC) indiviididevaheline varieerumine (CV) on kõikide annuste lõikes ligikaudu 60%.

### Erirühmad

#### *Sugu*

Farmakokineetiliste andmete alusel ei ole riotsiguaadi plasmatasemes soost tulenevaid olulisi erinevusi.

#### *Lapsed*

Riotsiguaadi farmakokineetika uurimiseks lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad) ilmnesid võrreldes nooremate patsientidega kõrgemad plasmakontsentratsioonid – AUC keskmised väärtused olid eakatel ligikaudu 40% suuremad, peamiselt vähenenud kogukliirensi ja neerukliirensi tõttu.

#### *Etniliste gruppide vahelised erinevused*

Farmakokineetilised andmed ei osuta olulistele erinevustele etniliste gruppide vahel.

#### *Erinevad kehakaalu kategooriad*

Farmakokineetilised andmed ei osuta ühelegi olulisele erinevusele riotsiguaadi plasmakontsentratsioonides, mis tuleneksid patsiendi kehakaalust.

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Child Pugh A) tsirroosiga patsientidel (mittesuitsetajad) oli riotsiguaadi keskmine AUC 35% võrra suurem, kui tervetel kontrollisikutel, mis mahub normaalse indiviididevahelise varieeruvuse piiridesse. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Child Pugh B) tsirroosiga patsientidel (mittesuitsetajad) oli riotsiguaadi keskmine AUC 51% võrra suurem kui tervetel kontrollisikutel. Andmed raske maksafunktsiooni kahjustusega (klassifitseeritud kui Child Pugh C) patsientide kohta puuduvad.

Patsiente, kelle ALAT oli > 3x ULN ja bilirubiin > 2x ULN, ei uuritud (vt lõik 4.4).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Üldiselt olid riotsiguaadi keskmised annusele ja kaalule normaliseeritud plasmakontsentratsiooni väärtused neerukahjustusega uuritavatel kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooni korral. Põhimetaboliidi vastavad väärtused olid neerukahjustusega uuritavatel suuremad kui tervetel uuritavatel. Kerge (kreatiini kliirens 80...50 ml/min), mõõduka (kreatiini kliirens

< 50...30 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) neerukahjustusega mittesuitsetavatel inimestel suurenes riotsiguaadi plasmakontsentratsioon (AUC) vastavalt 53%, 139% või 54% võrra. Andmeid on piiratud hulgal patsientide kohta, kelle kreatiniini kliirens on < 30 ml/min. Dialüüsi saavate patsientide kohta andmed puuduvad. Eeldatakse, et riotsiguaat ei ole dialüüsitav, kuna ta seondub ulatuslikult plasmavalkudega.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse annuse toksilisuse, fototoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud toimed olid peamiselt põhjustatud riotsiguaadi ülemäärasest farmakodünaamilisest aktiivsusest (hemodünaamilised ja silelihaseid lõõgastavad toimed).

Kasvatatel, noortel ja noorukieas rottidel täheldati toimeid luude moodustumisele. Noortel rottidel olid muutusteks trabekulaarluu tihenemine ja hüperostoos ning metafüseaalse ja diafüseaalse luu ümberkujunemine. Noorukieas rottidel täheldati luumassi üldist suurenemist. Täiskasvanud rottidel selliseid toimeid ei täheldatud.

Rottide fertiilsuse uuringus ilmnis süsteemse plasmakontsentratsiooni juures, mis vastas ligikaudu 7-kordsele inimeste kliinilisele annusele, munandite kaalu vähenemine. Samas ei ilmnunud toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele. Täheldati platsentabarjääri läbimist mõõdukal määral. Rottide ja küülikute arengutoksilisuse uuringud on näidanud riotsiguaadi reproduktsioonitoksilisust. Rottidel ilmnis südame väärarengute suurem esinemissagedus ja ka tiinusemäära vähenemine varajase ravimiga kokkupuute tõttu (emaslooma süsteemne plasmakontsentratsioon vastas ligikaudu 7-kordsele inimese kliinilisele annusele - 2,5 mg kolm korda ööpäevas). Küülikutel ilmnis tiinuse katkemine ja lootetoksilisus alates süsteemsest plasmakontsentratsioonist, mis vastab ligikaudu 3-kordsele inimese kliinilisele annusele (2,5 mg kolm korda ööpäevas).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti sisu:

mikrokristalliline tselluloos  
krospovidoon (tüüp B)  
hüpromelloos 5 cP  
magneesiumstearaat  
laktoosmonohüdraat  
naatriumlaaurüülsulfaat

#### Polümeerikate:

hüdroksüpropüülselluloos  
hüpromelloos 3 cP  
propüleenglükool (E 1520)  
titaandioksiid (E 171)  
kollane raudoksiid (E 172) (ainult 1 mg; 1,5 mg; 2 mg ja 2,5 mg tablettides).  
punane raudoksiid (E 172) (ainult 2 mg ja 2,5 mg tablettides).

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

PP/alumiiniumfooliumist blister.

Pakendi suurused: 42, 84, 90 või 294 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

### Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

### Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. märts 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. jaanuar 2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

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

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

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

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

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

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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



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

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Riociguatum

#### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg või 2,5 mg riotsiguaati.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

42 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 õhukese polümeerikattega tabletti  
294 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

Bayer (logo)

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

Adempas 0,5 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/001  
Adempas 0,5 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/002  
Adempas 0,5 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/003  
Adempas 0,5 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/016  
Adempas 1 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/004  
Adempas 1 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/005  
Adempas 1 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/006  
Adempas 1 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/017  
Adempas 1,5 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/007  
Adempas 1,5 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/008  
Adempas 1,5 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/009  
Adempas 1,5 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/018  
Adempas 2 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/010  
Adempas 2 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/011  
Adempas 2 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/012  
Adempas 2 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/019  
Adempas 2,5 mg – 42 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/013  
Adempas 2,5 mg – 84 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/014  
Adempas 2,5 mg – 90 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/015  
Adempas 2,5 mg – 294 õhukese polümeerikattega tabletti – EU/1/13/907/020

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg või 2,5 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**  
**BLISTER – 42, 84, 90, 294 ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Adempas 0,5 mg tabletid  
Adempas 1 mg tabletid  
Adempas 1,5 mg tabletid  
Adempas 2 mg tabletid  
Adempas 2,5 mg tabletid  
Riociguatum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Bayer (logo)

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

riotsiguaat (*riociguatum*)

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

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

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Adempas ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Adempas'e võtmist
3. Kuidas Adempas't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Adempas't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

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

Adempas sisaldab toimeainena riotsiguaati. Riotsiguaat on guanülaattsüklaasi stimulaator, mis laiendab kopsuartereid (veresooneid, mis ühendavad südant kopsudega), muutes südamele lihtsamaks vere pumpamise läbi kopsude. Adempas't saab kasutada ravimaks täiskasvanutel teatud pulmonaalse hüpertensiooni vorme – see on seisund, mille korral kopsuveresooneid on ahenenud ning südamel on raskem pumbata neist verd läbi. Selle tulemusel kõrgeneb kopsuveresoontes vererõhk. Kuna süda peab töötama tavapärasest tugevamini, siis tekib pulmonaalse hüpertensiooniga inimestel väsimus, pearinglus ja hingeldamine. Adempas'e toime need ahenenud arterid laienevad ja teie koormustaluvus paraneb.

Adempas't kasutatakse patsientidel, kellel on üks alljärgnevalt kirjeldatud pulmonaalse hüpertensiooni kahest vormist.

- **Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon** (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH*)  
CTEPH-i korral on kopsuveresooneid verehüüvete tõttu sulgunud või kitsenenud. Adempas't saab kasutada CTEPH-iga patsientidel, keda ei saa opereerida või operatsioonijärgselt patsientidel, kelle vererõhk kopsudes on endiselt kõrge või muutub uuesti kõrgeks.
- **Teatud tüüpi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)**  
PAH-i korral on kopsuveresoonte seinad paksenenud ja veresooneid ahenenud. Adempas't määratakse vaid teatud PAH-i vormide, st idiopaatilise PAH-i (PAH-i põhjus ei ole teada), päriliku PAH-i või sidekoe haigusest tingitud PAH-i korral. Teie arst kontrollib seda. Adempas't võib võtta eraldi või koos teiste PAH-i raviks kasutatavate ravimitega.



## 2. Mida on vaja teada enne Adempas'e võtmist

### Adempas't ei tohi võtta

- kui võtate teatud ravimeid, mida nimetatakse **PDE-5 inhibiitoriteks** (nt sildenafiliil, tadalafiil, vardenafiil). Neid ravimeid kasutatakse kopsuarterite kõrge vererõhu (PAH) raviks või erektilise düsfunktsiooni korral;
- kui teil on **raskekujulised maksaprobleemid** (raske maksafunktsiooni kahjustus, Child Pugh C);
- kui olete riotsiguaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui olete **rased**;
- kui võtate mis tahes ravimvormis **nitraate** või **lämmastikoksiidi doonoreid** (nt amüülinitrit), mida kasutatakse sageli kõrge vererõhu, rindkerevalu või südamehaiguse raviks. Nende hulka kuuluvad ka lõõgastusravimid ehk nn *poppers*;
- kui te võtate teisi **lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatoreid**. Kui te ei ole kindel, siis küsige oma arstilt, kas te võtate lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorit;
- kui teil on enne ravi alustamist **madal vererõhk** (süstoolne vererõhk alla 95 mmHg);
- kui teil on kopsuvereringe süsteemis suurenenud rõhk, mida seostatakse kopsude teadmata põhjusel armistumisega (idiopaatiline pulmonaalne pneumoonia).

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, siis **pidage nõu oma arstiga** ja ärge Adempas't kasutage.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Adempas'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on hiljuti olnud raske **kopsuverejooks** või kui te olete saanud ravi **verikõha** peatamiseks (bronhiaalarteri embolisatsioon);
- te võtate **verd vedeldavaid ravimeid** (antikoagulandid), sest need ravimid võivad põhjustada kopsuverejooksu. Arst jälgib teid sel juhul regulaarselt;
- te tunnete Adempas'ega ravi ajal **õhupuudust**. Seda võib põhjustada vedeliku kogunemine kopsu. Kui teil tekib õhupuudus, siis rääkige sellest oma arstile;
- teil esineb mis tahes **madalale vererõhule** (hüpotensioon) viitav sümptom nagu pearinglus, uimasus või minestamine; või juhul kui te võtate vererõhku alandavaid või uriinieritust suurendavaid ravimeid või kui teil on probleeme südame või vereringega. Arst võib pidada vajalikuks teie vererõhku jälgida. Kui olete üle 65-aastane, on teil suurem risk madala vererõhu tekkeks;
- te võtate **seeninfektsiooni vastaseid ravimeid** (nt ketokonasool, posakonasool, itrakonasool) või **HIV ravimeid** (nt abakaviir, atasanaviir, kobitsistaat, darunaviir, dolutegraviir, efavirens, elvitegraviir, emtritsitabiin, lamivudiin, rilpiviriin, ritonaviir ja tenofoviir). Sellisel juhul jälgib arst teie tervist ja kaalub Adempas'e algannuse vähendamist;
- teie **neerud ei tööta korralikult** (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või kui te **saate dialüüsi**, sest Adempas'e kasutamine ei ole sel juhul soovitatav;
- teil on mõõdukad **maksaprobleemid** (maksafunktsiooni kahjustus, Child Pugh B);
- te alustate **suitsetamist** või lõpetate ravi ajal suitsetamise, sest see võib mõjutada riotsiguaadi plasmasisaldust.

Teile määratakse Adempas'ega ravi ainult teatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) tüüpide korral (vt lõik 1). Puuduvad kogemused Adempas'e kasutamise kohta teiste PAH-i tüüpide korral, mistõttu ei ole Adempas'e kasutamine teiste PAH-i vormide korral soovitatav. Teie arst kontrollib, kas Adempas-ravi sobib teile.

### Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 eluaasta) tuleb Adempas'e kasutamist vältida, sest ravimi efektiivsus ja ohutus ei ole selles vanuserühmas tõestatud.

## **Muud ravimid ja Adempas**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti neid mis on loetletud järgnevalt.

- Mis tahes ravimvormis kõrge vererõhu või südamehaiguse ravimeid (nt nitraadid ja amüülnitrit või teised lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorid) ei tohi võtta koos Adempas'ega.
- Kopsuveresoonte (kopsuarterid) kõrget vererõhku alandavaid ravimeid (sildenafil ja tadalafil) ei tohi võtta koos Adempas'ega. Teisi kopsuveresoonte kõrget vererõhku (PAH) langetavaid ravimeid (nt bosentaan ja iloprost) tohib koos Adempas'ega kasutada, kuid te peate informeerima sellest oma arsti.
- Erektiilse düsfunktsiooni ravimeid (nt sildenafil, tadalafil, vardenafiil) ei tohi võtta koos Adempas'ega.
- Kui võtate seeninfektsiooni ravimeid (nt ketokonasool, posakonasool, itrakonasool) või HIV ravimeid (nt abakaviir, atasanaviir, kobitsistaat, darunaviir, dolutegraviir, efavirens, elvitegraviir, emtritsitabiin, rilpiviriin või ritonaviir), võidakse teie puhul kaaluda teisi ravivõimalusi. Kui võtate juba mõnda neist ravimitest ja alustate ravi Adempas'ega, jälgib arst teie tervist ning kaalub Adempas'e algannuse vähendamist.
- Epilepsiaravimid (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal).
- Depressiooni raviks kasutatav ravimtaim harilik naistepuna.
- Siirdatud elundite äratõukereaktsiooni ennetav ravim (tsüklosporiin).
- Liiges- ja lihaskasvatuse ravimid (niflumehape).
- Kasvajavastased ravimid (nt erlotiniib, gefitiniib).
- Maohaiguse või kõrvetiste vastased ravimid (antatsiidid, nt alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiid). Antatsiide tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või üks tund pärast Adempas'e manustamist.
- Iivelduse, oksendamise puhul kasutatavad ravimid (nt granisetron).

## **Suitsetamine**

Kui te suitsetate, on soovitatav see lõpetada, sest suitsetamine võib vähendada Adempas'e efektiivsust. Rääkige oma arstile, kui te suitsetate või lõpetate suitsetamise ravi ajal.

## **Rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Ärge võtke Adempas't raseduse ajal. Rasestumisvõimaluse korral kasutage Adempas'e võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Soovitatav on iga kuu teha rasedustesti. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### *Imetamine*

Kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga, kuna ravimi võtmine võib teie last kahjustada. Ravimi kasutamise ajal ei tohi te last rinnaga toita. Teie arst otsustab, kas te peate lõpetama rinnaga toitmise või lõpetama ravi Adempas'ega.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Adempas'el on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Ravim võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt pearinglust. Enne auto juhtimist või masinate kasutamist peate olema teadlik selle ravimi kõrvaltoimetest (vt lõik 4).

## **Adempas sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.

## **Adempas sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### 3. Kuidas Adempas't võtta

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

Ravi tohib alustada ja patsienti peab jälgima CTEPH-i või PAH-i ravi kogemusega arst. Ravi esimestel nädalatel peab arst korrapärase ajavahemike järel mõõtma teie vererõhku. Kuna Adempas on saadaval erinevates tugevustes, siis ravi alguses tehtava regulaarse vererõhu kontrolli abil määrab arst kindlaks just teile sobiva annuse.

#### Purustatud tabletid

Kui teil on raske tabletti tervelt alla neelata, pidage nõu oma arstiga Adempas'e muude manustamisviiside osas. Tableti võib vahetult enne võtmist purustada ja segada vee või pehme toiduga, nt õunapüreega.

#### **Annus**

Soovitav algannus on 1 mg tablett võetuna kolm korda ööpäevas, kahe nädala vältel.

Tablette tuleb võtta kolm korda ööpäevas, ligikaudu 6...8-tunniste vahedega. Tablette võib üldiselt võtta koos toiduga või eraldi.

Kui teil on aga kalduvus madala vererõhu (hüpotensioon) tekkeks, soovitatakse võtta Adempas't alati ühtemoodi (kas koos toiduga või eraldi), kuna see võib mõjutada teil avalduvat Adempas'e toimet.

Teie arst suurendab annust iga kahe nädala järel kuni maksimaalse annuseni 2,5 mg kolm korda ööpäevas (maksimaalne ööpäevane annus 7,5 mg), v.a juhul, kui teil esineb kõrvaltoimeid või teie vererõhk läheb väga madalaks. Sellisel juhul määrab arst suurima teile sobiva Adempas'e annuse. Mõnedel patsientidel piisab ka väiksemast annusest (manustatuna kolm korda ööpäevas); arst valib teile optimaalse annuse.

#### *Neeru- või maksaprobleemidega patsiendid*

Te peate teavitama oma arsti, kui teil on neeru- või maksaprobleemid. Vajalikuks võib osutada annuse kohandamine. Tõsiste maksaprobleemide (Child Pugh C) korral ei tohi Adempas't kasutada.

#### *Üle 65-aastased patsiendid*

Kui te olete 65-aastane või vanem, siis on arst Adempas'e annuse määramisel eriti ettevaatlik, kuna esineb risk madala vererõhu tekkeks.

#### *Teave suitsetajatele*

Te peate ütleva oma arstile, kui te alustate suitsetamist või lõpetate ravi ajal suitsetamise, sest vajalikuks võib osutada annuse kohandamine.

#### **Kui te võtate Adempas't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud ja teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime (vt lõik 4), pöörduge oma arsti poole. Kui teie vererõhk langeb (võib tekkida pearinglus), siis võite vajada kohest arstiabi.

#### **Kui te unustate Adempas't võtta**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustate annuse võtta, siis võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

#### **Kui te lõpetate Adempas'e võtmise**

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist oma arstiga eelnevalt nõu pidamata, sest ravim hoiab ära haiguse süvenemise. Kui ravi tuleb peatada kolmeks või enamaks päevaks, siis enne ravimiga taasalustamist pidage nõu oma arstiga.

#### **Kui te lähete üle sildenafili- või tadalafilravilt Adempas'ele või vastupidi**

- Sildenafilravi lõpetamisel peate enne Adempas'e võtmist ootama vähemalt 24 tundi.

- Tadalafiilravi lõpetamisel peate enne Adempas' e võtmist ootama vähemalt 48 tundi.
- Kui te lõpetate ravi Adempas' ega, et minna üle PDE-5 inhibiitorile (nt sildenafili või tadalafiili), siis peate enne PDE-5 inhibiitori võtmist ootama, kuni Adempas' e viimase annuse manustamisest on möödunud vähemalt 24 tundi.

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

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on:

- **verikõha** (hemoptüüs) (sage kõrvaltoime, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st);
- **äge kopsuverejooks** (pulmonaalne hemorraagia), mis võib põhjustada verikõha; täheldatud on ka surmaga lõppenud juhtumeid (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, võib esineda kuni ühel inimesel 100-st).

Nende kõrvaltoimete tekkimisel **pöörduge viivitamatult oma arsti poole**, sest te võite vajada kohest ravi.

#### Võimalike kõrvaltoimete loetelu

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st):

- peavalu;
- pearinglus;
- seedehäired (düspepsia);
- jäsemete turse (perifeerne ödeem);
- kõhulahtisus;
- halb enesetunne (iiveldus ja oksendamine).

**Sage** (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- maopõletik (gastriit);
- seedetrakti põletik (gastroenteriit);
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis avaldub nahakahvatuse, nõrkuse või hingeldusena;
- ebaregulaarne, tugev või kiire südamerütm (palpitatsioon);
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- ninaverejooks (epistaksis);
- raskendatud nina kaudu hingamine (ninakinnisus);
- mao-, soolte- või kõhuvalu (seedetrakti- ja kõhuvalu);
- kõrvetised (gastroösofageaalne refluks);
- neelamisraskus (düsfaagia);
- kõhukinnisus;
- kõhupuhitus.

#### Kõrvaltoimetest teatamine

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

#### 5. Kuidas Adempas't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Adempas sisaldab

- **Toimeaine** on riotsiguaat.

*Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,5 mg riotsiguaati.

*Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg riotsiguaati.

*Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,5 mg riotsiguaati.

*Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg riotsiguaati.

*Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg riotsiguaati.

- **Teised koostisosad on:**

*Tableti sisu:* mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (tüüp B), hüpromelloos 5 cP, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat ja naatriumlaurüülsulfaat (lisateavet laktoosi kohta vt lõigu 2 lõpust).

*Polümeerikate:* hüdroksüpropüültselluloos, hüpromelloos 3 cP, propüleenglükool (E 1520) ja titaandioksiid (E 171).

Adempas 1 mg ja 1,5 mg tablettides on ka kollast raudoksiidi (E 172).

Adempas 2 mg ja 2,5 mg tablettides on ka kollast raudoksiidi (E 172) ja punast raudoksiidi (E 172).

### Kuidas Adempas välja näeb ja pakendi sisu

Adempas'e tabletid on õhukese polümeerikattega tabletid.

*Adempas 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

- *0,5 mg tabletid:* valged ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 0,5 ja täht R.

*Adempas 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

- *1 mg tabletid:* helekollased ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 1 ja täht R.

*Adempas 1,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

- *1,5 mg tabletid:* kollakas-oranžid ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 1,5 ja täht R.

*Adempas 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

- *2 mg tabletid:* heleoranžid ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 2 ja täht R.

*Adempas 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

- *2,5 mg tabletid:* punakas-oranžid ümmargused kaksikkumerad 6 mm tabletid, mille ühel küljel on sõnast BAYER moodustatud ristiga sümbol ja teisel küljel number 2,5 ja täht R.

Tabletid on saadaval järgmistes pakendites:

- 42 tabletti: kaks läbipaistvat nädalapäevadega märgistatud blistrit, igaühes 21 tabletti;
- 84 tabletti: neli läbipaistvat nädalapäevadega märgistatud blistrit, igaühes 21 tabletti;
- 90 tabletti: viis läbipaistvat blistrit, igaühes 18 tabletti;
- 294 tabletti: neliteist läbipaistvat nädalapäevadega märgistatud blistrit, igaühes 21 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **Müügiloa hoidja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

#### **Tootja**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksamaa

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

#### **België / Belgique / Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg / Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 29 00  
msdromania@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: + 46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

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