

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Adempas 0,5 mg filmtabletta  
Adempas 1 mg filmtabletta  
Adempas 1,5 mg filmtabletta  
Adempas 2 mg filmtabletta  
Adempas 2,5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Adempas 0,5 mg filmtabletta

Adempas 0,5 mg: 0,5 mg riociguat filmtablettánként.

### Adempas 1 mg filmtabletta

Adempas 1 mg: 1 mg riociguat filmtablettánként.

### Adempas 1,5 mg filmtabletta

Adempas 1,5 mg: 1,5 mg riociguat filmtablettánként.

### Adempas 2 mg filmtabletta

Adempas 2 mg: 2 mg riociguat filmtablettánként.

### Adempas 2,5 mg filmtabletta

Adempas 2,5 mg: 2,5 mg riociguat filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag:

#### *Adempas 0,5 mg filmtabletta*

Adempas 0,5 mg: 37,8 mg laktóz (monohidrátként) filmtablettánként.

#### *Adempas 1 mg filmtabletta*

Adempas 1 mg: 37,2 mg laktóz (monohidrátként) filmtablettánként.

#### *Adempas 1,5 mg filmtabletta*

Adempas 1,5 mg: 36,8 mg laktóz (monohidrátként) filmtablettánként.

#### *Adempas 2 mg filmtabletta*

Adempas 2 mg: 36,3 mg laktóz (monohidrátként) filmtablettánként.

#### *Adempas 2,5 mg filmtabletta*

Adempas 2,5 mg: 35,8 mg laktóz (monohidrátként) filmtablettánként.

Lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

- *Adempas 0,5 mg*: fehér, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 0,5 és "R" jelzésekkel.
- *Adempas 1 mg*: halványsárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1 és "R" jelzésekkel.

- *Adempas 1,5 mg*: sárgás narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1,5 és “R” jelzésekkel.
- *Adempas 2 mg*: halványnarancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2 és “R” jelzésekkel.
- *Adempas 2,5 mg*: vöröses narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2,5 és “R” jelzésekkel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertensio (CTEPH)

Az Adempas a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartozó felnőtt betegek kezelésére javallt

- inoperábilis CTEPH-ban,
  - műtéti kezelés után persistens vagy recurrens CTEPH-ban,
- a fizikai terhelhetőség javítására (lásd 5.1 pont).

#### Pulmonalis arteriás hypertonia (PAH)

Az Adempas - monoterápiában vagy endotelin receptor antagonistákkal együttesen adva - a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartozó felnőtt betegek kezelésére javallt pulmonalis arteriás hypertóniában (PAH) a fizikai terhelhetőség javítására.

A hatásosságot olyan PAH betegcsoportban igazolták, amelyben etiológia szerint idiopathias és örökletes PAH-ban, valamint kötőszöveti betegséghez társuló PAH-ban szenvedő betegek vettek részt (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a CTEPH vagy a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

#### Adagolás

##### *Adagbeállítás*

Az ajánlott kezdőadag napi háromszor 1 mg, 2 héten keresztül. A tablettát napi háromszor, körülbelül 6-8 órás időközökkel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Az adagot 2 hetente, napi háromszor 0,5 mg-mal kell növelni, a maximális, napi háromszor 2,5 mg-os adagig, ha a szisztolés vérnyomás  $\geq 95$  Hgmm, és a betegnél nem észlelhetők alacsony vérnyomásra utaló tünetek. Egyes, PAH-ban szenvedő betegeknél, napi háromszor 1,5 mg-os adag mellett megfelelő javulás érhető el a 6 perces sétatesztben (6-minute walk distance, 6MWD) (lásd 5.1 pont). Ha a szisztolés vérnyomás 95 Hgmm alá csökken, akkor az adag csak akkor tartható fenn, ha a betegnél nem észlelhetők alacsony vérnyomásra utaló jelek és tünetek. Ha az adag növelése során a szisztolés vérnyomás bármikor 95 Hgmm alá csökken, és a betegnél megjelennek az alacsony vérnyomás jelei vagy tünetei, akkor az aktuális adagot csökkenteni kell napi háromszor 0,5 mg-mal.

##### *Fenntartó adag*

Az egyénileg megállapított adagot kell fenntartani, hacsak nem jelentkeznek alacsony vérnyomásra utaló jelek és tünetek. A maximális napi adag 7,5 mg, pl. napi háromszor 2,5 mg. Ha egy adag kimarad, akkor a kezelést a terv szerinti, soron következő adaggal kell folytatni.

Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, akkor minden esetben megfontolandó az adag csökkentése.

### *Étel*

A tablettát általában étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni. Elővigyázatosságból, alacsony vérnyomásra hajlamos betegeknél nem javasolt az Adempas éhomi vagy étkezés utáni bevételi módját változtatni, mert a riociguat csúcs plazmakoncentrációja az étkezés utánihoz képest megemelkedik éhomi állapotban (lásd 5.2 pont).

### *A kezelés megszakítása*

Ha a kezelést 3 napra vagy annál hosszabb időre fel kell függeszteni, akkor 2 héten keresztül, napi háromszor 1 mg-os adaggal kell újratekdeni a kezelést, és a fent leírt adagnövelés szerint kell folytatni.

### *Átállás foszfodiszteráz-5 (PDE-5) inhibitorok és riociguat között*

A szildenafilfil szedését legalább 24 órával a riociguat bevétele előtt meg kell szakítani.

A tadalafilfil szedését legalább 48 órával a riociguat bevétele előtt meg kell szakítani.

A riociguat szedését legalább 24 órával a PDE-5 inhibitor bevétele előtt meg kell szakítani.

Javasolt a vérnyomáscsökkenés jeleinek és tüneteinek megfigyelése bármely átállást követően (lásd 4.3, 4.5 és 5.1 pont).

### *Speciális betegcsoportok*

A kezelés kezdetekor az egyéni adagbeállítás lehetővé teszi, hogy az adagot a beteg igényeihez igazítsák.

### *Időskorúak*

Idős betegeknél (65 éves vagy idősebb) az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért az Adempas alkalmazása ellenjavallt ezeknél a betegeknél (lásd 4.3 pont). Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő betegeknél a gyógyszerkészítmény magasabb expozícióját észlelték (lásd 5.2 pont). Különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során.

### *Vesekárosodás*

Súlyos vesekárosodásban (<30 ml/perces kreatinin-clearance) szenvedő betegeknél korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok, míg dializált betegekkkel kapcsolatban nincsenek adatok. Ezért az Adempas alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél (lásd 4.4 pont).

Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance: <80 - 30 ml/perc) szenvedő betegeknél a gyógyszerkészítmény magasabb expozícióját észlelték (lásd 5.2 pont). Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során.

### *Gyermekek és serdülők*

A riociguat biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Nem klinikai adatok a növekedésben lévő csontokra nemkívánatos hatást mutattak (lásd 5.3 pont). Mindaddig, amíg nem ismert ezeknek a felismeréseknek a jelentősége, a riociguat alkalmazása kerülendő gyermekeknél és növekedésben lévő serdülőknél.

### *Dohányzók*

Az aktív dohányzóknak a dohányzás abbahagyását kell javasolni a kisebb válaszreakció kockázata miatt. A riociguat plazmakoncentrációja dohányzóknál alacsonyabb a nem dohányzókhöz képest. Dohányzóknál, illetve a kezelés ideje alatt dohányozni kezdőknél szükséges lehet az adag növelése a maximális napi adagra, azaz napi háromszor 2,5 mg-ra (lásd 4.5 és 5.2 pont). A dohányzást abbahagyó betegeknél az adag csökkentésére szükség lehet.

### Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

### *A tabletták összetört formában történő alkalmazása*

A tablettát egészben történő lenyelésére képtelen betegek számára az Adempas tablettát közvetlenül az alkalmazást megelőzően összetörhető, és vízzel vagy pépes étellel, például almapürével elkeverhető, és szájon át beadható (lásd 5.2 pont).

## **4.3 Ellenjavallatok**

- Egyidejű alkalmazás PDE-5 gátlókkal (mint például szildenafil, tadalafil, vardenafil) (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C).
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.4, 4.5 és 4.6 pont).
- Egyidejű alkalmazás bármilyen gyógyszerformájú nitráttal vagy nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel (mint például amil-nitrit), beleértve a „poppers”-nek nevezett partidrogokat is (lásd 4.5 pont).
- A kezelés megkezdésekor <95 Hgmm-es szisztolés vérnyomás.
- Idiopátiás intersticiális pneumonitisszel társuló pulmonális hipertóniában (IIP-PH) szenvedő betegek (lásd 5.1 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Pulmonalis arteriális hipertóniában a riociguattal végzett vizsgálatok főleg idiopathias vagy örökletes PAH és kötőszöveti betegséghez társuló PAH formákkal történtek. A riociguat alkalmazása egyéb, nem vizsgált PAH formáknál nem javasolt (lásd 5.1 pont).

Chronicus thromboemboliás pulmonalis hipertóniában a választandó kezelés a pulmonalis endarterectomia, mivel ez potenciálisan gyógyító megoldás lehet. A riociguat-kezelés előtt, az elfogadott klinikai gyakorlatnak megfelelően, szakértőnek kell elbírálni, hogy operálható-e az elváltozás.

### Pulmonalis venoocclusiv betegség

A pulmonalis értágítók szignifikánsan ronthatják a pulmonalis venoocclusiv betegségben (PVOD) szenvedők cardiovascularis állapotát. Ezért a riociguat alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt. Amennyiben pulmonalis oedema jelei lépnek fel, akkor meg kell fontolni a társuló PVOD lehetőségét, és a riociguat-kezelést abba kell hagyni.

## Légúti vérzés

Pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeknél megnő a légúti vérzés valószínűsége, különösen a véralvadásgátló kezelésben részesülő betegek körében. A véralvadásgátlókat szedő betegeknek a mindennapos orvosi gyakorlatnak megfelelő, körültekintő ellenőrzése javasolt.

A súlyos és halálos légúti vérzés kockázata tovább emelkedhet riociguat-kezelés során, különösen olyan rizikófaktorok fennállása esetén, mint például a közelmúltban előforduló súlyos, haemoptoe epizódok, amelyekbe az arteria bronchialis embolisatióval kezelt esetek is beletartoznak. A riociguat alkalmazása kerülendő olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében súlyos haemoptoe szerepel, vagy akiknél korábban arteria bronchialis embolisatiót végeztek. Légúti vérzés esetén a gyógyszer felíró orvosnak rendszeresen értékelni kell a kezelés folytatásának előnyét és kockázatát.

A riociguatot szedő betegek között súlyos vérzés 2,4%-ban (12/490) lépett fel, szemben a placebót kapott betegek 0/214-es arányával. Súlyos haemoptoe a riociguatot szedő betegek 1%-ánál (5/490) - ideértve egy végzetes eseményt is -, míg a placebót kapóknál 0/214 arányban fordult elő. A súlyos vérzéses események között 2 betegnél vaginalis vérzés, 2 esetén a katéter bevezetésnek a helyén fellépő haemorrhagia és 1-1 esetben subduralis haematoma, haematemesis és intraabdominalis vérzés jelentkezett.

## Alacsony vérnyomás

A riociguat értágító tulajdonsággal rendelkezik, ami vérnyomáscsökkenéshez vezethet. A riociguat felírása előtt az orvosnak alaposan meg kell fontolnia, hogy bizonyos alapbetegségek fennállása esetén a betegnek káros lehet-e az értágító hatás (pl. vérnyomáscsökkentő kezelésben részesül vagy alacsony a nyugalmi vérnyomása, hypovolaemiában, súlyos balkamrai kiáramlási akadály vagy autonóm funkciózavar esetén).

A riociguat nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a szisztolés vérnyomása 95 Hgmm alatt van (lásd 4.3 pont). A 65 évesnél idősebb betegeknél az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért a riociguat elővigyázatossággal alkalmazandó ezeknél a betegeknél.

## Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő betegeknél korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok, míg dializált betegekkel kapcsolatban nincsenek adatok, ezért a riociguat alkalmazása nem javasolt e betegek körében. Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő beteget bevontak a pivotalis vizsgálatokba. Ezeknél a betegeknél a riociguat expozíciója emelkedik (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért különös óvatossággal kell eljárni az egyedi adagbeállítás során.

## Májkárosodás

Súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegekkel nincs tapasztalat; a riociguat alkalmazása ellenjavallt ezeknél a betegeknél (lásd 4.3 pont). Farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedőknél emelkedett a riociguat-expozíció (lásd 5.2 pont). Különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során.

Nincs klinikai tapasztalat a riociguattal olyan betegeknél, akiknél a kezelés megkezdése előtt emelkedett volt a máj aminoszterázok (>a normáltartomány felső határértékének (ULN) 3-szorosa), vagy a direkt bilirubin (>2 x ULN) szintje. Ezeknél a betegeknél a riociguat alkalmazása nem javasolt.

## Terhesség/fogamzásgátlás

Az Adempas ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Ezért azon nőknek, akiknél fennáll a teherbe esés kockázata, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Minden hónapban javasolt a terhességi teszt elvégzése.

## Dohányzók

A riociguat plazmakoncentrációja dohányzóknál alacsonyabb a nem dohányzókhöz képest. A dohányzást a kezelés ideje alatt a kezdőknél, illetve az abbahagyóknál szükséges lehet az adag módosítása (lásd 4.5 és 5.2 pont).

## Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

- Több citokróm P450 (CYP) útvonalat és a P-glikoproteint (P-gp)/emlőrák rezisztencia proteint (BCRP) erősen gátló gyógyszerekkel, mint például az azol-típusú gombaellenes szerekkel (pl. ketokonazol, itraconazol) vagy HIV proteáz gátlókkal (pl. ritonavir) történő egyidejű alkalmazás nem javasolt, mivel a riociguat-expozíció kifejezetten nő (lásd 4.5 és 5.2 pont).
- A riociguat a CYP1A1 erős gátlóival, mint például a tirozin-kináz gátló erlotinibbel és a P-glikoprotein (P-gp)/emlőrák rezisztencia proteint (BCRP) erős gátlóival, mint például az immunszuppresszáns ciklosporin A-val történő egyidejű alkalmazása növelheti a riociguat-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont). Ezek a gyógyszerek elővigyázatossággal alkalmazandók. A vérnyomást ellenőrizni kell és meg kell fontolni a riociguat adagjának csökkentését.

## Az Adempas laktózt tartalmaz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## Az Adempas nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás interakciók

#### *Nitrátok*

Egy klinikai vizsgálatban a legnagyobb adag Adempas (napi háromszor alkalmazott 2,5 mg-os tablettá) potenciózta az Adempas bevétele után 4 és 8 órával sublingualisan alkalmazott nitroglicerint (0,4 mg) vérnyomáscsökkentő hatását. Ezért az Adempas egyidejű alkalmazása bármilyen gyógyszerformájú nitráttal vagy nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel (mint például amil-nitrit), beleértve a „poppers”-nek nevezett partidrogokat is (lásd 4.3 pont), ellenjavallt.

### *PDE-5 gátlók*

Állatmodellekkel végzett preklinikai vizsgálatok a riociguat szildenafilal vagy vardenafilal történő kombinációja esetén additív vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak. Egyes esetekben az adag növelésével a szisztémás vérnyomásra kifejtett additív hatást meghaladó választ észleltek.

Egy feltáró jellegű interakciós vizsgálatban 7, PAH-ban szenvedő, stabil szildenafil-kezelésben (napi háromszor 20 mg) részesülő betegnél alkalmazott egyszeri adag riociguat (0,5 mg és 1 mg, egymás után) additív hemodinamikai hatást mutatott. Az 1 mg-ot meghaladó riociguat-adagokat ebben a vizsgálatban nem tanulmányozták.

Egy olyan, 12 hetes vizsgálatot végeztek, amelyben 18, PAH-ban szenvedő, stabil szildenafil-kezelésben (napi háromszor 20 mg) részesülő és riociguatot (napi háromszor 1,0-2,5 mg) kapó betegeket hasonlítottak össze a csak szildenafil szedő betegekkal. Ennek a vizsgálatnak a hosszú távú kiterjesztése során (nem kontrollos), a szildenafil és a riociguat egyidejű alkalmazása a kezelés nagy arányban történő megszakításához vezetett, elsősorban alacsony vérnyomás miatt. A vizsgált populációban nem volt bizonyíték a kombináció kedvező klinikai hatására.

A riociguat és a PDE-5 gátlók egyidejű alkalmazása (mint például szildenafil, tadalafil, vardenafil) ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

A RESPITE egy 24 hetes, nem kontrollos vizsgálat volt, melyben 61, stabil PDE-5 inhibitorokkal kezelt PAH betegen vizsgálták a PDE-5 inhibitorokról riociguatra való átállást. Mindegyik beteg WHO funkcionális beosztás szerinti III. stádiumú volt, és 82%-uk háttérterápiaként endothelin receptor antagonist (ERA) terápiában részesült. A PDE-5 inhibitorokról riociguatra való átmenet terápia mentes medián ideje sildenafil esetében 1 nap, tadalafil esetében pedig 3 nap volt.

Összességében a vizsgálat során megfigyelt biztonságossági profil összehasonlítható volt azzal, amelyet a pivotális vizsgálatok során figyeltek meg, és az átállási időszakban semmilyen súlyos nemkívánatos eseményt nem jelentettek. 6 beteg (10%) legalább egy klinikai állapot romlását tapasztalta, beleértve kettőt, nem a vizsgálati gyógyszerhez kapcsolódó halálesetet. A kiindulási értékekhez viszonyított változások kedvező hatásokat mutattak bizonyos betegeknél, pl. a 6MWD (+31m), az agy nátriureticus peptidjének N-terminális prohormon (NT-proBNP) szintjének (-347 pg/ml), valamint a WHO FC I/II/III/IV% (2/52/46/0) kardiális indexének (+0,3 l/perc/m<sup>2</sup>) javulása.

### *Warfarin/fenprokumon*

A riociguattal és warfarinnal történő egyidejű kezelés nem változtatta meg a protrombin idő véralvadásgátló által kiváltott megnyúlását. A riociguat egyidejű alkalmazása más kumarinszármazékokkal (pl. fenprokumon) várhatóan nem változtatja meg a protrombin időt.

*In vivo* körülmények között a farmakokinetikai interakció hiányát igazolták a riociguat és a CYP2C9 szubsztrátjaként viselkedő warfarin között.

### *Acetilszalicilsav*

Emberekben a riociguat nem fokozta a vérzési idő acetilszalicilsav által kiváltott megnyúlását, illetve nem befolyásolta a thrombocyta aggregációt.

### Más anyagok hatása a riociguatra

A riociguat főleg a citokróm P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) által mediált oxidatív metabolizmuson keresztül ürül, a riociguat változatlan formában, közvetlenül az epével/székllettel, illetve glomeruláris filtráció útján, a vesében választódik ki.

A CYP3A4 és P-glikoprotein (P-gp) erős gátlószereként osztályozott ketokonazolról *in vitro* azt igazolták, hogy a riociguat metabolizmusának és kiválasztódásának tekintetében több úton is gátolja a CYP-et és a P-gp-t/emplörák rezisztencia proteint (BCRP) (lásd 5.2 pont). Napi egyszer 400 mg ketokonazol egyidejű alkalmazása a riociguat átlagos AUC-értékének 150%-os (akár 370%-os), míg az átlagos C<sub>max</sub>-értékének 46%-os emelkedéséhez vezetett. A terminális felezési idő 7,3 órától 9,2 órára nőtt, míg a teljestest-clearance 6,1 l/h-ról 2,4 l/h-ra csökkent.



Ezért a több CYP útvonalat és a P-gp-t/BCRP-t erősen gátló gyógyszerekkel, mint például azol-típusú gombaellenes szerekkel (pl. ketokonazol, itrakonazol) vagy HIV proteáz gátlókkal (pl. ritonavir) történő egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszerek, mint például az immunszuppresszív ciklosporin A, elővigyázatossággal alkalmazandók (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az UDP-glikoziltransferáz (UGT) 1A1 és 1A9 inhibitorok potenciálisan megnövelhetik a riociguat farmakológiai aktív (farmakológiai aktivitás: a riociguat hatásának 1/10-e - 1/3-a) M1 metabolitjának az expozícióját. Ezekkel a hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazás esetén kövesse a javasolt adagbeállítást (lásd 4.2 pont).

Az *in vitro* vizsgált rekombináns CYP izoformák közül a CYP1A1 katalizálta leghatékonyabban a riociguat átalakulását a fő metabolittá. A tirozin-kináz gátlók osztályát a CYP1A1 erős gátlóként azonosították, és ezek közül, *in vitro* körülmények között, az erlotinib és gefitinib mutatta a legnagyobb gátló hatást. Ezért egyes gyógyszerek közötti interakciók a CYP1A1 gátlásán keresztül, a riociguat-expozíció emelkedését eredményezhetik, különösen dohányzóknál (lásd 5.2 pont). Az erős CYP1A1 gátlók elővigyázatossággal alkalmazandók (lásd 4.4 pont).

Savas közeggel összevetve a riociguat csökkent oldhatóságot mutat semleges pH-értéken. A gyomor-bél rendszer felső szakaszán a pH-t növelő gyógyszerek egyidejű alkalmazása alacsonyabb orális biológiai hasznosuláshoz vezethet. Az alumínium-hidroxid / magnézium-hidroxid antacidok egyidejű alkalmazása 34%-kal csökkentette a riociguat átlagos AUC-értékét, míg 56%-kal az átlagos  $C_{max}$ -értékét (lásd 4.2 pont). Az antacidokat a riociguat alkalmazása előtt legalább 2 órával vagy utána legalább 1 órával kell bevenni.

Boszentán - amely beszámolóik alapján a CYP3A4 közepesen erős induktora - hatására PAH-ban szenvedő betegeknél a riociguat egyensúlyi koncentrációja 27%-al csökkent (lásd 4.1 és 5.1 pont). Boszentánnal való egyidejű alkalmazás esetén kövesse a javasolt adagbeállítást (lásd 4.2 pont).

A riociguat egyidejű alkalmazása a CYP3A4 erős induktoraival (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy orbáncfű) szintén a riociguat plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Erős CYP3A4 induktorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén kövesse a javasolt adagbeállítást (lásd 4.2 pont).

#### *Dohányzás*

Cigarettaozóknál a riociguat-expozíció 50-60%-kal csökken (lásd 5.2 pont). Ezért a dohányzás abbahagyása javasolt a betegeknél (lásd 4.2 pont).

#### A riociguat hatása más anyagokra

A riociguat és a fő metabolitja a CYP1A1 erős gátlószerei *in vitro* körülmények között. Ezért a jelentős mértékben a CYP1A1 által mediált biotranszformáció útján eltávolított gyógyszerek, mint például az erlotinib vagy a granizetron és a riociguat közötti klinikailag releváns interakció nem zárható ki.

Terápiás plazmakoncentrációk esetén, *in vitro* körülmények között a riociguat és a fő metabolitja nem gátolja és nem is indukálja a CYP főbb izoformáit (ideértve a CYP3A4-et) vagy transzportereket (pl. P-gp/BCRP).

A betegek tilos teherbe esniük az Adempas-szal való kezelés időszakában (lásd 4.3 pont). A riociguatnak (napi háromszor 2,5 mg) nem volt klinikailag jelentős hatása egészséges nők által egyidejűleg szedett levonogestrelt és etiniosztradiolt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátlók plazma szintjére. Ezen a kísérleten alapulva, és mivel a riociguat nem indukálja egyik releváns

metabolikus enzimet sem, más hormonális fogamzásgátlóval sem lehet farmakokinetikai interakcióra számítani.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Adempas-kezelés alatt.

##### Terhesség

A riociguat terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást és placentán történő átjutást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ezért az Adempas ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Havonta javasolt terhességi tesztet végezni.

##### Szoptatás

A riociguat szoptató nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a riociguat kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatott csecsemőkre kifejtett potenciálisan súlyos mellékhatások miatt az Adempas alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A gyógyszer alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

##### Termékenység

A termékenységre kifejtett hatások értékelésére embereknél nem végeztek a riociguattal kapcsolatos, specifikus vizsgálatokat. Egy patkányokkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálat során, a here tömegének csökkenését észlelték, de termékenységre kifejtett hatás nem volt (lásd 5.3 pont). Ennek a felismerésnek az emberekre vonatkozó klinikai jelentősége nem ismert.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Adempas közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülésről számoltak be, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Gépjárművezetés vagy gépek üzemeltetése előtt a betegnek tisztában kell lenni azzal, hogy ő hogyan reagál erre a gyógyszerre.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az Adempas biztonságosságát fázis III vizsgálatokban értékelték 681, CTEPH-ban vagy PAH-ban szenvedő, legalább egy adag riociguatot kapott beteg részvételével (lásd 5.1 pont).

A legtöbb mellékhatást az érrendszerben vagy a gyomor-bél rendszerben található simaizomsejtek elernyedése okozza.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás, amely az Adempas-kezelésben (legfeljebb napi háromszor 2,5 mg) részesülő betegek  $\geq 10\%$ -ánál fordul elő a fejfájás, szédülés, emésztési zavar, perifériás ödéma, hányinger, hasmenés és hányás volt.

Az Adempas-kezelésben részesülő, CTEPH-ban vagy PAH-ban szenvedő betegeknél megfigyeltek súlyos haemoptoét és tüdővérzést, köztük végzetes kimenetelű eseteket is (lásd 4.4 pont).

Az Adempas biztonságossági profilja CTEPH-ban vagy PAH-ban szenvedő betegeknél hasonlóan mutatkozott, ezért a 12 és 16 hetes, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok alapján azonosított mellékhatások az alábbi táblázatban, összevont előfordulási gyakoriság szerint kerültek feltüntetésre (lásd 1. táblázat).

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Adempas-szal kapcsolatban jelentett mellékhatások az alábbi táblázatban MedDRA szervrendszerként és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat:** Az Adempas alkalmazása mellett jelentett mellékhatások a fázis III. vizsgálatok során

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Gastroenteritis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia (beleértve a vonatkozó laboratóriumi paramétereiket)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, Fejfájás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio	
Érbetegségek és tünetek		Alacsony vérnyomás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe, Epistaxis, Orrdugulás	Tüdővérzés*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztési zavar, Hasmenés, Hányinger, Hányás,	Gastritis, Gastrooesophagealis reflux betegség, Dysphagia, Gyomor-bél rendszeri és hasi fájdalom, Székrekedés, Hasfeszülés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma		

\* végzetes tüdővérzést a nem kontrollált, hosszú távú, kiterjesztett vizsgálatokban jelentettek

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladagolás**

Véletlen túladagolásról számoltak be, amely 2-32 napig, napi 9-25 mg-os riociguat összadagokkal történt. A mellékhatások hasonlóak voltak a kisebb adagoknál megfigyeltekhez (lásd 4.8 pont).

Túladagolás esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni, szükség szerint. Jelentősen alacsony vérnyomás esetén aktív cardiovascularis támogatás válhat szükségessé. A riociguat magas plazmafehérje-kötődése alapján várhatóan nem dializálható.

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antihypertensivumok (antihypertensivumok pulmonalis arteriás hypertóniában)  
ATC kód: C02KX05

##### Hatásmechanizmus

A riociguat a cardiopulmonalis rendszerben található enzim és nitrogén-monoxid (NO) receptor, a szolubilis guanilat-cikláz (sGC) stimulátora. Amikor a NO kötődik az sGC-hez, az enzim a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) jelátvivő molekula szintézisét katalizálja. Az intracelluláris cGMP fontos szerepet játszik az értónust, proliferációt, fibrózist és gyulladást befolyásoló folyamatok szabályozásában.

A pulmonalis hypertonia endothel dysfunctióval, a NO csökkent szintézisével és a NO-sGC-cGMP útvonal elégtelen stimulálásával jár.

A riociguat kettős hatásmechanizmussal rendelkezik. A NO-sGC kötés stabilizálásával érzékenyíti az sGC-t az endogén NO-ra. A riociguat továbbá az NO-tól függetlenül, közvetlenül is stimulálja az sGC-t.

A riociguat helyreállítja az NO-sGC-cGMP útvonalat, és fokozott cGMP termelődéséhez vezet.

##### Farmakodinámiás hatások

Az NO-sGC-cGMP útvonal helyreállításával a riociguat jelentős javulást eredményez a pulmonalis vascularis hemodinamikában, és fokozza a fizikai teljesítőképességet.

Közvetlen összefüggés van a riociguat plazmakoncentrációja és az olyan hemodinamikai paraméterek között, mint például a systemás és pulmonalis vascularis resistencia, szisztolés vérnyomás és perctérfogat.

##### Klinikai hatásosság és biztonságosság

###### *Hatásosság CTEPH-ben szenvedő betegeknél*

Egy randomizált, kettős vak, nemzetközi, placebo-kontrollos, fázis III vizsgálatot (CHEST-1) végeztek 261 felnőtt beteg bevonásával, akik inoperábilis chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertóniában (CTEPH) (72%), illetve pulmonalis endarterectomia (PEA) után persistens vagy recurrens CTEPH-ben (28%) szenvedtek. Az első 8 hét során a riociguat adagját 2 hetente, a beteg szisztolés vérnyomása, illetve az alacsony vérnyomás tünetei alapján állították be az optimális egyéni adagig (tartomány: napi háromszor 0,5 - 2,5 mg), amelyet azután fenntartottak további 8 hétig. A vizsgálat elsődleges végpontja a 6 perces sétateszt során megtett távolság (6-minute walk distance, 6MWD) placebóval korrigált változása volt, a kiindulás és az utolsó vizit (16. hét) között.

Az utolsó vizit alkalmával a riociguattal kezelt betegeknél a 6MWD növekedése 46 m volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 25 m - 67 m;  $p < 0,0001$ ) a placebohoz képest. Az eredmények az értékelt fő alcsoportokban megegyeztek (ITT elemzés, lásd 2. táblázat).

**2. táblázat:** A riociguat hatása a 6MWD-re a CHEST-1 utolsó vizitje során vizsgálva

<b>Teljes betegpopuláció</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Kiindulás (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI, [p-érték]	46 25 - 67 [ $<0,0001$ ]	
<b>FC III betegpopuláció</b>	<b>Riociguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Kiindulás (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	56 29 - 83	
<b>FC II betegpopuláció</b>	<b>Riociguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Kiindulás (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	25 -10 - 61	
<b>Inoperábilis betegpopuláció</b>	<b>Riociguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Kiindulás (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	54 29 - 79	
<b>PEA utáni CTEPH-ben szenvedő betegpopuláció</b>	<b>Riociguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Kiindulás (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	27 -10 - 63	

A fizikai terhelhetőség javulásához több, klinikai szempontból releváns másodlagos végpont javulása is társult. Ezek a felismerések összhangban voltak más hemodinamikai paraméterek javulásával.

**3. táblázat:** A riociguat CHEST-1 során észlelt hatásai a PVR, NT-proBNP és WHO funkcionális osztály tekintetében, az utolsó vizit során értékelve

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Kiindulás (dyn s cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (dyn s cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebóval korrigált különbség (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-érték]	-246,4 -303,3 - -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
Kiindulás (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebóval korrigált különbség (ng/l) 95% CI, [p-érték]	-444,0 -843,0 - -45,0 [ $<0,0001$ ]	
<b>Változás a WHO funkcionális osztály tekintetében</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Javult	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Rosszabbodott	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-érték	0,0026	

PVR = pulmonalis vascularis rezisztencia

A kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események hasonló gyakorisággal fordultak elő mindkét kezelési csoportban (riociguat egyéni adagbeállítás (IDT): 1,0-2,5 mg: 2,9%; placebo: 2,3%).

#### Hosszú távú kezelés

Egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatban (CHEST-2) 237 olyan beteg vett részt, aki teljesítette a CHEST-1 vizsgálatot. A CHEST-2 során minden beteg személyre szabottan, legfeljebb napi háromszor 2,5 mg-os riociguat-adagot kapott.

A CHEST-2 során (28 hét a CHEST-1 + CHEST-2 vizsgálatban) a kiindulás és a 12. hét (utolsó megfigyelés a 12. hétig) közötti átlagos változás a 6MWD-ben 57 m volt a korábbi 1,0-2,5 mg riociguat csoportban és 43 m a korábbi placebo csoportban. A javulások 6MWD -ben 2 évig folytatódtak a CHEST-2 vizsgálatban. A kiindulástól számított átlagos változás a teljes populációban (N = 237) 57 m volt a 6. hónapnál (n = 218), 51 m volt a 9. hónapnál (n = 219), 52 m volt a 12. hónapnál (n = 209) és 48 m volt a 24. hónapnál (n = 193).

A túlélés valószínűsége az 1. évben 97%, a 2. évben 93%, míg a 3. évben 89% volt. A WHO szerinti II-es funkcionális osztályba tartozó betegek túlélési valószínűsége kiinduláskor az 1., 2. és 3. évben 97%, 94% és 90% és a WHO szerinti III-as funkcionális osztályba tartozó betegeknél 97%, 93% és 88% volt.

#### *Hatásosság PAH-ban szenvedő betegeknél*

Egy randomizált, kettős vak, nemzetközi, placebo-kontrollos, fázis III vizsgálatot (PATENT-1) végeztek 443, PAH-ban szenvedő felnőtt beteggel (a riociguat adagját egyénileg állították be

legfeljebb napi háromszor 2,5 mg-ig: n=254, placebo: n=126, riociguat felső határértékes adagbeállítás (CT) legfeljebb 1,5 mg-ig (feltáró adag kar, nem végeztek statisztikai próbát; n=63)). A betegek korábban vagy nem részesültek kezelésben (50%) vagy valamilyen ERA-val (43%), illetve prosztaciklin analóggal (inhalációs (iloproszt), orális (beraproszt) vagy subcutan (treposztinil); 7%) végzett előkezelést kaptak, és idiopathiás vagy örökletes PAH-ot (63,4%), kötőszöveti betegséghez társuló PAH-ot (25,1%), és veleszületett szívbetegséget (7,9%) diagnosztizáltak náluk. Az első 8 hét során a riociguat adagját 2 hetente, a beteg szisztolés vérnyomása, illetve az alacsony vérnyomás tünetei alapján állították be az optimális egyéni adagig (tartomány: napi háromszor 0,5 - 2,5 mg), amelyet aztán további 4 hétig tartottak fent. A vizsgálat elsődleges végpontja a 6MWD placebóval korrigált változása volt, a kiindulás és az utolsó vizit (12. hét) között.

Az utolsó vizit alkalmával a 6MWD növekedése az egyéni adagbeállítást alkalmazó (IDT) riociguat csoportban 36 m volt (95% CI: 20 m - 52 m;  $p < 0,0001$ ) a placebóhoz képest. A korábban nem kezelt betegek (n=189) 38 m-t javultak, míg az előkezelt betegek (n=191) 36 m-t (ITT elemzés, lásd 4. táblázat). További feltáró alcsoportelemzés 26 m-es (95% CI: 5 - 46 m) kezelési hatást mutatott az ERA-kal előkezelt betegeknél (n=167), míg 101 m-es (95% CI: 27 - 176 m) kezelési hatást a prosztaciklin analógokkal előkezelt betegeknél (n=27).



**4. táblázat:** A riociguat hatása a 6MWD-re, a PATENT-1 utolsó vizitje során vizsgálva

<b>Teljes betegpopuláció</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Kiindulás (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI, [p-érték]	36 20 - 52 [ $<0,0001$ ]		
<b>FC III betegek</b>	<b>Riociguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riociguat CT (n=39)</b>
Kiindulás (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	58 35 - 81		
<b>FC II betegek</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=19)</b>
Kiindulás (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	10 -11 - 31		
<b>Korábban nem kezelt betegpopuláció</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguat CT (n=32)</b>
Kiindulás (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	38 14 - 62		
<b>Előkezelt betegpopuláció</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=31)</b>
Kiindulás (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebóval korrigált különbség (m) 95% CI	36 15 - 56		

A fizikai terhelhetőség javulásához több, klinikai szempontból releváns másodlagos végpont következetes javulása is társult. Ezek a felismerések összhangban voltak más hemodinamikai paraméterek javulásával (lásd 5. táblázat).

**5. táblázat:** A riociguat PVR-re és NT-proBNP-re kifejtett hatásai, a PATENT-1 vizsgálat utolsó vizitjén vizsgálva

<b>PVR</b>	<b>Riociguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riociguat CT (n=58)</b>
Kiindulás (dyn s cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
A PVR átlagos változása a kiinduláshoz képest (dyn s cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebóval korrigált különbség (dyn s cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-érték]	-225,7 -281,4 - -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riociguat CT (n=54)</b>
Kiindulás (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebóval korrigált különbség (ng/l) 95% CI, [p-érték]	-431,8 -781,5 - -82,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>Változás a WHO funkcionális osztály tekintetében</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Javult	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Roszzabodott	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-érték	0,0033		

A riociguattal kezelt betegeknél szignifikánsan később lépett fel klinikai rosszabbodás a placebóval kezelt betegekhez képest (p=0,0046, rétegzett log-rank próba) (lásd 6. táblázat).

**6. táblázat:** A riociguat hatásai a klinikai rosszabbodásra utaló eseményekre a PATENT-1 során

<b>Klinikai rosszabbodásra utaló események</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Bármilyen klinikai rosszabbodást mutató betegek	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Halálozás	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Kórházi felvétel PH miatt	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
A 6MWD csökkenése PH miatt	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
A funkcionális osztály tartós rosszabbodása PH miatti	0	1 (0,8%)	0
Új PH kezelés kezdése	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

A riociguattal kezelt betegeknél szignifikánsan javult a Borg CR 10 dyspnoe pontérték (átlagos változás a kiinduláshoz képest (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); p=0,0022).

A kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események ritkábban fordultak elő a riociguat mindkét kezelési csoportjában, mint a placebo csoportban (riociguat IDT 1,0-2,5 mg: 3,1%; riociguat CT: 1,6%; placebo: 7,1%).

### Hosszú távú kezelés

Egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatban (PATENT-2) 396 olyan beteg vett részt, aki a záródátumkor teljesítette a PATENT-1 vizsgálatot. A PATENT-2 során minden beteg személyre szabottan, legfeljebb napi háromszor 2,5 mg-os riociguat-adagot kapott. A PATENT-2 során (24 hét a PATENT-1 vizsgálatban + PATENT-2) a kiindulás és a 12. hét (utolsó megfigyelés a 12. hétig) közötti átlagos változás a 6MWD-ben 52 m volt a korábbi 1,0-2,5 mg riociguat csoportban, 45 m a korábbi placebo csoportban és 52 m a korábbi 1,0-1,5 mg riociguat csoportban. A javulások 6MWD-ben 2 évig folytatódtak a PATENT-2 vizsgálatban. A kiindulástól számított átlagos változás a teljes populációban (N = 396) 53 m volt a 6. hónapnál (n = 366), 52 m volt a 9. hónapnál (n = 354), 50 m volt a 12. hónapnál (n = 351) és 46 m volt a 24. hónapnál (n = 316).

A túlélés valószínűsége az 1. évben 97%, a 2. évben 93%, míg a 3. évben 88% volt. A WHO szerinti II-es funkcionális osztályba tartozó betegek túlélési valószínűsége kiinduláskor az 1., 2. és 3. évben 98%, 96% és 93% és a WHO szerinti III-as funkcionális osztályba tartozó betegeknél 96%, 91% és 84% volt.

### *Idiopátiás intersticiális pneumonitisszel társuló pulmonális hipertóniában (IIP-PH) szenvedő betegek*

Egy, a riociguattal folyó, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált II. fázisú vizsgálatot (RISE-IIP) a tervezettnél korábban kellett leállítani a riociguatot szedő betegeknél a mortalitás és a súlyos nemkívánatos események kockázatának emelkedése és a hatékonyság hiánya miatt. A vizsgálatban a riociguat hatásosságát és biztonságosságát értékelték idiopátiás intersticiális pneumoniákkal társuló pulmonális hipertóniában (IIP-PH) szenvedő betegek körében. A fő fázisban több riociguatot szedő beteg halt meg (11% a 4%-hoz képest) és volt súlyos nemkívánatos eseménye (37% a 23%-hoz képest). A hosszú távú kiterjesztés során, több beteg halt meg, akik a placebo-csoportról a riociguatra váltottak (21%), mint azok, akik folytatták a riociguat csoportban (3%).

Ezért a riociguat ellenjavallt idiopátiás intersticiális pneumonitisszel társuló pulmonális hipertóniában szenvedő betegek esetében (lásd. 4.3 pont).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az Adempas vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a pulmonalis hipertónia kezelése vonatkozásában.

Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A riociguat abszolút biológiai hasznosulása magas (94%). A riociguat gyorsan felszívódik, és a maximális koncentráció ( $C_{max}$ ) a tablettá bevétele után 1-1,5 órával alakul ki. Az étkezés közben történő bevétel kismértékben csökkentette a riociguat AUC-értékét, a  $C_{max}$  35%-kal csökkent.

Az orálisan alkalmazott Adempas bio hasznosulása (AUC és  $C_{max}$ ) hasonló az összetört, majd almapürében vagy vízben szuszpendált tablettá, illetve az egészben lenyelt tablettá esetében (lásd 4.2 pont).

## Eloszlás

A plazmaprotein-kötődés embereknél magas, körülbelül 95%-os, amiért a szérum albumin és az alfa-1 savas glikoprotein fő kötőfehérjék tehetők felelőssé. Az eloszlási térfogat közepes, az egyensúlyi eloszlási térfogat hozzávetőlegesen 30 l.

## Biotranszformáció

A CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 és CYP2J2 által katalizált N-demetiláció a riociguat fő biotranszformációs útvonala, amelynek eredményeképpen létrejön az M-1, fő, keringő, aktív metabolit (farmakológiai aktivitás: a riociguat hatásának 1/10-e - 1/3-a), ami tovább metabolizálódik a farmakológiailag inaktív N-glükuroniddá.

A CYP1A1 katalizálja a riociguat fő metabolitjának képződését a májban és a tüdőben, és ismeretes, hogy ez az enzim például a cigarettafüstben is megtalálható policiklusos aromás szénhidrogénnel indukálható.

## Elimináció

Az összes riociguat (az eredeti vegyület és a metabolitok) a vesében (33-45%) és az epével/székllettel (48-59%) is kiválasztódik. Az alkalmazott adag hozzávetőlegesen 4-19%-a változatlan riociguatként, a vesén keresztül ürült ki. Az alkalmazott adag körülbelül 9-44%-át változatlan riociguatként a széklletben találták meg.

*In vitro* adatok alapján a riociguat és a fő metabolitja a P-gp (P-glikoprotein) és a BCRP (emlőrák rezisztencia protein) transzportfehérjék szubsztrátjai. Mivel a szisztémás clearance-e nagyjából 3-6 l/h, a riociguat alacsony clearance-ű gyógyszerként osztályozható. Az eliminációs felezési idő egészséges alanyonál nagyjából 7 óra, míg betegeknél hozzávetőlegesen 12 óra.

## Linearitás/nem-linearitás

A riociguat farmakokinetikája 0,5-2,5 mg között lineáris. A riociguat-expozíció (AUC) személyek közötti variabilitása (CV) az összes adag vonatkozásában hozzávetőlegesen 60%.

## Speciális betegcsoportok

### *Nem*

A farmakokinetikai adatok nem tártak fel releváns különbséget a riociguat-expozíció tekintetében az egyes nemek között.

### *Gyermekek és serdülők*

A riociguat pediátriai betegeknél tapasztalható farmakokinetikájának tanulmányozására nem végeztek vizsgálatokat.

### *Időskorúak*

Idős betegeknél (65 éves vagy idősebb) magasabb plazmakoncentrációt észleltek, mint fiatalabb betegeknél, és az átlagos AUC-értékek hozzávetőlegesen 40%-kal voltak magasabbak az idősebeknél, főleg a (látszólagos) csökkent össz- és vese-clearance miatt.

### *Etnikumok közötti különbségek*

A farmakokinetikai adatok nem tártak fel etnikumok közötti releváns különbséget.

### *Különböző testtömeg-kategóriák*

A farmakokinetikai adatok nem tártak fel testtömeg miatti releváns különbséget a riociguat-expozíció tekintetében.

### *Májkárosodás*

Enyhe fokú májkárosodásban (Child-Pugh A-ként osztályozott) szenvedő, cirrhotikus betegeknél (nem dohányzók) a riociguat átlagos AUC-értéke 35%-kal nőtt az egészséges kontrollokhöz képest, ami a személyek közötti variabilitás normál tartományába esik. Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B-ként osztályozott) szenvedő, cirrhotikus betegeknél (nem dohányzók) a riociguat átlagos AUC-értéke 51%-kal nőtt az egészséges kontrollokhöz képest. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban (Child-Pugh C-ként osztályozott) nem áll rendelkezésre adat.

Az ALT>3 x ULN és bilirubin>2 x ULN értékkel rendelkező betegeket nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

### *Vesekárosodás*

Összességében, az adagra és testtömegre normalizált átlagos riociguat-expozíciós értékek magasabbak voltak a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a normális vesefunkcióval rendelkezőkhöz képest.

Ugyanígy, a fő metabolitra vonatkozó értékek magasabbak voltak a vesekárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges vesefunkcióval rendelkezőkhöz képest. Nem dohányzó, enyhe fokú (kreatinin-clearance: 80-50 ml/perc), közepes fokú (kreatinin-clearance <50-30 ml/perc) vagy súlyos fokú (kreatinin-clearance: <30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyéneknél a riociguat plazmakoncentrációja (AUC) 53, 139 illetve 54%-kal emelkedett.

A <30 ml/perces kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél korlátozott adatok állnak rendelkezésre, míg dializált betegekkel kapcsolatban nincsenek adatok.

A riociguat magas plazmafehérje-kötődése miatt várhatóan nem dializálható.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeres dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatások főleg a riociguat felfokozott farmakodinámiás aktivitásának (hemodinamikai és simaizom elernyesztő hatás) tulajdoníthatók.

Növekedésben lévő, fiatal és serdülő patkányoknál a csontképződésre kifejtett hatást észleltek. Fiatal patkányoknál a változás a trabecularis csont vastagodásából, hyperostosisból és a metaphysis valamint a diaphysis csont átépüléséből állt, míg serdülő patkányoknál az összcsonttömeg növekedését észlelték. Felnőtt patkányoknál ilyen hatásokat nem figyeltek meg.

Egy termékenységgel kapcsolatos vizsgálat során a patkányok mérhető heretömege csökkent, ha a humán expozíció 7-szeresének megfelelő szisztémás expozíciót alkalmaztak, ugyanakkor nem észleltek a termékenységre kifejtett hatást hím és nőstény patkányoknál. A méhlepény gáton a vegyület közepes mértékű átjutását figyelték meg. Patkányokkal és nyulakkal végzett fejlődéstudományi vizsgálatok a riociguat reprodukciós toxicitását igazolták. Patkányoknál, az anyaállatot érintő, a humán expozíció 7-szeresének (napi háromszor 2,5 mg) megfelelő, szisztémás expozíció esetében a szívvel kapcsolatos malformációk előfordulásának emelkedését, továbbá korai felszívódás miatt a vemhességi arány csökkenését észlelték. Nyulaknál a humán expozíció 3-szorosától (napi háromszor 2,5 mg) kezdve vetélést és foetalis toxicitást tapasztaltak.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz  
kroszpovidon (B típus)  
hipromellóz 5 cP  
magnézium-sztearát  
laktóz-monohidrát  
nátrium-laurilszulfát

#### Filmbevonat:

hidroxipropil-cellulóz  
hipromellóz 3 cP  
propilén-glikol (E 1520)  
titán-dioxid (E 171)  
\*sárga vas-oxid (E 172) (csak az 1 mg-os, 1,5 mg-os, 2 mg-os és 2,5 mg-os tablettában)  
\*vörös vas-oxid (E 172) (csak a 2 mg-os és 2,5 mg-os tablettában)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PP/alumínium buboréksomagolás.  
42, 84, 90 vagy 294 filmtablettás kiszerelésben.  
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Adempas 0,5 mg filmtabletta

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmtabletta

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmtabletta

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmtabletta

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmtabletta

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. március 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI  
ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Adempas 0,5 mg filmtabletta  
Adempas 1 mg filmtabletta  
Adempas 1,5 mg filmtabletta  
Adempas 2 mg filmtabletta  
Adempas 2,5 mg filmtabletta  
riociguat

#### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg vagy 2,5 mg riociguat filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

42 filmtabletta  
84 filmtabletta  
90 filmtabletta  
294 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.  
Orális alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

Bayer (logó)

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg vagy 2,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 42, 84, 90, 294 FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Adempas 0,5 mg tableta  
Adempas 1 mg tableta  
Adempas 1,5 mg tableta  
Adempas 2 mg tableta  
Adempas 2,5 mg tableta  
riociguat

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bayer (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H.  
K.  
SZE.  
CSÚT.  
P.  
SZO.  
VAS.



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Adempas 0,5 mg filmtabletta**

**Adempas 1 mg filmtabletta**

**Adempas 1,5 mg filmtabletta**

**Adempas 2 mg filmtabletta**

**Adempas 2,5 mg filmtabletta**

riociguat

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Adempas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Adempas szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Adempas-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Adempas-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Adempas és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Adempas hatóanyagként riociguatot tartalmaz. A riociguat egy guanilat-cikláz (sGC) stimulátornak nevezett gyógyszer. Hatását a tüdőben lévő verőerek (azok a vérerek, amelyek a szívet a tüdővel kötik össze) tágításával fejt ki, ezáltal a szív könnyebben pumpálja át a vért a tüdőn. Az Adempas pulmonális hipertónia egyes típusaiban alkalmazható felnőtt betegek kezelésére. A pulmonális hipertónia olyan állapot, amelyben a tüdő vérerei beszűkülnek, és ennek következtében a szívnek nehezebb a vért át pumpálni rajtuk, ami ezekben az erekben magas vérnyomáshoz vezet. Mivel a szívnek a normálisnál erősebben kell dolgoznia, pulmonális hipertóniában az emberek fáradtnak érzik magukat, szédülnek és légszomjuk alakul ki. Az Adempas a beszűkült vérerek tágításával a fizikai terhelhetőség javulásához vezet.

Az Adempas a pulmonális hipertónia alábbi két típusában használható:

- **krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH)**  
CTEPH esetében a tüdő erei vérrögök miatt elzáródnak vagy beszűkülnek. Az Adempas olyan, CTEPH-ben szenvedő betegeknél alkalmazható, akiket nem lehet megműteni, vagy olyan betegeknél, akiknél a tüdőben észlelhető magasabb vérnyomás megmarad vagy visszatér a műtét után.
- **pulmonális artériás hipertónia (PAH) egyes típusai**  
PAH-ban a tüdő vérereinek a fala megvastagodik és az erek beszűkülnek. Az Adempas a PAH csak bizonyos formáiban, pl: idiopátiás PAH-ban (ismeretlen eredetű PAH), örökletes PAH-ban és kötőszöveti betegség miatt kialakuló PAH-ban alkalmazható. Kezelőorvosa ezt ellenőrizni

fogja. Az Adempas önmagában, illetve a PAH kezelésére használt bizonyos egyéb gyógyszerekkel együtt is alkalmazható.

## 2. Tudnivalók az Adempas szedése előtt

### Ne szedje az Adempas-t:

- ha bizonyos gyógyszereket, úgynevezett **PDE-5 gátlókat** szed (mint például szildenafil, tadalafil, vardenafil). Ezeket a gyógyszereket a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás (PAH) vagy a merevedési zavar kezelésére használják.
- ha **súlyos májproblémája** van (súlyos májkárosodás, Child-Pugh C).
- ha **allergiás** a riociguatra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorol) egyéb összetevőjére.
- ha **terhes**.
- ha Ön bármilyen formában **nitrátot** vagy **nitrogén-monoxid-képző vegyületeket** szed, (például amid-nitrit); olyan gyógyszereket, amelyeket gyakran a magas vérnyomás, mellkasi fájdalom vagy szívbetegség kezelésére használnak. Ide tartoznak az ún. „poppers” partidrogok is.
- ha **alacsony a vérnyomása** (szisztolés vérnyomása kevesebb mint 95 Hgmm) az ezen gyógyszerrel végzett első kezelés megkezdése előtt.
- ha ismeretlen eredetű tüdőhegesedéssel társult nyomásnövekedést állapítottak meg tüdőkeringésében (idiopátiás pulmonális pneumonia).

Ha ezek közül bármelyik érvényes Önre, **akkor előbb beszéljen a kezelőorvosával**, és ne szedje az Adempas-t.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Adempas szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- a közelmúltban súlyos **tüdővérzést** tapasztalt, vagy ha olyan kezelésben részesült, ami a **véres köpet** megszüntetését célozta (hörgőartéria embolizációja).
- **vérhígító gyógyszereket** (véralvadásgátlókat) szed, mivel ezek tüdővérzést okozhatnak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önt.
- **légszomjat** érez ezen gyógyszerrel való kezelés során, ezt a tüdőben felgyülemelő folyadék okozhatja. Ha ez előfordul, beszéljen kezelőorvosával.
- ha az **alacsony vérnyomás** (hipotenzio) bármely tünete fennáll Önnél, mint a szédülés, bizonytalanság érzet vagy ájulás, vagy vérnyomása csökkentésére szed készítményeket, vagy olyan készítményeket szed, amelyek növelik a vizelet elválasztást, vagy szív vagy keringési problémái vannak. Kezelőorvosa dönthet arról, hogy megfigyeli az Ön vérnyomását. Ha 65 évesnél idősebb, nagyobb kockázata van alacsony vérnyomás kialakulására.
- a **veséje nem működik megfelelően** (kreatinin-clearance 30 ml/perc alatti), vagy ha **művesekezéskor részesül**, mivel ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt.
- közepes fokú **májproblémája** van (májkárosodás, Child-Pugh B).
- ezen gyógyszerrel való kezelése során **dohányozni kezd vagy abbahagyja a dohányzást**, mert ez befolyásolhatja a riociguat szintet a vérben.

Csak a pulmonális artériás hipertónia (PAH) speciális típusai esetén fog Adempas-t kapni, lásd 1. pont. Nincs tapasztalat az Adempas alkalmazásával kapcsolatban a PAH egyéb típusaiban, ezért nem javasolt az Adempas alkalmazása a PAH egyéb típusaiban. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy az Adempas alkalmas-e Önnek.

### Gyermekek és serdülők

Az Adempas alkalmazása (18 év alatti) gyermekeknél és serdülőknél kerülendő, mert a biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták ebben a korcsoportban.

## **Egyéb gyógyszerek és az Adempas**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen a következőkre használtokról:

- magas vérnyomás vagy szívbetege (mint például nitrátok és amid-nitrit, bármilyen formában), mivel ezeket a gyógyszereket nem szabad együtt szedni az Adempas-szal,
- magas vérnyomás a tüdőerekben (a tüdő verőerekben), mivel bizonyos gyógyszereket (szildenafilfil és tadalafil) nem szabad együtt szedni az Adempas-szal. A tüdőerekben uralkodó magas vérnyomásra (PAH) szolgáló más gyógyszerek, mint például a boszentán és az iloproszt alkalmazható Adempas-szal, de tájékoztassa orvosát,
- merevedési zavar (mint például sildenafilfil, tadalafil, vardenafil) mivel ezeket a gyógyszereket nem szabad együtt szedni az Adempas-szal,
- gombafertőzések (mint például ketokonazol, itrakonazol),
- HIV-fertőzés (mint például ritonavir),
- epilepszia (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál),
- depresszió (orbáncfű),
- az átültetett szervek kilökődésének megelőzése (ciklosporin),
- ízületi- és izomfájdalom (nifluminsav),
- rák (mint például erlotinib, gefitinib),
- gyomorbetegség vagy gyomorerégés (savlekötők mint például alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid). Ezeket a savlekötő gyógyszereket az Adempas alkalmazása előtt legalább 2 órával vagy utána legalább 1 órával kell bevenni,
- émelygés (hányinger), hányás (mint például graniszetron).

## **Dohányzás**

Ha dohányzik, javasolt abbahagynia, mivel a dohányzás csökkentheti ennek a tablettának a hatékonyságát. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát, ha dohányzik, vagy ha a kezelés alatt hagyja abba a dohányzást.

## **Terhesség és szoptatás**

### *Terhesség*

Ne szedje az Adempas-t a terhesség ideje alatt. Ha fennáll a lehetősége annak, hogy Ön teherbe eshet, akkor a tableta szedésének ideje alatt alkalmazzon megbízható fogamzásgátló módszereket. Szintén ajánlott, hogy havonta terhességi tesztet végezzen. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### *Szoptatás*

Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel ez a gyógyszer árthat a csecsemőnek. A készítmény használata során ne szoptasson! Kezelőorvosa Önnel együtt eldönti, hogy a szoptatást kell-e felfüggeszteni vagy az Adempas-kezelést kell-e abbahagynia.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Adempas közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Olyan mellékhatásokat okozhat, mint például a szédülés. Gépjárművezetés és gépek kezelése előtt tisztában kell lennie ennek a gyógyszernek a mellékhatásaival (lásd 4. pont).

### **Az Adempas laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **Az Adempas nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az Adempas-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kezelést csak olyan orvos kezheti meg, illetve felügyelheti, aki jártás a CTEPH vagy a PAH kezelésében. A kezelés első heteiben kezelőorvosának rendszeres időközönként meg kell mérnie az Ön vérnyomását. Az Adempas különböző hatáserősségekben érhető el, és a kezelés kezdetén végzett rendszeres vérnyomásméréssel a kezelőorvosa biztosítja, hogy a megfelelő adagot szedje.

#### *A tabletták összetört formában történő alkalmazása*

Amennyiben Ön nehezen nyeli le egészben a tablettát, beszéljen kezelőorvosával, hogy milyen más módon veheti be az Adempas-t. A tablettát közvetlenül a bevétel előtt összetörhető és elkeverhető vízzel vagy pépes étellel, így például almapürével.

### **A készítmény ajánlott adagja**

A készítmény ajánlott kezdőadagja: napi háromszor egy darab 1 mg-os tablettát, 2 héten keresztül. A tablettát napi háromszor, körülbelül 6-8 órás időközzel kell bevenni. Általában étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.

Azonban, ha Ön alacsony vérnyomásra (hipotónia) hajlamos, nem javasolt áttérni az Adempas étkezés közbeni bevételéről az Adempas étkezéstől független bevételére, mert ez hatással lehet az Ön gyógyszerre adott válaszára.

Kezelőorvosa 2 hetente fogja emelni az adagot a maximális napi háromszor 2,5 mg-ra (a maximális napi adag 7,5 mg), hacsak nem tapasztal valamilyen mellékhatást vagy nagyon alacsony vérnyomást. Ebben az esetben kezelőorvosa abban a legnagyobb adagban fogja Önnek rendelni az Adempas-t, amellyel még panaszmentes marad. Néhány betegnél a napi háromszor alkalmazott alacsonyabb adag is elegendő lehet, és az optimális adagot a kezelőorvosa fogja megállapítani.

#### *Különleges megfontolások vese- vagy májproblémában szenvedő betegeknél*

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vese- vagy májproblémája van. Lehetséges, hogy az adagját módosítani kell. Ha súlyos májproblémája van (Child-Pugh C), ne szedje az Adempas-t.

#### *65 évesek vagy idősebbek*

Ha Ön 65 éves vagy idősebb, akkor orvosa az Adempas adagját fokozott elővigyázatossággal fogja beállítani, mert Önnél magasabb az alacsony vérnyomás kockázata.

#### *Különleges megfontolások dohányzók részére*

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen gyógyszerrel való kezelése során dohányozni kezd vagy abbahagyja a dohányzást. Lehetséges, hogy az adagját módosítani kell.

### **Ha az előírtnál több Adempas-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, és bármilyen mellékhatást tapasztal (lásd 4. pont), akkor beszéljen kezelőorvosával. Ha a vérnyomása leesik (ami szédülést okozhat), akkor azonnali orvosi ellátásra lehet szüksége.

### **Ha elfelejtette bevenni az Adempas-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha kimarad egy adag, akkor folytassa a terv szerinti következő adaggal.

### **Ha idő előtt abbahagyja az Adempas szedését**

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy előtte beszélt volna a kezelőorvosával, mivel ez a gyógyszer megakadályozza a betegség súlyosbodását. Ha a kezelést 3 napra vagy annál hosszabb időre le kell állítani, akkor a kezelés újrakezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

### **Ha épp átállás közben van szildenafil vagy tadalafil és Adempas között**

- Ha épp befejezi a szildenafil szedését, legalább 24 órát kell várnia, mielőtt beveszi az Adempas-t.
- Ha épp befejezi a tadalafil szedését, legalább 48 órát kell várnia, mielőtt beveszi az Adempas-t.
- Ha épp befejezi az Adempas szedését, hogy átváltson egy másik úgynevezett PDE-5 gátló gyógyszerre (pl.: szildenafil vagy tadalafil), legalább 24 órát kell várnia az Adempas legutolsó adagja után, mielőtt bevenné a PDE-5 gátlót.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások az alábbiak:

- **véres köpet** (hemoptízis) (gyakori mellékhatás, 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet),
- **akut tüdővérzés** (pulmonáris hemorrágia), ami azt eredményezheti, hogy vért köhög fel. Végtetes kimenetelű eseteket is észleltek (nem gyakori mellékhatás, 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

Ezek előfordulása esetén **haladéktalanul lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával**, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

**A lehetséges mellékhatások teljes felsorolása:**

**Nagyon gyakori:** 10 emberből több mint 1 embert érinthet

- fejfájás
- szédülés
- emésztési zavar (diszpepszia)
- végtagduzzanat (perifériális ödéma)
- hasmenés
- rosszullet érzése vagy rosszullet (hányinger vagy hányás)

**Gyakori:** 10 emberből legfeljebb 1 embert érinthet

- a gyomor gyulladása (gasztritisz)
- az emésztőszervrendszer gyulladása (gasztroenteritisz)
- a vörösvértestek számának csökkenése (anémia), amely sápadt bőr, gyengeség vagy légszomj formájában jelentkezhet
- rendszertelen, erős vagy szapora szívverés érzése (palpitáció)
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- orrvérzés (episztaxis)
- az orron keresztüli légzés nehezítettsége (orrdugulás)
- gyomor-, bél- vagy hasi fájdalom (gasztrointesztinális és abdominális fájdalom)
- gyomorégés (nyelőcső reflux betegség)
- nyelési nehézség (diszfágia)
- székrekedés
- puffadás (hasi disztenzió)

**Nem gyakori:** 100 emberből legfeljebb 1 embert érinthet

- akut tüdővérzés. Haladéktalanul lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Adempas-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Adempas**

- **A készítmény hatóanyaga** a riociguat.  
*Adempas 0,5 mg filmtabletta*  
0,5 mg riociguat filmtablettánként.  
*Adempas 1 mg filmtabletta*  
1 mg riociguat filmtablettánként.  
*Adempas 1,5 mg filmtabletta*  
1,5 mg riociguat filmtablettánként.  
*Adempas 2 mg filmtabletta*  
2 mg riociguat filmtablettánként.

*Adempas 2,5 mg filmtabletta*  
2,5 mg riociguat filmtablettánként.

- **Egyéb** összetevők:

*Tablettamag:* mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon (B típus), hipromellóz 5cP, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát és nátrium-laurilszulfát (a laktózzal kapcsolatos további információért lásd a 2. pont végét).

*Filmbevonat\*:* hidroxipropil-cellulóz, hipromellóz 3cP, propilén-glikol (E 1520) és titán-dioxid (E 171).

\*az Adempas 1 mg, 1,5 mg tabletták az alábbiakat is tartalmazzák: sárga vas-oxid (E 172)

\*az Adempas 2 mg és 2,5 mg tabletták az alábbiakat is tartalmazzák: sárga vas-oxid (E 172) vörös vas-oxid (E 172).

### **Milyen az Adempas külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Az Adempas egy filmtabletta:

*Adempas 0,5 mg filmtabletta*

- *0,5 mg tableta:* fehér, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 0,5 és "R" jelzésekkel.

*Adempas 1 mg filmtabletta*

- *1 mg tableta:* halványsárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1 és "R" jelzésekkel.

*Adempas 1,5 mg filmtabletta*

- *1,5 mg tableta:* sárgás narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1,5 és "R" jelzésekkel.

*Adempas 2 mg filmtabletta*

- *2 mg tableta:* halványnarancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2 és "R" jelzésekkel.

*Adempas 2,5 mg filmtabletta*

- *2,5 mg tableta:* vöröses narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tableta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2,5 és "R" jelzésekkel.

Az alábbi kiszerezésekben kaphatók:

- 42 tableta: két, átlátszó, naptáras buborékcsomagolás, egyenként 21 tablettával.
- 84 tableta: négy, átlátszó, naptáras buborékcsomagolás, egyenként 21 tablettával.
- 90 tableta: öt, átlátszó buborékcsomagolás, egyenként 18 tablettával.
- 294 tableta: tizennégy, átlátszó, naptáras buborékcsomagolás, egyenként 21 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### **Gyártó**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

**België / Belgique / Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_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  
dpoc\_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  
dpoc\_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  
dpoc\_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 BV  
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: + 46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.