

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' riociguat.

Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' riociguat.

Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 1.5 mg ta' riociguat.

Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg ta' riociguat.

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita  
Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' riociguat.

### Eċċipjent b'effett magħruf:

*Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita ta' 0.5 mg fiha 37.8 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

*Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita ta' 1 mg fiha 37.2 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

*Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita ta' 1.5 mg fiha 36.8 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

*Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita ta' 2 mg fiha 36.3 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

*Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita ta' 2.5 mg fiha 35.8 mg ta' lactose (bhala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

- *Pillola ta' 0.5 mg:* pilloli bojod, tondi, bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda u 0.5 u "R" fuq in-naħa l-oħra.
- *Pillola ta' 1 mg:* pilloli sofor ċari, tondi, bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda u 1 u "R" fuq in-naħa l-oħra.
- *Pillola ta' 1.5 mg:* pilloli sofor fl-orangjo, tondi, bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda u 1.5 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

- *Pillola ta' 2 mg*: pilloli orangjo ċari, tondi, bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda u 2 u "R" fuq in-naħa l-oħra.
- *Pillola ta' 2.5 mg*: pilloli orangjo fl-aħmar, tondi, bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda u 2.5 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Adempas huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti bi klassi funzjonali (FC - *Functional Class*) WHO II sa III b'

- CTEPH li ma tistax tiġi operata,
- CTEPH persistenti jew rikorrenti wara kura kirurġika, biex ittejjeb il-kapaċità tal-eżerċizzju (ara sezzjoni 5.1).

#### Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - Pulmonary arterial hypertension)

Adempas, bħala monoterapija jew flimkien ma' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin, huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH) bi klassi funzjonali (FC - *Functional Class*) WHO II sa III biex ittejjeb il-kapaċità tal-eżerċizzju.

L-effikaċja ntweriet f'popolazzjoni ta' PAH li kienet tinkludi etjoloġiji ta' PAH idjopatika jew li tintiret jew PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' CTEPH jew PAH.

#### Pożoloġija

##### *Titrazzjoni tad-doża*

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta' 1 mg tliet darbiet kuljum għal ġimagħtejn. Il-pilloli għandhom jittieħdu tliet darbiet kuljum b'intervall ta' madwar 6 sa 8 sigħat bejniethom (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża għandha tiżdied b'0.5 mg tliet darbiet kuljum kull ġimagħtejn sa massimu ta' 2.5 mg tliet darbiet kuljum, jekk il-pressjoni sistolika tad-demm tkun ta'  $\geq 95$  mmHg u l-pazjent ma jkollu l-ebda sinjali jew sintomi ta' pressjoni baxxa. F'xi pazjenti b'PAH, rispons adegwat fuq id-distanza tal-mixja ta' 6 minuti (6MWD - *6-minute walk distance*) jista' jintlaħaq b'doża ta' 1.5 mg tliet darbiet kuljum (ara sezzjoni 5.1). Jekk il-pressjoni sistolika titbaxxa għal inqas minn 95 mmHg, id-doża għandha tinżamm sakemm il-pazjent ma juri l-ebda sinjali jew sintomi ta' pressjoni baxxa. Jekk fi kwalunkwe hin matul il-fażi ta' zieda fid-doża, il-pressjoni sistolika tad-demm titbaxxa għal inqas minn 95 mmHg u l-pazjent juri sinjali jew sintomi ta' pressjoni baxxa, id-doża kurrenti għandha titnaqqas b'0.5 mg tliet darbiet kuljum.

##### *Doża ta' manteniment*

Id-doża individwali stabbilita għandha tinżamm hlief jekk isehħu sinjali u sintomi ta' pressjoni baxxa. Id-doża massima totali ta' kuljum hi ta' 7.5 mg jiġifieri, 2.5 mg 3 darbiet kuljum. Jekk tinqabez doża, il-kura għandha titkompla bid-doża li jkun imiss kif ippjanat. Jekk ma tkunx ittollerata, tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat fi kwalunkwe hin.

##### *Ikel*

Il-pilloli ġeneralment jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Għall-pazjenti suxxettibbli għal pressjoni baxxa, bħala prekawzjoni, mhux rakkomandati bidliet bejn teħid ta' Adempas mal-ikel u

tehid fuq stonku vojt minhabba zieda fil-livelli massimi ta' riociguat fil-plażma fi stat sajjem meta mqabbel ma' stat mitmugh (ara sezzjoni 5.2).

#### *Twaqqif tal-kura*

F'każ li l-kura tkun trid tiġi interrotta għal 3 ijiem jew aktar, il-kura għandha terġa' tinbeda b'doża ta' 1 mg tliet darbiet kuljum għal ġimagħtejn, u tkompli bil-kors ta' titrazzjoni tad-doża kif deskritt hawn fuq.

#### *Bidla bejn inibituri ta' phosphodiesterase-5 (PDE5) u riociguat*

Sildenafil għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-ġhoti ta' riociguat.

Tadalafil għandu jitwaqqaf mill-inqas 48 siegħa qabel l-ġhoti ta' riociguat.

Riociguat għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-ġhoti ta' inibitur ta' PDE5. Huwa rakkomandat li timmonitorja għal sinjali u sintomi ta' pressjoni baxxa wara kwalunkwe bidla (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali

It-titrazzjoni individwali tad-doża fil-bidu tal-kura tippermetti agġustament fid-doża skont il-htigijiet tal-pazjent.

#### *Anzjani*

F'pazjenti anzjani (65 sena jew aktar) hemm riskju oġhla ta' pressjoni baxxa u għandu jkun hemm attenzjoni partikulari waqt it-titrazzjoni tad-doża individwali (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C) ma kinux studjati u għalhekk l-użu ta' Adempas hu kontra-indikat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) urew esponiment oġhla għal dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 5.2). Għandu jkun hemm attenzjoni partikulari waqt it-titrazzjoni tad-doża individwali.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Data f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 mL/min) hi limitata u m'hemmx data għal pazjenti fuq id-dijalisi. Għalhekk l-użu ta' Adempas mhuwix rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' <80 - 30 mL/min) urew esponiment oġhla għal dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 5.2). Hemm riskju oġhla ta' pressjoni baxxa f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, u għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni partikulari waqt it-titrazzjoni tad-doża individwali.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' riociguat fit-tfal u fl-adolesxenti b'età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data klinika disponibbli. Data mhux klinika turi effetti mhux mixtieqa fuq għadam li jkun qed jikber (ara sezzjoni 5.3). Qabel ma jkun hemm aktar tagħrif dwar l-imprikazzjonijiet ta' dawn is-sejbiet, l-użu ta' riociguat fit-tfal u f'adolesxenti li jkunu qed jikbru għandu jiġi evitat.

#### *Persuni li jpejpu*

Persuni li bħalissa jpejpu għandhom jingħataw parir biex jieqfu jpejpu minhabba riskju ta' rispons iktar baxx. Il-koncentrazzjonijiet ta' riociguat fil-plażma f'persuni li jpejpu jonqsu meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpu. Zieda fid-doża għad-doża massima ta' kuljum ta' 2.5 mg tliet darbiet kuljum tista' tkun meħtieġa f'pazjenti li jpejpu jew li jibdeu ipejpu waqt il-kura (ara sezzjoni 4.5 u 5.2). Tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ f'pazjenti li jieqfu jpejpu.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

### *Pilloli mfarrka*

Għal pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu pilloli shaħ, il-pilloli Adempas jistgħu jifarrku u jiġu mħallta mal-ilma jew ma' ikel artab, bħal zalza tat-tuffieħ, immedjatament qabel l-użu u jingħataw mill-ħalq (ara sezzjoni 5.2).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Għoti flimkien ma' inibituri ta' PDE 5 (bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
- Indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C).
- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4; 4.5 u 4.6).
- Għoti flimkien ma' nitrates jew donaturi ta' nitric oxide (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma inkluż drogi għar-rikreazzjoni msejha '*poppers*' (ara sezzjoni 4.5).
- Pazjenti bi pressjoni sistolika tad-demm ta' <95 mmHg fil-bidu tal-kura.
- Pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' pulmonite interstizjali idjopatika (PH-IIP) (ara sezzjoni 5.1).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Fi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, studji b'riociguat fil-biċċa l-kbira twettqu f'forom relatati ma' PAH idjopatika jew li tintiret u PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv. L-użu ta' riociguat f'forom oħrajn ta' PAH mhux studjati mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Fi pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika, endarterektomija pulmonari hija l-kura ppreferita peress li hija għażla b'potenzjal ta' fejqan. Skont il-prattika medika standard, għandha ssir evalwazzjoni minn espert dwar tistax titwettag operazzjoni qabel il-kura b'riociguat.

#### Mard venookkluziv tal-pulmun

Vasodilataturi pulmonari jistgħu jaggravaw b'mod sinifikanti l-istat kardjovaskulari ta' pazjenti b'mard venookkluziv tal-pulmun (PVOD - *pulmonary veno-occlusive disease*). Għalhekk, l-għoti ta' riociguat lil dawn il-pazjenti mhuwiex rakkomandat. Jekk isehħu sinjali ta' edima pulmonari, il-possibbiltà ta' PVOD assoċjata għandha tiġi kkunsidrata, u l-kura b'riociguat għandha titwaqqaf.

#### Hruġ ta' demm fl-apparat respiratorju

F'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja hemm zieda fil-probabbiltà ta' hruġ ta' demm fl-apparat respiratorju, b'mod partikulari fost pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija kontra l-koagulazzjoni. Hu rakkomandat monitoraġġ bir-reqqa ta' pazjenti li jkunu qed jiehdu sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demm skont il-prattika medika komuni.

Ir-riskju ta' hruġ ta' demm serju u fatali fl-apparat respiratorju jista' jizdied aktar waqt kura b'riociguat, speċjalment fil-preżenza ta' fatturi ta' riskju, bħal episodji reċenti ta' emoptisi serja li jinkludu dawk immaniġġjati permezz ta' embolizzazzjoni tal-arterji tal-pulmun. Riociguat għandu jiġi evitat f'pazjenti bi storja medika ta' emoptisi serja jew f'dawk li fil-passat kellhom embolizzazzjoni tal-arterji tal-pulmun. F'każ ta' hruġ ta' demm fl-apparat respiratorju, it-tabib li jikteb ir-riċetta għandu jevalwa b'mod regolari il-benefiċċju u r-riskju tat-tkomplija tal-kura.

Sehħ hruġ ta' demm serju fi 2.4% (12/490) tal-pazjenti li kienu qed jiehdu riociguat meta mqabbla ma' 0/214 tal-pazjenti li kienu qed jiehdu placebo. Emoptisi serja sehħet f'1% (5/490) tal-pazjenti li kienu qed jiehdu riociguat meta mqabbla ma' 0/214-il pazjent li kienu qed jiehdu placebo, inkluż avveniment wiehed b'riżultat fatali. Avvenimenti emorraġiċi serji kienu jinkludu wkoll 2 pazjenti b'emorraġija vaginali, 2 pazjenti b'emorraġija fis-sit tal-kateter, u pazjent wiehed b'ematoma subdurali, iehor b'rimettar ta' demm, u iehor b'emorraġija intra-addominali.

## Pressjoni baxxa

Riociguat għandu karatteristiċi vasodilatatorji li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis tal-pressjoni tad-demem. Qabel ma jippreskrivu riociguat, it-tobba għandhom jikkunsidraw b'attenzjoni jekk pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet eżistenti, jistgħux jiġu affettwati b'mod avvers minn effetti vażodilatatorji (eż. pazjenti fuq terapija kontra l-pressjoni għolja jew bi pressjoni baxxa meta jkunu mistrieħa, ipovolemija, ostruzzjoni severa ta' fluss 'il barra mill-ventriklju tax-xellug jew disfunzjoni awtonomika). Riociguat m'għandux jintuza f'pazjenti bi pressjoni sistolika taħt 95 mmHg (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena huma f'riskju miżjud ta' pressjoni baxxa. Għalhekk, għandu jkun hemm attenzjoni meta riociguat jingħata lil dawn il-pazjenti.

## Indeboliment tal-kliewi

*Data* f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 mL/min) hi limitata u m'hemm *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi, għalhekk riociguat mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-kliewi kienu inklużi fl-istudji piviali. Hemm zieda fl-esponiment għal riociguat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Hemm riskju oghla ta' pressjoni baxxa f'dawn il-pazjenti. Għandu jkun hemm attenzjoni partikulari waqt it-titrazzjoni tad-doża individwali.

## Indeboliment tal-fwied

M'hemm esperjenza f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C); riociguat hu kontraindikata f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3). *Data* PK turi li esponiment oghla għal riociguat kien osservat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) (ara sezzjoni 5.2). Għandu jkun hemm attenzjoni partikulari waqt it-titrazzjoni tad-doża individwali.

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'riociguat f'pazjenti b'livelli għolja ta' aminotransferases fil-fwied (> 3 x il-Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN - *Upper Limit of Normal*)) jew b'livell għoli ta' bilirubina diretta (> 2 x ULN) qabel il-bidu tal-kura; riociguat mhuwiex rakkomandat f'dawn il-pazjenti.

## Tqala/kontraċezzjoni

Adempas huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, pazjenti nisa f'riskju potenzjali ta' tqala għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni. Huma rakkomandati testijiet tat-tqala kull xahar.

## Persuni li jpejpu

Il-konċentrazzjonijiet ta' riociguat fil-plażma f'persuni li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' persuni li ma jpejpu. Għandu mnejn ikun meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti li jibdeu jew jieqfu jpejpu waqt kura b'riociguat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

## Użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

- L-użu ta' riociguat flimkien ma' inibituri qawwija ta' passagġi multipli taċ-ċitokrom P450 (CYP - *cytochrome P450*) u ta' glikoproteina P (P-gp) / proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*) bħal antimikotiċi azole (eż. ketoconazole, itraconazole) jew inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir) mhuwiex rakkomandat, minhabba ż-żieda qawwija fl-esponiment għal riociguat (ara sezzjoni 4.5 u 5.2).
- L-użu ta' riociguat flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP1A1, bħall-inibitur ta' tyrosine kinase erlotinib, u inibituri qawwija ta' glikoproteina P (P-gp) / proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP), bħas-sustanza immunosoppressiva cyclosporine A, jista' jżid l-esponiment għal riociguat (ara sezzjoni 4.5 u 5.2). Dawn il-prodotti mediċinali għandhom

jintużaw b'attenzjoni. Il-pessjoni għandha tiġi mmonitorjata u tnaqqis fid-doża ta' riociguat għandu jiġi kkunsidrat.

#### Adempas fih lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

#### Adempas fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Interazzjonijiet farmakodinamiċi

##### *Nitrates*

Fi studju kliniku, l-oġġla doża ta' Adempas (pilloli ta' 2.5 mg tliet darbiet kuljum) saħħet l-effett ta' nitroglycerin taħt l-ilsien (0.4 mg) meħud 4 u 8 sigħat wara t-teħid, li jnaqqas il-pessjoni. Għalhekk, l-ghoti ta' Adempas flimkien ma' nitrates jew donaturi ta' nitric oxide (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma, inkluż drogi għar-rikreazzjoni msejja 'poppers', hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

##### *Inibituri ta' PDE 5*

Studji ta' qabel l-użu kliniku f' mudelli tal-animali, urew effett addittiv li jbaxxi l-pessjoni sistemika meta riociguat kien ikkombinat ma' sildenafil jew ma' vardenafil. B'zieda fid-doži, f'xi kazijiet kienu osservati effetti addittivi eċċessivi fuq il-pessjoni sistemika.

Fi studju esploratorju dwar l-interazzjonijiet f'7 pazjenti b'PAH fuq kura stabbli b' sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) doži waħedhom ta' riociguat (0.5 mg u 1 mg sekwenzjalment) urew effetti emodinamiċi addittivi. Doži ta' iktar minn 1 mg ta' riociguat ma' għewx investigati f'dan l-istudju. Twettaq studju ta' kombinazzjoni ta' 12-il ġimgħa fi 18-il pazjent b'PAH, fuq kura stabbli ta' sildenafil (20 mg tliet darbiet kuljum) u riociguat (1.0 mg sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum) meta mqabbel ma' sildenafil waħdu. Fil-parti ta' estensjoni fit-tul ta' dan l-istudju (mhux ikkontrollat), l-użu ta' sildenafil flimkien ma' riociguat wassal għal rata għolja ta' twaqqif, l-aktar minhabba pressjoni baxxa. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett kliniku favorevoli tal-kombinazzjoni fil-popolazzjoni studjata.

L-użu ta' riociguat flimkien ma' inibituri ta' PDE 5 (bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil) hu kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

RESPITE kien studju mhux ikkontrollat ta' 24 ġimgħa biex jinvestiga l-bidla minn inibituri ta' PDE5 għal riociguat, f'61 pazjent adult li jbatu minn PAH fuq inibituri stabbli ta' PDE5. Il-pazjenti kollha kienu fi Klassi Funzjonali tad-WHO III u 82% irċevew terapija fl-isfond b'antagonist tar-riċettur ta' endothelin (ERA - *endothelin receptor antagonist*). Għat-transizzjoni minn inibituri ta' PDE5 għal riociguat, iż-żmien medjan mingħajr trattament għal sildenafil kien ta' ġurnata u għal tadalafil kien ta' 3 ijiem. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà osservat fl-istudju kien komparabbli ma' dak osservat fil-provi pivitali, mingħajr avvenimenti avversi serji rrapportati matul il-perjodu ta' transizzjoni. Sitt pazjenti (10%) esperjenzaw mill-inqas avveniment wieħed ta' aggravar kliniku, inkluż 2 imwiet mhux relatati mal-mediċina tal-istudju. Bidliet mil-linja bażi jissuġġerixxu effetti ta' benefiċċju f'pazjenti magħżula, eż. titjib f'6MWD (+31m), fil-livelli tal-*N-terminal prohormone* tal-peptide natriuretiku tal-moħħ (NT-proBNP - *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) (-347 pg/mL) u l-WHO FC I/II/III/IV, % (2/52/46/0) u l-indiċi tal-qalb (+0.3 L/min/m<sup>2</sup>).

##### *Warfarin/phenprocoumon*

Kura ta' riociguat flimkien ma' warfarin ma bidltx il-hin ta' protrombin indott mis-sustanza kontra il-coagulazzjoni tad-dem. L-użu ta' riociguat flimkien ma' derivattivi oħrajn ta' cumarin (eż. phenprocoumon) ukoll mhux mistenni li jibdel il-hin ta' prothrombin.

*In vivo* intwera nuqqas ta' interazzjonijiet farmakokinetiċi bejn riociguat u s-sustrat ta' CYP2C9 warfarin.

### *Acetylsalicylic acid*

Riociguat ma' ziedx il-hin ta' hrug ta' demm ikkawzat minn acetyl-salicylic acid u ma affettwax l-aggregazzjoni tal-plejtlits fil-bnedmin.

### Effetti ta' sustanzi oħrajn fuq riociguat

Riociguat fil-biċċa l-kbira jitneħħa permezz ta' metabolizmu ossidattiv medjat miċ-ċitokrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), tneħħija diretta biljari/fl-ippurgar ta' riociguat mhux mibdul u tneħħija mill-kliewi ta' riociguat mhux mibdul permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli.

*In vitro*, ketoconazole, ikklassifikat bħala inibitur qawwi ta' CYP3A4 u ta' glikoproteina P (P-gp), intwera li hu inibitur ta' passaġġi multipli ta' CYP u P-gp/proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP) għall-metabolizmu u t-tneħħija ta' riociguat (ara sezzjoni 5.2). Għoti flimkien ta' ketoconazole 400 mg darba kuljum wassal għal zieda ta' 150% (firxa sa 370%) fl-AUC medja ta' riociguat u zieda ta' 46% f' $C_{max}$  medja. Il-half-life terminali żdiedet minn 7.3 għal 9.2 sigħat u t-tneħħija totali mill-gisem naqset minn 6.1 għal 2.4 L/sieġha.

Għalhekk, użu flimkien ma' inibituri qawwija ta' passaġġi multipli ta' CYP u P-gp/BCRP, bħal antimikotiċi azole (eż. ketoconazole, itraconazole) jew inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir) mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jinibixxu b'mod qawwi lil P-gp/BCRP bħall-immunosoppressiv cyclosporine A, għandhom jintużaw b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Inibituri ta' UDP-Glykosyltransferases (UGT) 1A1 u 1A9 għandhom potenzjal li jżidu l-esponiment għall-metabolit ta' riociguat M1, li huwa farmakoloġikament attiv (attività farmakoloġika: 1/10 sa 1/3 dik ta' riociguat). Għall-għoti flimkien ma' dawn is-sustanzi segwi r-rakkomandazzjoni dwar it-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

Mill-isoformi CYP rikombinanti investigati *in vitro* CYP1A1 ikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit ewlieni ta' riociguat bl-iktar mod effettiv. Il-klassi ta' inibituri ta' tyrosine kinase ġiet identifikata bħala inibituri qawwija ta' CYP1A1, b'erlotinib u gefitinib li wrew l-ogħla qawwa inibitorja *in vitro*. Għalhekk, interazzjonijiet bejn mediċina u oħra permezz ta' inibizzjoni ta' CYP1A1 jistgħu jirriżultaw f'zieda fl-esponiment għal riociguat, speċjalment f'persuni li jpejpu (ara sezzjoni 5.2). Inibituri qawwija ta' CYP1A1 għandhom jintużaw b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Riociguat juri solubilità mnaqqsa f'pH newtrali vs sustanza aċiduża. Trattament fl-istess waqt bi prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-parti gastrointestinali ta' fuq, jista' jwassal għal bijodisponibilità orali iktar baxxa.

Għoti flimkien tal-antaċidu aluminium hydroxide / magnesium hydroxide naqqas l-AUC medja ta' riociguat b'34% u  $C_{max}$  medja b'56% (ara sezzjoni 4.2). Antaċidi għandhom jittieħdu mill-inqas saġhtejn qabel, jew siegħa wara riociguat.

Bosentan, irrappurtat li hu induttur moderat ta' CYP3A4, wassal għal tnaqqis ta' 27% fil-koncentrazzjonijiet ta' riociguat fil-plażma fi stat fiss f'pazjenti b'PAH (ara sezzjonijiet 4.1 u 5.1). Għall-għoti flimkien ma' bosentan segwi r-rakkomandazzjoni dwar it-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

L-użu ta' riociguat flimkien ma' induttori qawwija ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone jew St. John's Wort) jista' jwassal ukoll għal tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' riociguat fil-plażma. Għall-għoti flimkien ma' induttori qawwija ta' CYP3A4 segwi r-rakkomandazzjoni dwar it-titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).



### *Tipjip*

F'persuni li jpejpu, l-esponiment għal riociguat jitnaqqas b'50-60% (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-pazjenti huma avżati biex jieqfu jpejpu (ara sezzjoni 4.2).

### Effetti ta' riociguat fuq sustanzi oħrajn

*In vitro*, Riociguat u l-metabolit prinċipali tiegħu huma inibituri qawwija ta' CYP1A1. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn medicina u oħra ma' medicini li jinghataw fl-istess hin li jitnehew b'mod sinifikanti minn bijotrasformazzjoni medjata minn CYP1A1, bħal erlotinib jew granisetron, ma jistghux jiġu esklużi.

*In vitro*, f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma, Riociguat u l-metabolit prinċipali tiegħu mhumiex inibituri jew indutturi ta' isoformi maġġuri ta' CYP (li jinkludu CYP 3A4) jew ta' trasportaturi (eż. P-gp/BCRP).

Il-pazjenti m'għandhomx joħorġu tqal waqt terapija b'Adempas (ara sezzjoni 4.3). Riociguat (2.5 mg tliet darbiet kuljum) ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli fil-plażma ta' kontraċettivi orali kkombinati li fihom levonorgestrel u ethinyl estradiol meta ngħata flimkien magħhom lill-individwi nisa f'saħħithom. Ibbażat fuq dan l-istudju u peress li riociguat mhux induttur tal-ebda enzima metabolika rilevanti, mhux mistennija l-ebda interazzjoni farmakokinetika ma' kontraċettivi ormonali oħrajn

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt trattament b'Adempas.

### Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' riociguat f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u trasferiment mill-plaċenta (ara 5.3). Għalhekk, Adempas hu kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Huma rakkomandati testijiet tat-tqala kull xahar.

### Treddigh

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta' riociguat f'nisa li jkunu qed ireddgħu. *Data* mill-animali tindika li riociguat jitnehha fil-halib. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkunu qed jiġu mredda', Adempas m'għandux jintuża waqt it-treddigh. Ir-riskju għat-trabi li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt kura b'dan il-prodott mediċinali.

### Fertilità

Ma saru l-ebda studji speċifiċi b'riociguat fil-bnedmin biex jevalwaw l-effetti fuq il-fertilità. Fi studju dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fil-firien, kien osservat tnaqqis fil-piż tat-testikoli, iżda ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza ta' din is-sejba għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Adempas għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-isturdament kien irrappurtat u jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jirreagixxu għal dan il-prodott mediċinali, qabel ma jsuqu jew jużaw magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' Adempas kienet evalwata fi studji ta' fażi III ta' 681 pazjent b'CTEPH u PAH, li rievew mill-inqas doża waħda ta' riociguat (ara sezzjoni 5.1).

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi huma kkawżati mir-rilassament taċ-ċelluli tal-muskoli lixxi fil-vaskulatura jew fl-apparat gastrointestinali.

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni, li sehħew  $f \geq 10\%$  tal-pazjenti li kienu qed jieħdu kura b'Adempas (sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum), kienu wġiħ ta' ras, sturdament, dispepsja, edima periferali, dardir, dijarea u rimettar.

Emoptisi serja u emorragija fil-pulmun, li jinkludu każijiet b'riżultati fatali kienu osservati f'pazjenti b'CTEPH jew PAH ikkurati b'Adempas (ara sezzjoni 4.4).

Il-profil tas-sigurtà ta' Adempas f'pazjenti b'CTEPH u PAH deher li kien simili, u għalhekk reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo li damu 12 u 16-il ġimgha huma ppreżentati bhala frekwenza miġbura fit-tabella elenkata hawn taħt (ara tabella 1).

### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'Adempas huma elenkati fit-tabella hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 1:** Reazzjonijiet avversi rrappurtati b'Adempas fl-istudji ta' fażi III

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Gastroenterite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija (li tinkludi parametri rispettivi tal-laboratorju)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament, Uġiħ ta' ras		
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Emoptisi, Epistassi, Kongestjoni fl-immieher	Emorragija fil-pulmun*
Disturbi gastro-intestinali	Dispepsja, Dijarea, Dardir, Rimettar	Gastrite, Marda ta' rifluss gastroesofagali, Disfaġja, Uġiħ gastrointestinali u addominali, Stitikezza, Nefha taż-żaqq	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Edima periferali		

\* emorragija fil-pulmun fatali kienet irrappurtata fi studji ta' estensjoni fit-tul mhux ikkontrollati

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Kienu rappurtati dożi eċċessivi aċċidentali b'dozi totali ta' kuljum ta' 9 sa 25 mg ta' riociguat bejn jumejn sa 32 jum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk osservati b'dozi iktar baxxi (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' doża eċċessiva, miżuri standard ta' appoġġ għandhom jiġu adottati skont il-htieġa. F'każ ta' pressjoni baxxa hafna, jista' jkun meħtieġ appoġġ kardjovaskulari attiv. Minhabba l-livell għoli ta' twaħħil mal-proteini fil-plażma, riociguat mhuwiex mistenni li jitneħħa permezz ta' dijalisi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi kontra l-pressjoni għolja (sustanzi kontra l-pressjoni għolja għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun)  
Kodiċi ATC: C02KX05

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Riociguat hu stimulator ta' guanylate cyclase li jinhall (sGC - *soluble guanylate cyclase*), enzima fis-sistema kardjopulmonari u r-riċettur għal nitric oxide (NO). Meta NO jehel ma' sGC, l-enzima tikkatalizza s-sintesi tal-molekula tas-sinjalazzjoni guanosine monophosphate ċikliku (cGMP - *cyclic guanosine monophosphate*). cGMP intraċellulari għandu rwol importanti fir-regolazzjoni ta' proċessi li jinfluwenzaw it-ton vaskulari, il-proliferazzjoni, il-fibrozi, u l-infjammazzjoni.

Pressjoni pulmonari għolja hi assoċjata ma' disfunzjoni tal-endotelju, sintesi indebolita ta' NO u stimolazzjoni insuffiċjenti tal-passaġġ NO-sGC-cGMP.

Riociguat għandu mod doppju ta' azzjoni. Jissensibilizza sGC għal NO endoġenu billi jstabilizza t-twaħħil ta' NO-sGC. Riociguat jistimula direttament ukoll lil sGC indipendentement minn NO.

Riociguat iregħha lura għan-normal il-passaġġ ta' NO-sGC-cGMP u jwassal għal ġenerazzjoni ikbar ta' cGMP.

#### Effetti farmakodinamiċi

Riociguat iregħha lura għan-normal il-passaġġ ta' NO-sGC-cGMP li jirriżulta f' titjib sinifikanti tal-emodinamika vaskulari tal-pulmun u zieda fil-kapaċità tal-eżerċizzju.

Hemm relazzjoni diretta bejn il-konċentrazzjoni ta' riociguat fil-plażma u l-parametri emodinamiċi bħal reżistenza vaskulari sistemika u pulmonari, pressjoni sistolika u output kardijaku.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Effikaċja f'pazjenti b'CTEPH*

Studju ta' fażi III, randomised, double-blind, multinazzjonali, ikkontrollat bi placebo, (CHEST-1), twettaq f' 261 pazjent adult bi pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH) li ma tistax tiġi operata (72%) jew CTEPH persistenti jew rikorrenti wara endarterektomija pulmonari (PEA; 28%). Matul l-ewwel 8 ġimgħat, riociguat kien ittitrat kull ġimgħatejn skont il-pressjoni sistolika tal-pazjent u sinjali jew sintomi ta' pressjoni baxxa għall-aħjar doża individwali (firxa 0.5 mg

sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum), li mbagħad inżammet għal 8 ġimghat addizzjonali. Il-punt finali primarju tal-istudju kienet il-bidla aġġustata għall-placebo mil-linja bażi fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti (6MWD - *6-minute walk distance*) fl-aħħar vista (ġimgha 16). Fl-aħħar vista, iż-żieda fis-6MWD f'pazjenti kkurati b'riociguat kienet ta' 46 m (intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ta' 95%: 25 m sa 67 m;  $p < 0.0001$ ), meta mqabbla ma' placebo. Ir-riżultati kienu konsistenti fis-sottogruppi prinċipali evalwati (analizi ITT, ara tabella 2).

**Tabella 2:** L-effetti ta' riociguat fuq 6MWD f'CHEST-1 fl-aħħar vista

<b>Il-popolazzjoni totali ta' pazjenti</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Linja bażi (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Differenza aġġustata għall-placebo (m) CI ta' 95%, [valur p]	46 25 sa 67 [ $<0.0001$ ]	
<b>Popolazzjoni ta' pazjenti b'FC III</b>	<b>Riociguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Linja bażi (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Differenza aġġustata għall-placebo (m) CI ta' 95%	56 29 sa 83	
<b>Popolazzjoni ta' pazjenti b'FC II</b>	<b>Riociguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Linja bażi (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Differenza aġġustata għall-placebo (m) CI ta' 95%	25 -10 sa 61	
<b>Popolazzjoni ta' pazjenti li ma setghux jiġu operati</b>	<b>Riociguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Linja bażi (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Differenza aġġustata għall-placebo (m) CI ta' 95%	54 29 sa 79	
<b>Popolazzjoni ta' pazjenti b'CTEPH wara PEA</b>	<b>Riociguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Linja bażi (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	27 [68]	1.8 [73]
Differenza aġġustata għall-placebo (m) CI ta' 95%	27 -10 sa 63	

It-titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju kienet akkumpanjata minn titjib fil-punti finali sekondarji multipli klinikament rilevanti. Dawn ir-riżultati kienu konformi ma' titjib fil-parametri emodinamiċi addizzjonali.

**Tabella 3:** Effetti ta' riociguat f'CHEST-1 fuq PVR, NT-proBNP u klassi funzjonali tad-WHO fl-ahhar vista

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n=151)</b>	<b>Plaċebo (n=82)</b>
Linja bażi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790.7 [431.6]	779.3 [400.9]
Bidla medja mil-linja bażi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225.7 [247.5]	23.1 [273.5]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) CI ta' 95%, [valur p]	-246.4 -303.3 sa -189.5 [ $<0.0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n=150)</b>	<b>Plaċebo (n=73)</b>
Linja bażi (ng/L) [SD]	1508.3 [2337.8]	1705.8 [2567.2]
Bidla medja mil-linja bażi (ng/L) [SD]	-290.7 [1716.9]	76.4 [1446.6]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (ng/L) CI ta' 95%, [valur p]	-444.0 -843.0 sa -45.0 [ $<0.0001$ ]	
<b>Bidla fil-Klassi Funzjonali tad- WHO</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Plaċebo (n=87)</b>
Titjib	57 (32.9%)	13 (14.9%)
Stabbli	107 (61.8%)	68 (78.2%)
Għall-agħar	9 (5.2%)	6 (6.9%)
Valur p	0.0026	

PVR= reżistenza vaskulari fil-pulmun

Avvenimenti avversi li wasslu għal twaqqif tal-medicina sehhew bi frekwenza simili fiż-żewġ gruppi ta' kura (titrazzjoni individwali tad-doża (IDT - *individual dose titration*) ta' riociguat) 1.0-2.5 mg, 2.9%; plaċebo, 2.3%).

#### Kura fit-tul

Studju open-label ta' estensjoni (CHEST-2) kien jinkludi 237 pazjent li kienu temmew CHEST-1. F'CHEST-2, il-pazjenti kollha rċewew doża individwalizzata ta' riociguat sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum.

Il-bidla medja f'6MWD mil-linja bażi sa ġimgha 12 (l-ahhar osservazzjoni sa ġimgha 12) f'CHEST-2 (28 ġimgha waqt l-istudju għal CHEST-1 + CHEST-2) kienet ta' 57 m fil-grupp ta' qabel ta' 1.0-2.5 mg ta' riociguat u ta' 43 m fil-grupp ta' qabel tal-plaċebo. It-titjib fis-6MWD kompli għal sentejn f'CHEST-2. Il-bidla medja mil-linja bażi għall-popolazzjoni totali (N=237) kienet ta' 57 m wara 6 xhur (n=218), 51 m wara 9 xhur (n=219), 52 m wara 12-il xahar (n=209) u 48 m wara 24 xahar (n=193).

Il-probabbiltà ta' sopravivenza wara sena kienet ta' 97%, wara sentejn 93% u wara 3 snin 89%. Sopravivenza f'pazjenti bi klassi funzjonali WHO II fil-linja bażi wara sena, sentejn u 3 snin kienet ta' 97%, 94% u 90% rispettivament, u għall-pazjenti bi klassi funzjonali WHO III fil-linja bażi kienet ta' 97%, 93% u 88% rispettivament

### *Effikaċċja f'pazjenti b'PAH*

Studju ta' fażi III, randomised, double-blind, multinazzjonali, ikkontrollat bi placebo, (PATENT-1), twettaq fuq 443 pazjent adult b'PAH (titrazzjoni tad-doża individwali ta' riociguat sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum: n=254, placebo: n=126, titrazzjoni tad-doża ta' riociguat "capped" (CT - *capped titration*) sa 1.5 mg (parti tal-istudju dwar doża esploratorja, ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku; n=63)). Il-pazjenti kienu jew li fil-passat qatt ma ġew ikkurati (50%) jew inkella kienu rċivew kura minn qabel b'ERA (43%) jew analogu ta' prostacyclin (miġbud man-nifs (iloprost), orali (beraprost) jew taħt il-ġilda (treprostiril); 7%) u kienu ġew iddijanostikati b'PAH idjopatika jew li tintiret (63.4%), PAH assoċjata ma' mard tat-tessut konnettiv (25.1%) u mard kongenitali tal-qalb (7.9%). Matul l-ewwel 8 ġimgħat, riociguat kien ittitrat kull ġimgħtejn skont il-persjoni sistolika tal-pazjent u sinjali jew sintomi ta' persjoni baxxa għall-aħjar doża individwali (firxa 0.5 mg sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum), li mbagħad inżammet għal 4 ġimgħat addizzjonali. Il-punt finali primarju tal-istudju kienet il-bidla aġġustata għall-placebo mil-linja bażi fis-6MWD fl-aħhar vista (ġimgħa 12).

Fl-aħhar vista, iż-żieda fis-6MWD b'titrazzjoni tad-doża individwali (IDT - *individual dose titration*) ta' riociguat kienet ta' 36 m (CI ta' 95%: 20 m sa 52 m;  $p < 0.0001$ ) meta mqabbla mal-placebo. Pazjenti li fil-passat qatt ma kienu kkurati (n=189) tjebu bi 38 m, u pazjenti kkurati minn qabel (n=191) tjebu b'36 m (analizi ITT, ara tabella 4). Analizi esploratorja addizzjonali ta' sottogrupp żvelat effett tal-kura ta' 26 m, (CI ta' 95%: 5 m sa 46 m) f'pazjenti kkurati minn qabel b'ERAs (n=167) u effett tal-kura ta' 101 m (CI ta' 95%: 27 m sa 176 m) f'pazjenti kkurati minn qabel b'analogi ta' prostacyclin (n=27).

**Tabella 4:** L-effetti ta' riociguat fuq 6MWD f'PATENT-1 fl-ahhar vista

<b>Il-popolazzjoni totali ta' pazjenti</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Plaċebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Linja bażi (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta' 95%, [valur p]	36 20 sa 52 [ $<0.0001$ ]		
<b>Pazjenti b'FC III</b>	<b>Riociguat IDT (n=140)</b>	<b>Plaċebo (n=58)</b>	<b>Riociguat CT (n=39)</b>
Linja bażi (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta' 95%	58 35 sa 81		
<b>Pazjenti b'FC II</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Plaċebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=19)</b>
Linja bażi (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta' 95%	10 -11 sa 31		
<b>Popolazzjoni ta' pazjenti li qatt ma ngħataw kura fil-passat</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Plaċebo (n=66)</b>	<b>Riociguat CT (n=32)</b>
Linja bażi (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta' 95%	38 14 sa 62		
<b>Popolazzjoni ta' pazjenti kkurati minn qabel</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Plaċebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=31)</b>
Linja bażi (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta' 95%	36 15 sa 56		

It-titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju kienet akkumpanjata minn titjib konsistenti fil-punti finali sekondarji multipli klinikament rilevanti. Dawn ir-riżultati kienu konformi ma' titjib fil-parametri emodinamiċi addizzjonali (ara tabella 5).

**Tabella 5:** Effetti ta' riociguat f'PATENT-1 fuq PVR, NT-proBNP fl-aħħar vista

<b>PVR</b>	<b>Riociguat IDT (n=232)</b>	<b>Plaċebo (n=107)</b>	<b>Riociguat CT (n=58)</b>
Linja bażi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452.6]	834.1 [476.7]	847.8 [548.2]
Bidla medja mil-linja bażi PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260.1]	-8.9 [316.6]	-167.8 [320.2]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) CI ta' 95%, [valur p]	-225.7 -281.4 sa -170.1 [ $<0.0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat IDT (n=228)</b>	<b>Plaċebo (n=106)</b>	<b>Riociguat CT (n=54)</b>
Linja bażi (ng/L) [SD]	1,026.7 [1,799.2]	1,228.1 [1,774.9]	1,189.7 [1,404.7]
Bidla medja mil-linja bażi (ng/L) [SD]	-197.9 [1721.3]	232.4 [1011.1]	-471.5 [913.0]
Differenza aġġustata għall-plaċebo (ng/L) CI ta' 95%, [valur p]	-431.8 -781.5 sa -82.1 [ $<0.0001$ ]		
<b>Bidla fil-Klassi Funzjonali tal- WHO</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Plaċebo (n=125)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Titjib	53 (20.9%)	18 (14.4%)	15 (23.8%)
Stabbli	192 (75.6%)	89 (71.2%)	43 (68.3%)
Għall-agħar	9 (3.6%)	18 (14.4%)	5 (7.9%)
valur p	0.0033		

Pazjenti kkurati b'riociguat kellhom dewmien sinifikanti fiz-żmien sa aggravar kliniku meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (p=0.0046; Test log-rank stratifikat) (ara tabella 6).

**Tabella 6:** L-effetti ta' riociguat f'PATENT-1 fuq avvenimenti ta' aggravar kliniku

<b>Avvenimenti ta' Aggravar Kliniku</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Plaċebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Pazjenti bi kwalunkwe aggravar kliniku	3 (1.2%)	8 (6.3%)	2 (3.2%)
Mewt	2 (0.8%)	3 (2.4%)	1 (1.6%)
Dhul l-isptar minhabba PH	1 (0.4%)	4 (3.2%)	0
Tnaqqis f'6MWD minhabba PH	1 (0.4%)	2 (1.6%)	1 (1.6%)
Aggravar persistenti tal-Klassi Funzjonali minhabba PH	0	1 (0.8%)	0
Bidu ta' kura ġdida minhabba PH	1 (0.4%)	5 (4.0%)	1 (1.6%)

Il-pazjenti kkurati b'riociguat urew titjib sinifikanti fil-punteġġ ta' qtugħ ta' nifs Borg CR 10 (bidla medja mil-linja bażi (SD): riociguat -0.4 (2), plaċebo 0.1 (2); p=0.0022).

Avvenimenti avversi li wasslu għat-twaqqif tal-medicina sehhew bi frekwenza iktar baxxa fiz-żewġ gruppi ta' kura ta' riociguat milli fil-grupp tal-plaċebo (riociguat IDT 1.0-2.5 mg, 3.1%; riociguat CT 1.6%; plaċebo, 7.1%).



## Kura fit-tul

Studju open-label ta' estensjoni (PATENT-2) kien jinkludi 396 pazjent li kienu temmew PATENT-1 fid-data tal-gheluq. F'PATENT-2, il-pazjenti kollha rċivew doża individwalizzata ta' riociguat sa 2.5 mg tliet darbiet kuljum. Il-bidla medja f'6MWD mil-linja bażi sa ġimgha 12 (l-ahhar osservazzjoni sa ġimgha 12) f'PATENT-2 (24 ġimgha waqt l-istudju għal PATENT-1 + PATENT-2) kienet ta' 52 m fil-grupp ta' qabel ta' 1.0–2.5 mg ta' riociguat, ta' 45 m fil-grupp ta' qabel tal-placebo u ta' 52 m fil-grupp ta' qabel ta' 1.0–1.5 mg ta' riociguat. It-titjib fis-6MWD kompli għal sentejn f'PATENT-2. Il-bidla medja mil-linja bażi għall-popolazzjoni totali (N=396) kienet ta' 53 m wara 6 xhur (n=366), 52 m wara 9 xhur (n=354), 50 m wara 12-il xahar (n=351) u 46 m wara 24 xahar (n=316).

Il-probabbiltà ta' sopravivenza wara sena kienet ta' 97%, wara sentejn 93% u wara 3 snin 88%. Sopravivenza f'pazjenti bi klassi funzjonali WHO II fil-linja bażi wara sena, sentejn u 3 snin kienet ta' 98%, 96% u 93% rispettivament, u għall-pazjenti bi klassi funzjonali WHO III fil-linja bażi kienet ta' 96%, 91% u 84% rispettivament.

### *Pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' pulmonite interstizjali idjopatika (PH-IIP)*

Studju randomizzat, double blind, ikkontrollat bi placebo tal-fażi II (RISE-IIP) sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' riociguat f'pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' pulmonite interstizjali idjopatika (PH-IIP) twaqqaf kmieni minhabba żieda fir-riskju ta' mortalità u ta' avvenimenti avversi serji f'pazjenti ttrattati b'riociguat u nuqqas ta' effikaċja. Aktar pazjenti li kienu qed jieħdu riociguat mietu (11% kontra 4%) u kellhom avvenimenti avversi serji (37% kontra 23%) matul il-fażi prinċipali. Fl-estensjoni fit-tul, aktar pazjenti li qalbu mill-grupp tal-placebo għal riociguat (21%) mietu minn dawk li komplew fil-grupp ta' riociguat (3%).

Għaldaqstant riociguat huwa kontroindikat f'pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' pulmonite interstizjali idjopatika (ara sezzjoni 4.3).

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Adempas f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' pressjoni pulmonari għolja.

Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' riociguat hi għolja (94%). Riociguat jiġi assorbit malajr b'koncentrazzjonijiet massimi ( $C_{max}$ ) osservati 1-1.5 sigħat wara li tittiehed il-pillola. It-teħid mal-ikel naqqas kemmxejn l-AUC ta' riociguat,  $C_{max}$  kienet imnaqqsa b'35%.

Il-bijodisponibilità (l-AUC u s- $C_{max}$ ) hija komparabbli għal Adempas mġhoti mill-halq bħala pillola mfarrka sospiża fiz-zalza tat-tuffieħ jew fl-ilma meta mqabbla ma' pillola shiħa (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

It-twahħil mal-proteini fil-plażma fil-bnedmin hu għoli, ta' madwar 95%, bl-albumina fis-serum u alpha 1-acidic glycoprotein li huma l-komponenti ewlenin tat-twahħil. Il-volum ta' distribuzzjoni hu moderat b'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' madwar 30 L.

### Bijotrasformazzjoni

N-demethylation, ikkatalizzat minn CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 u CYP2J2, hu l-passaġġ maġġuri ta' bijotrasformazzjoni ta' riociguat li jwassal għal metabolit attiv maġġuri tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni M-1

(attività farmakologika: 1/10 sa 1/3 ta' riociguat) li jiġi metabolizzat b' mod addizzjonali għal N-glucuronide li huwa farmakologikament inattiv. CYP1A1 jikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit ewlieni ta' riociguat fil-fwied u fil-pulmun u hu magħruf li huwa indott minn hydrocarbons aromatiċi poliċikliċi, li, pereżempju, jinsabu fid-duħhan tas-sigaretti.

### Eliminazzjoni

Riociguat totali (is-sustanza oriġinali u l-metaboliti) jitneħħa kemm mill-kliewi (33-45%) kif ukoll mir-rotot biljari/tal-ippurgar (48-59%). Madwar 4-19% tad-doża mogħtija tneħħiet bħala riociguat mhux mibdul mill-kliewi. Madwar 9-44% tad-doża mogħtija instabet bħala riociguat mhux mibdul fl-ippurgar.

Ibbażat fuq *data in vitro*, riociguat u l-metabolit ewlieni tiegħu huma substrati tal-proteini tat-trasportatur P-gp (glikoproteina P) u BCRP (proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider). Bi tneħħija sistemika ta' madwar 3-6 L/siegħa, riociguat jista' jiġi kklassifikat bħala medicina li għandha tneħħija baxxa. Il-half-life tal-eliminazzjoni hi madwar 7 sigħat f'individwi f'saħħithom u madwar 12-il siegħa fil-pazjenti.

### Linearità

Il-farmakokinetika ta' riociguat hi lineari minn 0.5 sa 2.5 mg. Il-varjabilità bejn l-individwi (CV) tal-esponiment għal riociguat (AUC) fid-doži kollha hi madwar 60%.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Sess*

*Data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti minhabba s-sess tal-persuna fl-esponiment għal riociguat.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Ma twettqux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' riociguat f'pazjenti pedjatriċi.

#### *Popolazzjoni anzjana*

Pazjenti anzjani (65 sena jew aktar) urew konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma minn pazjenti iżgħar, b'valuri medji tal-AUC li kienu madwar 40% oġhla fl-anzjani, l-aktar minhabba tnaqqis (apparenti) fit-tneħħija totali u mill-kliewi.

#### *Differenzi bejn razza u oħra*

*Data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti bejn razza u oħra.

#### *Kategoriji differenti ta' piż*

*Data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti minhabba l-piż fl-esponiment għal riociguat.

#### *Indeboliment tal-fwied*

F'pazjenti b'ċirrozi (li ma jpejpux) b'indeboliment hafif tal-fwied (ikklassifikat bħala Child Pugh A), l-AUC medja ta' riociguat żdiedet b'35% meta mqabbla ma' kontrolli f'saħħithom, u dan huwa fi hdan varjabilità normali bejn individwu u ieħor. F'pazjenti b'ċirrozi (li ma jpejpux) b'indeboliment moderat tal-fwied (ikklassifikat bħala Child Pugh B), l-AUC medja ta' riociguat żdiedet b'51% meta mqabbla ma' kontrolli f'saħħithom. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ikklassifikat bħala Child Pugh C).

Pazjenti b'ALT ta'  $> 3 \times$  ULN u bilirubina ta'  $> 2 \times$  ULN ma gewx studjati (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

B' mod ġenerali, il-valuri ta' esponiment għal riociguat normalizzati għad-doża medja u l-piż kienu oġhla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-

kliewi. Valuri li jikkorrispondu għall-metabolit ewlieni kienu oghla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. F'individwi li ma jpejpux b'indeboliment hafif (tnehhija tal-krejinina 80-50 mL/min), moderat (tnehhija tal-krejinina <50-30 mL/min) jew sever (tnehhija tal-krejinina <30 mL/min) tal-kliewi, il-koncentrazzjonijiet ta' riociguat fil-plażma (AUC) ždiedu bi 53%, 139% jew 54%, rispettivament.

*Data* f'pazjenti bi tnehhija tal-krejinina ta' <30 mL/min hi limitata u m'hemmx *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi.

Minhabba l-livell għoli ta' twaħhil mal-proteini fil-plażma, riociguat mhux mistenni li jitneħħa permezz ta' dijalisi.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża wahda, fototossicità, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċifiku għall-bnedmin.

L-effetti osservati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu primarjament minhabba l-attività farmakodinamika esaġerat ta' riociguat (effetti emodinamiċi u rilassament tal-muskoli l-lixxi).

F'firien żagħżagħ u adolexxenti, li kienu qed jikbru, kienu osservati effetti fuq il-formazzjoni tal-ghadam. F'firien żagħżagħ, it-tibdil kien jikkonsisti fi thaxxin tal-ghadam trabekulari u fi tkabbir żejjed tal-ghadam u mmudellar mill-ġdid tal-ghadam *metaphyseal* u *diaphyseal*, filwaqt li f'firien adolexxenti kienet osservata žieda ġenerali tal-massa tal-ghadam. Ma kinux osservati effetti bħal dawn f'firien adulti.

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien, tnaqqis fil-piż tat-testikoli seħħ f'esponiment sistemiku ta' madwar 7 darbiet l-esponiment fil-bniedem, filwaqt li ma kien osservat l-ebda effett fuq il-fertilità maskili u femminili. Kien osservat passagg moderat mill-barriera tal-plaċenta. Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ta' riociguat. Fil-firien, kienet osservata žieda fir-rata ta' malformazzjoni kardijaka kif ukoll rata mnaqqa ta' ġestazzjoni minhabba assorbiment mill-ġdid bikri f'esponiment sistemiku tal-omm ta' madwar 7 darbiet l-esponiment fil-bniedem (2.5 mg tliet darbiet kuljum). Fil-fniek, b'bidu ta' esponiment sistemiku ta' madwar 3 darbiet l-esponiment fil-bniedem (2.5 mg tliet darbiet kuljum) kienu osservati abort u tossicità fuq il-fetu.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Qalba tal-pillola:

cellulose microcrystalline  
crospovidone (tip B)  
hypromellose 5 cP  
magnesium stearate  
lactose monohydrate  
sodium laurilsulfate

#### Kisja b'rita:

hydroxypropylcellulose  
hypromellose 3 cP  
propylene glycol (E 1520)  
titanium dioxide (E 171)  
iron oxide isfar (E 172) (f'pilloli ta' 1 mg, 1.5 mg, 2 mg u 2.5 mg biss)  
iron oxide aħmar (E 172) (f'pilloli ta' 2 mg u 2.5 mg biss)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-fojl tal-PP/Aluminju.

Daqsijiet tal-pakkett: 42, 84, 90 jew 294 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

### Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta’ Marzu 2014

Data tal-aħhar tiġdid:

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita  
Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita  
riociguat

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg jew 2.5 mg ta' riociguat.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

42 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita  
90 pillola miksija b'rita  
294 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

Bayer (logo)

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Adempas 0.5 mg – pakkett ta' 42 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/001  
Adempas 0.5 mg – pakkett ta' 84 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/002  
Adempas 0.5 mg – pakkett ta' 90 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/003  
Adempas 0.5 mg – pakkett ta' 294 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/016  
Adempas 1 mg – pakkett ta' 42 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/004  
Adempas 1 mg – pakkett ta' 84 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/005  
Adempas 1 mg – pakkett ta' 90 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/006  
Adempas 1 mg – pakkett ta' 294 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/017  
Adempas 1.5 mg – pakkett ta' 42 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/007  
Adempas 1.5 mg – pakkett ta' 84 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/008  
Adempas 1.5 mg – pakkett ta' 90 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/009  
Adempas 1.5 mg – pakkett ta' 294 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/018  
Adempas 2 mg – pakkett ta' 42 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/010  
Adempas 2 mg – pakkett ta' 84 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/011  
Adempas 2 mg – pakkett ta' 90 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/012  
Adempas 2 mg – pakkett ta' 294 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/019  
Adempas 2.5 mg – pakkett ta' 42 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/013  
Adempas 2.5 mg – pakkett ta' 84 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/014  
Adempas 2.5 mg – pakkett ta' 90 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/015  
Adempas 2.5 mg – pakkett ta' 294 pillola miksija b'rita - EU/1/13/907/020

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Adempas 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg jew 2.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:

SN:

NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA - PAKKETTI TA' 42, 84, 90, 294 PILLOLA MIKSIJA B'RITA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Adempas 0.5 mg pilloli  
Adempas 1 mg pilloli  
Adempas 1.5 mg pilloli  
Adempas 2 mg pilloli  
Adempas 2.5 mg pilloli  
riociguat

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Bayer (Logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

IT-TNEJN  
IT-TLIETA  
L-ERBGHA  
IL-HAMIS  
IL-GIMGHA  
IS-SIBT  
IL-HADD



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita

Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita

Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita

Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita

riociguat

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Adempas u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Adempas
3. Kif għandek tiehu Adempas
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Adempas
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Adempas u għalxiex jintuza

Adempas fih is-sustanza attiva riociguat. Riociguat hu tip ta' mediċina li tisfejjaħ stimulator ta' guanylate cyclase (sGC - *guanylate cyclase stimulator*). Jaħdem billi jwessa' l-arterji pulmonari (il-kanali tad-demm li jgħaqqu l-qalb mal-pulmun), u jagħmilha iktar faċli għall-qalb biex tippompja d-demm għal ġol-pulmun. Adempas jista' jintuza biex jikkura adulti b'ċerti forom ta' pressjoni pulmonari għolja, kondizzjoni li fiha dawn il-kanali tad-demm jidjieu, u dan jagħmilha aktar diffiċli għall-qalb biex tippompja d-demm minn ġewwa fihom u jwassal għal pressjoni għolja fil-kanali. Peress li l-qalb teħtieġ taħdem aktar min-normal, persuni bi pressjoni pulmonari għolja iħossuhom għajjenin, storduti u bi qtugħ ta' nifs. Billi jwessa' l-arterji dojoq, Adempas iwassal għal titjib fil-hila tiegħek li twettaq attività fiżika.

Adempas jintuza f'kull waħda miż-żewġ tipi ta' pressjoni pulmonari għolja:

- **pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension).**  
F'CTEPH, il-kanali tad-demm tal-pulmun ikunu mblukkati jew djiequ b'emboli tad-demm. Adempas jista' jintuza f'pazjenti b'CTEPH li ma jistgħux jiġu operati, jew wara operazzjoni f'pazjenti li jibqa' jkollhom pressjoni għolja fil-pulmun jew li din terġa' titfaċċa.
- **ċerti tipi ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - pulmonary arterial hypertension).**  
F'PAH, il-ħajt tal-kanali tad-demm tal-pulmun jehxien u l-kanali jidjieu. Adempas huwa preskritt biss għal ċerti forom ta' PAH, jiġifieri PAH idjopatika (l-kawża ta' PAH mhix magħrufa), PAH li tintiret u PAH ikkawżata minn mard tat-tessut konnettiv. It-tabib tiegħek se jiċċekkja dan. Adempas jista' jittiehed waħdu jew flimkien ma' ċerti mediċini oħrajn li jintużaw għall-kura ta' PAH.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Adempas

### Tihux Adempas:

- jekk qed tiehu ċerti mediċini li jissejhu **inibituri ta' PDE5** (eż. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Dawn huma mediċini li jintużaw għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH) jew disfunzjoni erettili.
- jekk għandek **problemi severi tal-fwied** (indeboliment sever tal-fwied, Child Pugh C).
- jekk inti **allergiku** għal riociguat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti **tqila**.
- jekk qed **tiehu nitrates** jew **donaturi ta' nitric oxide** (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma, mediċini li ta' spiss jintużaw għall-kura ta' pressjoni għolja, ugiġh fis-sider jew mard tal-qalb. Dan jinkludi wkoll drogi għar-rikreazzjoni msejha '*poppers*'.
- jekk għandek **pressjoni baxxa** (pressjoni sistolika tad-demmm ta' inqas minn 95 mmHg) qabel tibda l-ewwel kura b'din il-mediċina.
- jekk għandek zieda fil-pressjoni fiċ-ċirkolazzjoni pulmonari tiegħek assoċjata mat-trobbija ta' qoxra fil-pulmuni, ta' kawża mhux magħrufa (pulmonite interstizjali idjopatika).

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel** u tihux Adempas.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Adempas jekk:

- dan l-aħhar kellek **hruġ ta' demm serju mill-pulmun**, jew jekk irċivejt kura biex tieqaf **tisgħol id-demmm** (embolizzazzjoni tal-arterji tal-bronki).
- tiehu **mediċini li jraqqu d-demmm** (sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demmm) għax dan jista' jikkawża hruġ ta' demm mill-pulmun. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak regolament.
- tħoss **qtugh ta' nifs** waqt il-kura b'din il-mediċina, dan jista' jkun ikkawżat minn akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan iseħħ.
- għandek xi sintomi ta' **pressjoni baxxa** bħal sturdament, mejt, jew hass hażin jew jekk qed tiehu mediċini biex ibaxxu l-pressjoni jew mediċini li jikkawżaw zieda fl-awrina jew jekk għandek problemi bil-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jimmonitorja l-pressjoni tiegħek. Jekk għandek aktar minn 65 sena, għandek riskju akbar li tiżviluppa pressjoni baxxa
- il-**kliewi tiegħek ma jahdmux kif support** (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min) jew jekk qiegħed **fuq id-dijalisi** għax l-użu ta' din il-mediċina mhuwiex rakkomandat.
- għandek **problemi moderati fil-fwied** (indeboliment tal-fwied, Child Pugh B).
- tibda jew tieqaf **tpejjep** waqt il-kura b'din il-mediċina, għax dan jista' jinfluwenza l-livell ta' riociguat fid-demmm tiegħek.

Int se tirċievi Adempas biss għal tipi speċjali ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - *pulmonary arterial hypertension*), ara sezzjoni 1. M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Adempas f'tipi oħra ta' PAH. Għalhekk l-użu ta' Adempas f'tipi oħra ta' PAH mhux rakkomandat. It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk Adempas hux adattat għalik.

### Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Adempas fi tfal u adolexxenti (inqas minn 18-il sena) għandu jiġi evitat peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma għewx determinati għal dan il-grupp ta' età.

### Mediċini oħra u Adempas

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, b'mod partikulari, mediċini li jintużaw għal:

- pressjoni għolja jew mard tal-qalb (bħal nitrates u amyl nitrite) fi kwalunkwe forma, għax m'għandekx tiehu dawn il-mediċini flimkien ma' Adempas.
- pressjoni għolja fil-kanali tal-pulmun (l-arterji tal-pulmun) għax m'għandekx tiehu ċerti mediċini (sildenafil u tadalafil) flimkien ma' Adempas. Mediċini oħra għall-pressjoni għolja fil-



- kanali tal-pulmun (PAH) bħal bosentan u iloprost jistgħu jintużaw flimkien ma' Adempas, iżda xorta għandek tgħid lit-tabib tiegħek.
- disfunzjoni erettili (bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil), għax m'għandekx tiehu dawn il-mediċini flimkien ma' Adempas.
  - infezzjonijiet ikkawżati mill-fungu (bħal ketoconazole, itraconazole).
  - infezzjoni bl-HIV (bħal ritonavir).
  - epilessija (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone).
  - depressjoni (St. John's Wort).
  - prevenzjoni ta' rifjut ta' organi trapjantati (ciclosporin).
  - uġiġh fil-ġogi u l-muskoli (niflumic acid).
  - kanċer (bħal erlotinib, gefitinib).
  - mard fl-istonku jew hruq ta' stonku (antaċidi bħal aluminium hydroxide/magnesium hydroxide). Dawn il-mediċini antaċidi għandhom jittiehdu mill-inqas sagħtejn qabel jew siegħa wara li tiehu Adempas.
  - dardir, rimettar (tħossok imdardar jew tirremetti) (bħal granisetron).

### **Tipjip**

Jekk tpejjep, hu rakkomandat li tieqaf, għax it-tipjip jista' jnaqqas l-effettività ta' dawn il-pilloli. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk tpejjep jew jekk tieqaf tpejjep matul il-kura.

### **Tqala u treddiġh**

#### *Tqala*

Tihux Adempas matul it-tqala. Jekk hemm xi ċans li tista' toħroġ tqila, uża mezzi affidabbli ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tiehu dawn il-pilloli. Avzata wkoll biex tagħmel testijiet tat-tqala kull xahar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

#### *Treddiġh*

Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel tiehu din il-mediċina għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi miegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddiġh jew jekk twaqqafx il-kura b' Adempas.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Adempas għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Dan jista' jikkawża effetti sekondarji bħal sturdament. Għandek tkun konxju tal-effetti sekondarji ta' din il-mediċina qabel ma ssuq jew tuża magni (ara sezzjoni 4).

### **Adempas fih il-lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

### **Adempas fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

## **3. Kif għandek tiehu Adempas**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Il-kura għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' CTEPH jew PAH. Matul l-ewwel ġimghat ta' kura, it-tabib tiegħek se jkollu bżonn li jkejjillek il-prensioni f'intervalli regolari. Adempas hu disponibbli f'qawwiet differenti, u billi jiċċekkja l-prensioni tiegħek regolarment fil-bidu tal-kura tiegħek, it-tabib tiegħek se jiżgura li inti tkun qed tiehu d-doża adattata.

### Pilloli mfarrka:

Jekk ikollok diffikultà biex tibra' l-pillola shiha, kellem lit-tabib tieghek dwar modi ohra kif tista' tiehu Adempas. Il-pillola tista' tigi mfarrka u tithallat mal-ilma jew ma' ikel artab, bhal zalza tat-tuffieh, immedjatement qabel ma tehodha.

### **Doża**

Id-doża rakkomandata tal-bidu hija pillola waħda ta' 1 mg li tittiehed 3 darbiet kuljum għal ġimagħtejn.

Il-pilloli għandhom jittiehdu 3 darbiet kuljum, b'intervall ta' madwar 6 sa 8 sigħat bejniethom.

Ġeneralment jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Madankollu, jekk inti suxxettibbli għal pressjoni baxxa (ipotensjoni), m'għandekx taqleb minn teħid ta' Adempas mal-ikel għal teħid ta' Adempas mingħajr ikel peress li dan jista' jaffettwa kif tirreagixxi għal din il-mediċina

It-tabib tieghek se jzid id-doża kull ġimagħtejn sa massimu ta' 2.5 mg 3 darbiet kuljum (doża massima ta' kuljum ta' 7.5 mg) hlief jekk ikollok xi effetti sekondarji jew pressjoni baxxa hafna. F'dan il-każ, it-tabib tieghek se jagħtik riċetta għal Adempas fl-oghla doża li inti tkun komdu biha. Għal xi pazjenti, doži iktar baxxi tliet darbiet kuljum jistgħu jkunu biżżejjed. L-aħjar doża se tintgħazel mit-tabib tieghek.

### *Konsiderazzjonijiet speċjali għal pazjenti bi problemi tal-kliwi jew tal-fwied*

Għandek tgħid lit-tabib tieghek jekk għandek mard tal-kliwi jew tal-fwied. Id-doża tieghek jista' jkollha bżonn li tigi aġġustata. Jekk għandek problemi severi tal-fwied (Child Pugh Ċ), tiħux Adempas

### *65 sena jew aktar*

Jekk għandek 65 sena jew aktar it-tabib tieghek se joqgħod attent aktar biex jaġġusta d-doża tieghek ta' Adempas peress li jista' jkollok riskju akbar ta' pressjoni baxxa.

### *Konsiderazzjonijiet speċjali għal pazjenti li jpejpu*

Għandek għid lit-tabib tieghek jekk tibda jew tieqaf tpejjeq waqt il-kura b'din il-mediċina. Id-doża tieghek tista' tigi aġġustata.

### **Jekk tiehu Adempas aktar milli suppost**

Jekk tiehu aktar pilloli milli suppost u jkollok kwalunkwe effetti sekondarji (ara sezzjoni 4), jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tieghek. Jekk il-pressjoni tieghek titbaxxa (dan jista' jġieghlek li thossok stordut), allura jista' jkollok bżonn ta' attenzjoni medika immedjata.

### **Jekk tinsa tiehu Adempas**

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, kompli bid-doża li jkun imiss kif ippjanat.

### **Jekk tieqaf tiehu Adempas**

Tiqafx tiehu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tieghek, għax din il-mediċina tipprevjeni l-progressjoni tal-marda. Jekk il-kura tieghek jkollha titwaqqaf għal 3 ijiem jew aktar, jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek qabel terġa' tibda l-kura tieghek mill-ġdid.

### **Jekk qed taqleb minn sildenafil jew tadalafil għal Adempas jew viċi versa**

- Jekk qed twaqqaf sildenafil, trid tistenna mill-inqas 24 siegħa qabel ma tiehu Adempas.
- Jekk qed twaqqaf tadalafil, għandek tistenna mill-inqas 48 siegħa qabel ma tiehu Adempas.
- Jekk qed twaqqaf Adempas biex taqleb għal mediċina ohra li tissejjah inibitur ta' PDE5 (eż. sildenafil jew tadalafil) trid tistenna mill-inqas 24 siegħa mill-aħħar doża tieghek ta' Adempas qabel ma tiehu l-inibitur ta' PDE5.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-iktar effetti sekundarji **serji** huma:

- **tisgħol id-demm** (emoptisi) (effett sekundarju komuni, jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni),
- **ħruġ ta' demm akut mill-pulmun** (emorraġija pulmonari) li jista' jwasslek li tisgħol id-demm, kienu osservati każijiet b'eżitu fatali (effett sekundarju mhux komuni, jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100 persuni).

Jekk dan isehh, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** għax jista' jkollok bżonn ta' kura medika urgenti.

#### Lista globali ta' effetti sekundarji possibbli:

**Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna waħda minn kull 10

- uġiġh ta' ras
- sturdament
- indigestjoni (dispepsja)
- nefha fir-riglejn/dirghajn (edima periferali)
- dijarea
- thossok imdardar jew tirremetti (dardir u rimettar)

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- infjammazzjoni fis-sistema diġestiva (gastroenterite)
- tnaqqis ta' ċelluli homor tad-demm (anemija) li huwa osservat bhala ġilda pallida, dgħufija jew qtugħ ta' nifs
- thoss qalbek thabbat b'mod irregolari, bil-qawwi jew b'mod mgħaġġel (palpitazzjoni)
- pressjoni baxxa
- tinfaraġ (epistassi)
- diffikultà biex tiehu nifs minn imnieher (kongestjoni fl-imnieher)
- uġiġh fl-istonku, fl-imsaren jew fiż-żaqq (uġiġh gastrointestinali u addominali)
- ħruq ta' stonku (marda ta' rifluss gastro-esofagali)
- diffikultà biex tibra' (disfaġja)
- stitikezza
- gass żejjed (nefha fl-addome)

#### Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

#### 5. Kif taħzen Adempas

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Adempas

- **Is-sustanza attiva** hi riociguat.
  - Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 0.5 mg ta' riociguat.
  - Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' riociguat.
  - Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 1.5 mg ta' riociguat.
  - Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg ta' riociguat.
  - Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita*  
Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' riociguat.
  
- **Is-sustanzi l-oħra huma:**
  - Qalba tal-pillola:* cellulose microcrystalline, crospovidone (tip B), hypromellose 5 cP, lactose monohydrate, magnesium stearate u sodium laurilsulfate (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 għal informazzjoni addizzjonali dwar lactose).
  - Kisja b'rita:* hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylene glycol (E 1520) u titanium dioxide (E 171).
  - Il-pilloli Adempas 1 mg u 1.5 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E 172).
  - Il-pilloli Adempas 2 mg u 2.5 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E172) u iron oxide ahmar (E 172).

### Kif jidher Adempas u l-kontenut tal-pakkett

Adempas hu pillola miksija b'rita:

*Adempas 0.5 mg pilloli miksija b'rita*

- *Pillola ta' 0.5 mg:* pilloli bojod, tondi u bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda, u b'0.5 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 1 mg pilloli miksija b'rita*

- *Pillola ta' 1 mg:* pilloli ta' lewn isfar ċar, tondi u bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda, u b'1 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 1.5 mg pilloli miksija b'rita*

- *Pillola ta' 1.5 mg:* pilloli ta' lewn isfar-oranġjo, tondi u bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda, u b'1.5 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 2 mg pilloli miksija b'rita*

- *Pillola ta' 2 mg:* pilloli ta' lewn oranġjo ċar, tondi u bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda, u b'2 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 2.5 mg pilloli miksija b'rita*

- *Pillola ta' 2.5 mg:* pilloli ta' lewn ahmar-oranġjo, tondi u bikonvessi ta' 6 mm, immarkati bis-salib ta' Bayer fuq naħa waħda, u b'2.5 u "R" fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli f'pakketti ta':

- 42 pillola: żewġ folji trasparenti b'kalendarju ta' 21 pillola kull waħda.
- 84 pillola: erba' folji trasparenti b'kalendarju ta' 21 pillola kull waħda.
- 90 pillola: hames folji trasparenti ta' 18-il pillola kull waħda.
- 294 pillola: erbatax-il folja trasparenti b'kalendarju ta' 21 pillola kull waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq.

### **België / Belgique / Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
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 BVBA/SPRL  
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 2612)  
email@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 A.Φ.B.E.E  
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

**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

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.