

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane  
Adempas 1 mg tabletki powlekane  
Adempas 1,5 mg tabletki powlekane  
Adempas 2 mg tabletki powlekane  
Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg riocyguatu.

### Adempas 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg riocyguatu.

### Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1,5 mg riocyguatu.

### Adempas 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg riocyguatu.

### Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg riocyguatu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

#### *Adempas 0,5 mg tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 0,5 mg zawiera 37,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

#### *Adempas 1 mg tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 37,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

#### *Adempas 1,5 mg tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 1,5 mg zawiera 36,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

#### *Adempas 2 mg tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 2 mg zawiera 36,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

#### *Adempas 2,5 mg tabletki powlekane*

Każda tabletki powlekana 2,5 mg zawiera 35,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

- Tabletki 0,5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 0,5 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 1 mg: jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 i "R" po drugiej stronie.

- Tabletki 1,5 mg: pomarańczowo-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1.5 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 2 mg: jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 2,5 mg: czerwono-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2.5 i "R" po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)

Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:

- z nieoperowalnym CTEPH;
  - z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym;
- w celu poprawy wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. *Pulmonary arterial hypertension*)

Adempas w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Skuteczność wykazano wśród populacji pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu CTEPH lub PAH.

#### Dawkowanie

##### *Dostosowywanie dawki*

Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi  $\geq 95$  mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD, ang. *six-minute walk distance*) przy dawce 1,5 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 5.1). Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę.

##### *Dawka podtrzymująca*

Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.

### *Stosowanie z jedzeniem*

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli u pacjenta występuje skłonność do niedociśnienia, nie zaleca się zmieniać sposobu przyjmowania leku Adempas z posiłkiem na bez posiłku, gdyż powoduje to wzrost stężenia riocyguatu przyjmowanego bez posiłku w porównaniu do przyjmowania z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

### *Przerwanie leczenia*

Jeśli leczenie musi być przerwane na 3 dni lub dłużej, leczenie należy ponownie rozpocząć dawką 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie i kontynuować ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

### *Przejsście pomiędzy inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) a riocyguatem*

Stosowanie syldenafilu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem riocyguatu. Stosowanie tadalafilu musi zostać przerwane co najmniej 48 godzin przed podaniem riocyguatu. Stosowanie riocyguatu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem inhibitora PDE5. Zaleca się monitorowanie oznak i objawów niedociśnienia po każdym przejściu (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

### Szczególne grupy pacjentów

Indywidualne dostosowanie dawki na początku leczenia umożliwia dopasowanie dawki do potrzeb pacjenta.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starsi) istnieje większe ryzyko niedociśnienia i dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) i dlatego stosowanie produktu leczniczego Adempas jest przeciwwskazane u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych. Z tego powodu produkt leczniczy Adempas nie jest zalecany u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80-30 ml/min) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy Adempas (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności riocyguatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych klinicznych. Dane niekliniczne wskazują na działania niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tych odkryć należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży.

### *Pacjenci palący*

Pacjentom aktualnie palącym należy doradzić zaprzestanie palenia tytoniu z powodu ryzyka słabszej odpowiedzi. Stężenie riocyguatu w osoczu pacjentów palących jest mniejsze w porównaniu z pacjentami niepalącymi. U pacjentów palących lub rozpoczynających palenie podczas leczenia może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki dobowej 2,5 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 4.5 i 5.2).

U pacjentów, którzy zaprzestaną palenia tytoniu, może być konieczne zmniejszenie dawki.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

### *Rozkruszone tabletki*

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki Adempas można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkty 4.2. i 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.4, 4.5, 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw poppersy (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.
- Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) (patrz punkt 5.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W tętnicznym nadciśnieniu płucnym badania riocyguatu przeprowadzono głównie w postaciach związanych z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Stosowanie riocyguatu w innych niebadanych postaciach PAH nie jest zalecane (patrz punkt 5.1).

W przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym, stosuje się z wyboru endarterektomię płucną, ponieważ daje ona możliwość wyleczenia. Zgodnie ze standardową praktyką medyczną, przed rozpoczęciem leczenia riocyguatem ekspert powinien ocenić możliwość operacji.

### Zarostowa choroba żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan sercowo-naczyniowy pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (PVOD, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*). Z tego powodu podawanie riocyguatu takim pacjentom nie jest zalecane. W przypadku wystąpienia objawów obrzęku płuc należy rozważyć możliwość wystąpienia powiązanej PVOD i należy przerwać leczenie riocyguatem.

### Krwawienie z dróg oddechowych

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest dokładne kontrolowanie pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiopłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy unikać u pacjentów z ciężkim krwiopłuciem w wywiadzie lub u pacjentów poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej. W przypadku krwawienia z dróg oddechowych lekarz przepisujący powinien regularnie oceniać stosunek korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia.

Ciężkie krwawienie wystąpiło u 2,4% (12/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie krwiopłucie wystąpiło u 1% (5/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów przyjmujących placebo, w tym jeden przypadek zakończony zgonem. Ciężkie zdarzenia krwotoczne obejmowały również dwie pacjentki z krwawieniem z pochwy, dwie osoby z krwotokiem w miejscu cewnikowania, pojedyncze przypadki krwiaka podtwardówkowego, wmiotów z krwią, i krwotoku w jamie brzusznej.

### Niedociśnienie

Riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi (np. pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego).

Riocyguatu nie wolno stosować u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mmHg (patrz punkt 4.3). Pacjenci w wieku powyżej 65 lat są bardziej zagrożeni niedociśnieniem. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania riocyguatu tym pacjentom.

### Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych i dlatego produkt leczniczy Adempas nie jest zalecany u tych pacjentów. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do kluczowych badań. Ekspozycja na riocyguat jest większa u tych pacjentów (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

### Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh); riocyguat jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Dane farmakokinetyczne wykazują, że większa ekspozycja na riocyguat była obserwowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh). (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Brak doświadczenia klinicznego z riocyguatem u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych (>3 x górna granica normy (GGN)) lub z podwyższonym stężeniem bilirubiny bezpośrednio (>2 x GGN) przed rozpoczęciem leczenia; riocyguat nie jest zalecany dla tych pacjentów.

## Ciąża / antykoncepcja

Produkt leczniczy Adempas jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3). Dlatego kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

## Pacjenci palący

Stężenia riocyguatu w osoczu u osób palących są zmniejszone w porównaniu do niepalących. U pacjentów, którzy rozpoczynają lub rzucają palenie podczas leczenia riocyguatem może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

## Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

- Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP) i glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) nie jest zalecane z powodu wyraźnego zwiększenia ekspozycji na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2).
- Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi inhibitorami CYP1A1, takimi jak inhibitorem kinazy tyrozynowej erlotynibem, i silnymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP), takimi jak lek immunosupresyjny cyklosporyna A, może zwiększać ekspozycję na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych produktów leczniczych. Należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć zmniejszenie dawki riocyguatu.

## Adempas zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## Adempas zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Azotany*

W badaniu klinicznym największa dawka produktu leczniczego Adempas (2,5 mg tabletki trzy razy na dobę) nasilała działanie obniżające ciśnienie krwi podawanej podjęzykowo nitrogliceryny (0,4 mg), przyjmowanej 4 i 8 godzin po podaniu dawki riocyguatu. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Adempas z azotanami lub produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotyn amylny) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw poppersy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Inhibitory PDE 5*

Badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych wykazały addytywne działanie zmniejszające systemowe ciśnienie krwi w przypadku skojarzenia z syldenafilem lub wardenafilem. Przy zwiększonych dawkach w niektórych przypadkach obserwowano ponadaddytywne działanie na systemowe ciśnienie krwi.

W rozpoznawczym badaniu interakcji z udziałem 7 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg trzy razy na dobę), dawki pojedyncze riocyguatu (kolejno 0,5 mg i 1 mg)

wykazywały addytywne działanie hemodynamiczne. W badaniu tym nie badano dawek powyżej 1 mg riocyguatu.

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie leczenia skojarzonego z udziałem 18 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg trzy razy na dobę) i riocyguatem (1,0 mg do 2,5 mg trzy razy na dobę) w porównaniu z syldenafilem w monoterapii. W długookresowej części stanowiącej przedłużenie tego badania (bez grupy kontrolnej) jednoczesne stosowanie syldenafilu i riocyguatu prowadziło do wysokiego odsetka przerwania leczenia, głównie z powodu niedociśnienia. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Badanie RESPITE było 24-tygodniowym, niekontrolowanym badaniem mającym na celu zbadanie przejścia z inhibitorów PDE5 na riocyguat, u 61 dorosłych pacjentów z PAH na stabilnej dawce inhibitorów PDE5. Wszyscy pacjenci w badaniu należeli do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO i u 82% spośród tych pacjentów zastosowano leczenie podstawowe antagonistą receptora endoteliny (ERA). W przypadku przejścia z inhibitorów PDE5 na riocyguat, średni czas bez leczenia dla syldenafilu to 1 dzień i dla tadalafilu to 3 dni. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach kluczowych; nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w okresie przejściowym. Sześciu pacjentów (10%) doświadczyło co najmniej raz pogorszenia stanu klinicznego, w tym wystąpiły 2 zgony niezwiązane z lekiem stosowanym w badaniu. Zmiany w stosunku do stanu początkowego wskazywały na korzystne efekty u wybranych pacjentów, np. poprawa wyników badania 6MWD (+31m), stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) i WHO FC I/II/III/IV, % (2/52/46/0), wskaźnika sercowego (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Warfaryna/fenprokumon*

Jednoczesne leczenie riocyguatem i warfaryną nie zmieniało czasu protrombinowego wydłużonego przez lek przeciwzakrzepowy. Nie jest również spodziewane, aby jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonom) zmieniało czas protrombinowy.

*In vivo* wykazano brak interakcji farmakokinetycznych między riocyguatem a substratem CYP2C9 warfaryną.

#### *Kwas acetylosalicylowy*

Riocyguat nie wydłużał czasu krwawienia spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy ani nie miał wpływu na agregację płytek krwi u ludzi.

#### Oddziaływanie innych substancji na riocyguat

Riocyguat jest usuwany głównie przez metabolizm tlenowy zależny od cytochromu P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), bezpośrednio wydalanie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kąłem i wydalanie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

Wykazano *in vitro*, że ketokonazol, będący silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp), jest wieloszlakowym inhibitorem CYP i P-gp/białka oporności raka piersi (BCRP) dla metabolizmu i wydalania riocyguatu (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podawanie 400 mg ketokonazolu raz na dobę prowadziło do 150% (zakres do 370%) zwiększenia średniego AUC riocyguatu i 46% zwiększenia średniego C<sub>max</sub>. Końcowy okres półtrwania zwiększył się z 7,3 do 9,2 godzin, a klirens całkowity w organizmie zmniejszył się z 6,1 do 2,4 l/h.

Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze silnie hamujące P-gp/BCRP, takie jak cyklosporyna A o działaniu immunosupresyjnym, należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).



Inhibitory dla UDP-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu). W przypadku jednoczesnego stosowania tych substancji należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Spośród badanych *in vitro* rekombinowanych izoform CYP, CYP1A1 najsukuteczniej katalizował tworzenie głównego metabolitu riocyguatu. Klasę inhibitorów kinazy tyrozynowej zidentyfikowano jako silne inhibitory CYP1A1, przy czym erlotynib i gefitynib miały największe działanie hamujące *in vitro*. Z tego powodu interakcje lekowe wywołane hamowaniem CYP1A1 mogłyby prowadzić do zwiększonej ekspozycji na riocyguat, zwłaszcza u pacjentów palących tytoń (patrz punkt 5.2). Silne inhibitory CYP1A1 należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi zwiększającymi pH w górnym odcinku układu pokarmowego może prowadzić do mniejszej biodostępności po podaniu doustnym.

Jednoczesne podawanie leku zobojętniającego kwas żołądkowy wodorotlenku glinu / wodorotlenku magnezu zmniejszało średnie AUC riocyguatu o 34% i średnie  $C_{max}$  o 56% (patrz punkt 4.2). Między podaniem riocyguatu a leku zobojętniającego kwas żołądkowy powinna upłynąć co najmniej 1 godzina.

Bosentan, który jest opisywany jako umiarkowany induktor CYP3A4, prowadził do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z PAH o 27% (patrz punkty 4.1 i 5.1). W przypadku jednoczesnego stosowania z bosetanem należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

#### *Palenie tytoniu*

U pacjentów palących papierosy ekspozycja na riocyguat jest zmniejszona o 50-60% (patrz punkt 5.2). Z tego powodu należy doradzić pacjentom zaprzestanie palenia tytoniu (patrz punkt 4.2).

#### Oddziaływanie riocyguatu na inne substancje

Riocyguat i jego główny metabolit są silnymi inhibitorami CYP1A1 *in vitro*. Z tego powodu nie można wykluczyć klinicznie istotnych interakcji z jednocześnie podawanymi lekami, które są w znacznym stopniu usuwane poprzez biotransformację zależną od CYP1A1, takimi jak erlotynib lub granisetron.

Riocyguat i jego główny metabolit nie są inhibitorami ani induktorami głównych izoform CYP (w tym CYP 3A4), czy też transporterów (np. P-gp/BCRP), *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych w osoczu.

W trakcie stosowania produktu leczniczego Adempas pacjentki nie mogą zająć w ciążę (patrz punkt 4.3). Riocyguat (w dawce 2,5 mg 3 razy na dobę) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na stężenia w osoczu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol, podczas łącznego stosowania u zdrowych kobiet. Na podstawie tego badania, oraz biorąc pod uwagę, że riocyguat nie jest induktorem żadnych istotnych enzymów metabolicznych, nie przewiduje się również interakcji z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Adempas.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i przenikanie przez łożysko (patrz punkt 5.3). Z tego powodu produkt leczniczy Adempas jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

### Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet karmiących piersią. Dane uzyskane na zwierzętach wskazują, że riocyguat przenika do mleka. Ze względu na możliwe ciężkie działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Adempas nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia tym produktem należy przerwać karmienie piersią.

### Płodność

Nie przeprowadzono u ludzi specyficznych badań riocyguatu, oceniających jego wpływ na płodność. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy jąder, ale nie występował wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Znaczenie tego wyniku dla ludzi jest nieznane.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Adempas wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni ocenić, w jaki sposób reagują na ten produkt leczniczy, zanim będą prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Adempas oceniano w badaniach fazy III u 681 pacjentów z CTEPH i PAH, otrzymujących co najmniej jedną dawkę riocyguatu (patrz punkt 5.1).

Większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas (do 2,5 mg trzy razy na dobę), były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

U pacjentów z CTEPH lub PAH, leczonych produktem leczniczym Adempas zaobserwowano ciężkie krwioplucie i krwotok płucny, w tym przypadki zakończone zgonem, (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Adempas u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane, zidentyfikowane w 12- i 16-tygodniowych badaniach

kluczonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przedstawiono w tabeli poniżej jako zbiorcza częstość występowania (patrz tabela 1).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Adempas wymieniono w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1:** Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Adempas w badaniach fazy III

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Ból głowy		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie, Krwawienie z nosa, Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwotok płucny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, Biegunka, Nudności, Wymioty	Zapalenie żołądka, Refluks żołądkowo-przełykowy, Dysfagia, Bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, Zaparcia, Rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy		

\* w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano nieumyślne przedawkowanie przy całkowitych dawkach dobowych 9-25 mg riocyguatu w okresie 2-32 dni. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych przy mniejszych dawkach (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy zastosować zgodnie z potrzebą standardowe leczenie wspomagające.

W przypadku wyraźnego niedociśnienia może być konieczne aktywne leczenie wspomagające układ krążenia.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie oczekuje się, by riocyguat ulegał dializie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie (leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym)  
kod ATC: C02KX05

#### Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenku azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP).

Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie.

Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP.

Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

#### Działanie farmakodynamiczne

Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP prowadząc do znacznej poprawy naczyniowej hemodynamiki płucnej i zwiększenia wydolności wysiłkowej.

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu w osoczu a parametrami hemodynamicznymi, takimi jak układowy i naczyniowy opór płucny, skurczowe ciśnienie krwi i pojemność minutowa serca.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### *Skuteczność u pacjentów z CTEPH*

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (CHEST-1) przeprowadzono z udziałem 261 dorosłych pacjentów z nieoperowalnym, przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) (72%) lub przetrwałym albo nawrotowym CTEPH po endarterektomii tętnic płucnych (PEA; 28%). Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riociguatu co 2 tygodnie na podstawie skurczowego ciśnienia krwi pacjenta i objawów przedmiotowych lub podmiotowych niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg-2,5 mg trzy razy na dobę), którą następnie utrzymano przez kolejne 8 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 16).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów leczonych riociguatem wynosiło 46 m (95% przedział ufności (CI): 25 m-67 m;  $p < 0,0001$ ) w porównaniu z placebo. Wyniki były zgodne w głównych ocenianych podgrupach (analiza ITT, patrz tabela 2).

**Tabela 2:** Wpływ riocyguatu na wyniki testu 6MWD w badaniu CHEST-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI, [wartość p]	46 25 do 67 [ $<0,0001$ ]	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	56 29 to 83	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	25 -10 to 61	
<b>Populacja pacjentów nieoperowalnych</b>	<b>Riocyguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
<b>Populacja pacjentów z CTEPH po PEA</b>	<b>Riocyguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych.

**Tabela 3:** Wpływ riocyguatu w badaniu CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i klasę funkcjonalną według WHO podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-444,0 -843,0 do -45,0 [ $<0,0001$ ]	
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Poprawa	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilna	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogorszenie	9 (5,2%)	6 (6,9%)
Wartość p	0,0026	

PVR – naczyniowy opór płucny

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z podobną częstością w obu grupach terapeutycznych (indywidualne dostosowanie dawki riocyguatu (IDT) 1,0-2,5 mg 2,9%; placebo 2,3%).

#### Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. W badaniu CHEST-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę.

Średnia zmiana w teście 6MWD od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu CHEST-2 (28 tygodni w badaniach CHEST-1 + CHEST-2) wynosiła 57 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu i 43 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo. Poprawa wyników testu 6MWD utrzymywała się przez 2 lata w badaniu CHEST-2. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej dla całej populacji (N = 237) wyniosła 57 m po 6 miesiącach (n = 218), 51 m po 9 miesiącach (n = 219), 52 m po 12 miesiącach (n = 209) i 48 m po 24 miesiącach (n = 193).

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 89%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 90%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 93% i 88%.

#### *Skuteczność u pacjentów z PAH*

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PATENT-1) przeprowadzono z udziałem 443 dorosłych pacjentów z PAH (indywidualne dostosowanie dawki riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254,

placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio ERA, ang. *endothelin receptor antagonist*; (43%) lub analogiem prostacykliny (podanie wziewne, doustne lub podskórne; 7%) i zdiagnozowano u nich idiopatyczne lub dziedziczne PAH (63,4%), PAH związane z chorobą tkanki łącznej (25,1%) i wrodzoną chorobę serca (7,9%). Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riocyguatu co 2 tygodnie w oparciu o skurczowe ciśnienie krwi pacjenta i objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg-2,5 mg trzy razy na dobę), która była następnie utrzymana przez kolejne 4 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 12).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów z indywidualnie dostosowaną dawką riocyguatu (IDT, ang. *individual dose titration*) wynosiło 36 m (95% CI: 20 m-52 m;  $p < 0,0001$ ) w porównaniu z placebo. U pacjentów uprzednio nieleczonych (n=189) wystąpiła poprawa o 38 m, a u pacjentów uprzednio leczonych (n=191) o 36 m (analiza ITT, patrz tabela 4). Dalsza rozpoznawcza analiza podgrup wykazała wpływ leczenia wynoszący 26 m (95% CI: 5 m-46 m) u pacjentów uprzednio leczonych ERA (n=167) i wpływ leczenia wynoszący 101 m (95% CI: 27 m-176 m) u pacjentów uprzednio leczonych analogami prostacykliny (n=27).



**Tabela 4:** Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI [wartość p]	36 20 do 52 [ $<0,0001$ ]		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocyguat CT (n=39)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	58 35 to 81		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=19)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	10 -11 to 31		
<b>Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocyguat CT (n=32)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	38 14 do 62		
<b>Populacja pacjentów uprzednio leczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=31)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	36 15 do 56		

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła trwała poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych (patrz tabela 5).

**Tabela 5:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocyguat CT (n=58)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocyguat CT (n=54)</b>
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-431,8 -781,5 do -82,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Poprawa	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilna	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogorszenie	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
Wartość p	0,0033		

U pacjentów leczonych riocyguatem występowało istotne opóźnienie czasu do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo ( $p=0,0046$ ; stratyfikowany test log-rank). (patrz tabela 6).

**Tabela 6:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

<b>Incydenty pogorszenia stanu klinicznego</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
Zgon	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitalizacje z powodu PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Zmniejszenie dystansu w teście 6MWD z powodu PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Stałe pogorszenie klasy czynnościowej z powodu PH	0	1 (0,8%)	0
Rozpoczęcie nowego leczenia PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacjenci leczeni riocyguatem wykazali istotną poprawę stopnia duszności w skali Borga CR 10 (średnia zmiana od wartości początkowej (SD): riocyguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2);  $p=0,0022$ ).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadziej w obu grupach terapeutycznych otrzymujących riocyguat niż w grupie otrzymującej placebo (riocyguat IDT 1,0-2,5 mg 3,1%; riocyguat CT 1,6%; placebo 7,1%).

## Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 396 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę. Średnia zmiana w teście 6MWD od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu PATENT-2 (24 tygodnie w badaniach PATENT-1 + PATENT-2) wynosiła 52 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu, 45 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo i 52 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-1,5 mg riocyguatu. Poprawa wyników testu 6MWD utrzymywała się przez 2 lata w badaniu PATENT-2. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej dla całej populacji (N = 396) wyniosła 53 m po 6 miesiącach (n = 366), 52 m po 9 miesiącach (n = 354), 50 m po 12 miesiącach (n = 351) i 46 m po 24 miesiącach (n = 316).

Prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 88%. Wyjściowe przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 98%, 96% i 93%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO wynosiło odpowiednio 96%, 91% i 84%.

### *Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP)*

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie fazy II (RISE-IIP) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riocyguatu u pacjentów z objawowym nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) zakończono przed terminem ze względu na zwiększenie ryzyka umieralności i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz brak skuteczności u pacjentów leczonych riocyguatem. W fazie głównej większa liczba pacjentów przyjmujących riocyguat zmarła (11% w porównaniu z 4%) lub miała poważne zdarzenia niepożądane (37% w porównaniu z 23%). W perspektywie długoterminowej, zmarło więcej pacjentów (21%) przyjmujących placebo a następnie riocyguat, w porównaniu z grupą pacjentów kontynuujących przyjmowanie riocyguatu (3%).

Z tego względu riocyguat jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (patrz punkt 4.3).

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adempas w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia płucnego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna riocyguatu jest wysoka (94%). Riocyguat jest szybko wchłaniany z maksymalnym stężeniem ( $C_{max}$ ) występującym 1-1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC,  $C_{max}$  było zmniejszone o 35%.

Dostępność biologiczna (AUC i  $C_{max}$ ) jest porównywalna dla produktu Adempas podawanego doustnie w postaci rozkruszonej tabletki, zawieszony w musie jabłkowym lub w wodzie, w porównaniu z całą tabletką (patrz punkt 4.2).

## Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza u ludzi jest wysoki i wynosi około 95%, przy czym wiązanie zachodzi głównie z albuminami surowicy i kwaśną glikoproteiną alfa-1. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, przy czym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 30 l.

## Metabolizm

N-demetylacja, katalizowana przez CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, jest głównym szlakiem biotransformacji riocyguatu, prowadząc do głównego, krążącego we krwi, aktywnego metabolitu M-1 (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu), który jest następnie metabolizowany do farmakologicznie nieaktywnego N-glukuronianu.

CYP1A1 katalizuje tworzenie się głównego metabolitu riocyguatu w wątrobie i płucach. Wiadomo, że jest on indukowany przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, które występują na przykład w dymie papierosowym.

## Eliminacja

Całkowita ilość riocyguatu (związek macierzysty i metabolity) wydalana się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego riocyguatu w kale.

W oparciu o dane *in vitro* riocyguat i jego główny metabolit są substratami białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i BCRP (białko oporności raka piersi). Przy klirensie ogólnoustrojowym wynoszącym około 3-6 l/h, riocyguat można uznać lek o małym klirensie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin u zdrowych osób i około 12 godzin u pacjentów.

## Liniowość

Właściwości farmakokinetyczne riocyguatu są liniowe w zakresie 0,5-2,5 mg. Zmienność międzyosobnicza (CV) ekspozycji na riocyguat (AUC) we wszystkich dawkach wynosi około 60%.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Płeć*

Dane farmakokinetyczne nie wykazały istotnych różnic spowodowanych płcią w zakresie narażenia na riocyguat.

### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę riocyguatu u dzieci i młodzieży.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi) wykazywali większe stężenie w osoczu niż młodsi pacjenci, przy średnich wartościach AUC u osób w podeszłym wieku większych o około 40%, głównie z powodu zmniejszonego klirensu (pozornego) całkowitego i nerkowego.

### *Różnice między grupami etnicznymi*

Dane farmakokinetyczne nie wykazują istotnych różnic między grupami etnicznymi.

### *Różne kategorie wagowe*

Dane farmakokinetyczne nie wykazały istotnych różnic spowodowanych masą w zakresie narażenia na riocyguat.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 35% w porównaniu ze zdrowymi osobami, co zawiera się w standardowej zmienności

międzyosobniczej. U pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 51% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Nie badano pacjentów z ALAT >3 x GGN i bilirubiną >2 x GGN (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Ogólnie średnie wartości narażenia na riocyguat, normalizowane względem dawki i masy, były większe u osób z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Odpowiednie wartości dla głównego metabolitu były większe u osób z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi osobami. U osób niepalących tytoniu z łagodnymi (klirens kreatyniny 80-50 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny <50-30 ml/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stężenie riocyguatu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 53%, 139% lub 54%.

Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów poddawanych dializie.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi riocyguat raczej nie będzie ulegał dializie.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają swoistego zagrożenia dla człowieka.

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były głównie spowodowane nasiloną aktywnością farmakodynamiczną riocyguatu (działanie hemodynamiczne i zmniejszające napięcie mięśni gładkich).

U rosnących, młodych i młodocianych szczurów obserwowano działanie na tworzenie się kości. U młodych szczurów zmiany polegały na zgrubieniu kości beleczkowej i hiperostozie oraz przebudowie kości przynasadowej i trzonu kości, podczas gdy u młodocianych szczurów obserwowano ogólne zwiększenie masy kostnej. Takiego działania nie obserwowano u dorosłych szczurów.

W badaniu płodności szczurów zmniejszenie masy jąder występowało przy ogólnoustrojowym narażeniu wynoszącym około 7-krotności narażenia ludzi, przy czym nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic. Obserwowano umiarkowane przenikanie przez barierę łożyskową. Badania toksyczności rozwojowej na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ riocyguatu na rozród. U szczurów obserwowano większy odsetek wad rozwojowych serca, jak również mniejszy odsetek cięż z powodu wczesnej resorpcji przy ogólnoustrojowym narażeniu matki wynoszącym około 7-krotności ekspozycji u ludzi (2,5 mg trzy razy na dobę). U królików obserwowano poronienia i toksyczny wpływ na płód, zaczynając od ogólnoustrojowej ekspozycji wynoszącej około 3-krotności ekspozycji u ludzi (2,5 mg trzy razy na dobę).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna  
krospowidon (typ B)  
hypromeloza 5 cP  
magnezu stearynian  
laktoza jednowodna  
sodu laurylosiarczan

#### Otoczka\*:

hydroksypropyloceluloza  
hypromeloza 3 cP  
glikol propylenowy (E 1520)  
tytanu dwutlenek (E 171)  
\* żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w tabletkach 1 mg; 1,5 mg; 2 mg i 2,5 mg)  
\* żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 2 mg i 2,5 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PP/Aluminium.

Wielkości opakowań: 42, 84, 90 lub 294 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane  
Adempas 1 mg tabletki powlekane  
Adempas 1,5 mg tabletki powlekane  
Adempas 2 mg tabletki powlekane  
Adempas 2,5 mg tabletki powlekane  
riocyguat

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg riocyguatu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
294 tabletki powlekane

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

Bayer (logo)

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY PO 42, 84, 90, 294 TABLETEK POWLEKANYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Adempas 0,5 mg tabletki  
Adempas 1 mg tabletki  
Adempas 1,5 mg tabletki  
Adempas 2 mg tabletki  
Adempas 2,5 mg tabletki  
riocyguat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

PN  
WT  
ŚR  
CZW  
PT  
SOB  
NDZ



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Adempas 0,5 mg tabletki powlekane**

**Adempas 1 mg tabletki powlekane**

**Adempas 1,5 mg tabletki powlekane**

**Adempas 2 mg tabletki powlekane**

**Adempas 2,5 mg tabletki powlekane**

riocyguat

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Adempas
3. Jak przyjmować lek Adempas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adempas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje

Adempas zawiera substancję czynną riocyguat. Riocyguat jest rodzajem leku zwanym stymulatorem cyklicznej guanylanowej (sGC). Działa poprzez rozszerzenie tętnic płucnych (naczyń krwionośnych łączących serce z płucami), co ułatwia sercu pompowanie krwi do płuc. Adempas jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z niektórymi rodzajami nadciśnienia płucnego, stanu, w którym naczynia krwionośne ulegają zwężeniu, co utrudnia sercu pompowanie krwi przez nie i prowadzi do wzrostu ciśnienia krwi w tych naczyniach. Ponieważ serce musi pracować ciężiej niż normalnie, osoby z nadciśnieniem płucnym odczuwają zmęczenie, zawroty głowy i duszności. Poprzez rozszerzenie zwężonych tętnic, Adempas prowadzi do poprawy zdolności wykonywania aktywności fizycznej. Adempas stosuje się w jednym lub w obu typach nadciśnienia płucnego:

- **przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH skrót od angielskiej nazwy *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*).**  
W CTEPH naczynia krwionośne płuc są zablokowane lub zwężone zakrzepami krwi. Lek Adempas można stosować u pacjentów z CTEPH, których nie można operować, lub po operacji u pacjentów, u których podwyższone ciśnienie w płucach utrzymuje się lub nawraca;
- **niektóre rodzaje tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH skrót od angielskiej nazwy *Pulmonary Arterial Hypertension*).**  
W PAH ściany naczyń krwionośnych płuc są pogrubione i naczynia są zwężone. Adempas stosuje się tylko w niektórych postaciach PAH, tzn. w idiopatycznym PAH (przyczyna nadciśnienia płucnego jest nieznaną), dziedzicznym PAH i PAH wywołanym chorobą tkanki łącznej. Lekarz powinien określić rodzaj PAH.

Adempas można przyjmować sam lub razem z określonymi innymi lekami stosowanymi do leczenia PAH.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Adempas

### Kiedy nie przyjmować leku Adempas:

- jeśli pacjent przyjmuje określone leki nazywane **inhibitorami PDE-5** (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). Są to leki stosowane do leczenia wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płuc (PAH) lub zaburzeń erekcji;
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby wątroby** (ciężkie zaburzenia czynności wątroby, stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh);
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na riociguat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**;
- jeśli pacjent **przyjmuje azotany** lub **leki będące źródłami tlenu azotu**, (np. azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bólu w klatce piersiowej lub chorób serca. Obejmuje to również substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy;
- jeśli u pacjenta występuje **niskie ciśnienie krwi** (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 mmHg) przed rozpoczęciem po raz pierwszy leczenia tym środkiem.
- jeśli pacjent ma zwiększone ciśnienie w krążeniu płucnym, związane z bliznowaceniem płuc, o nieznanym przyczynie (idiopatyczne zapalenie płuc).

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy to najpierw omówić z lekarzem** i nie przyjmować leku Adempas.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Adempas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta wystąpiło niedawno **ciężkie krwawienie z płuc** lub jeśli pacjent był poddawany leczeniu w celu zatrzymania **odkrztuszania krwi** (embolizacja tętnicy oskrzelowej);
- pacjent przyjmuje **leki rozrzedzające krew** (leki przeciwzakrzepowe), ponieważ może to spowodować krwawienie z płuc. Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta;
- u pacjenta występuje **duszność** w czasie leczenia lekiem, co może być spowodowane gromadzeniem się płynu w płucach. Należy omówić z lekarzem, jeśli to wystąpi;
- u pacjenta występują objawy niskiego ciśnienia krwi (hipotensja), takie jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, omdlenie lub jeśli pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi albo leki, które powodują zwiększenie oddawania moczu, lub jeśli pacjent ma zaburzenia serca albo krążenia. Lekarz może podjąć decyzję o monitorowaniu ciśnienia krwi. Jeśli pacjent ma powyżej 65 lat, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niskiego ciśnienia krwi;
- **nerki pacjenta nie działają prawidłowo** (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub jeśli pacjent jest leczony **dializą**, ponieważ stosowanie tego leku nie jest zalecane;
- u pacjenta występują umiarkowane **zaburzenia czynności wątroby** (zaburzenia czynności stopień B wg klasyfikacji Child Pugh);
- u pacjenta, który podczas stosowania tego leku rozpoczął lub zaprzestał palenia, ponieważ może to wpłynąć na stężenie riociguatu we krwi.

Pacjent otrzyma lek Adempas tylko w pewnych rodzajach tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) – patrz sekcja 1. Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Adempas w innych rodzajach PAH. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Adempas w innych typach PAH. Lekarz powinien określić, czy lek Adempas jest odpowiedni dla danego pacjenta.

## **Dzieci i młodzież**

Należy unikać stosowania leku Adempas u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat), ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa dla tej grupy wiekowej.

## **Adempas a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza lekach stosowanych w następujących chorobach:

- wysokim ciśnieniu krwi lub chorobach serca (np. azotany lub azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, ponieważ nie można przyjmować ich razem z lekiem Adempas;
- wysokim ciśnieniu krwi w naczyniach płucnych (tętnicach płucnych), ponieważ nie można przyjmować niektórych z nich (syldenafilu i tadalafilu) razem z lekiem Adempas. Inne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach płucnych (PAH), takie jak bozentan i iloprost, można przyjmować. Należy o tym poinformować lekarza;
- zaburzeniach erekcji (leki takie jak: sildenafil, tadalafil, wardenafil), ponieważ leków tych nie można przyjmować razem z lekiem Adempas;
- zakażeniach grzybiczych (leki takie jak ketokonazol, itrakonazol);
- zakażeniach HIV (leki takie jak rytonawir);
- padaczce (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital);
- depresji (dziurawiec zwyczajny);
- zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionych narządów (cyklosporyna);
- bólach stawów i mięśni (kwas niflumowy);
- raka (leki takie jak erlotynib, gefitynib);
- chorobach żołądka lub zgagach (leki zobojętniające kwas żołądkowy, takie jak wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu). Takie leki zobojętniające kwas żołądkowy należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku Adempas;
- nudnościach, wymiotach (nudności) (leki takie jak granisetron).

## **Palenie tytoniu**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali lub przestanie palić w czasie leczenia. Lekarz odpowiednio dostosuje dawkę leku.

## **Ciąża i karmienie piersią**

### *Ciąża*

Nie przyjmować leku Adempas w okresie ciąży. Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka może zajść w ciążę, należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie przyjmowania tych tabletek. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### *Karmienie piersią*

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania tego leku. Lekarz razem z pacjentką zdecyduje, czy powinna ona przestać karmić piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Adempas.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Adempas wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować takie działania niepożądane jak zawroty głowy. Pacjent powinien zdawać sobie sprawę z działań niepożądanych tego leku zanim rozpocznie prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyny (patrz punkt 4).

### **Adempas zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

### **Adempas zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Adempas**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu CTEPH lub PAH. Podczas pierwszych tygodni leczenia lekarz będzie musiał mierzyć ciśnienie krwi pacjenta w regularnych odstępach czasu. Adempas jest dostępny w różnych mocach, a poprzez regularną kontrolę ciśnienia krwi pacjenta na początku leczenia lekarz upewni się, że pacjent przyjmuje właściwą dawkę.

#### Rozkruszone tabletki:

Jeśli pacjent ma trudności z połknięciem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem na temat innych sposobów przyjmowania leku Adempas. Tabletkę można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed przyjęciem leku.

### **Dawka**

Zalecana dawka początkowa to tabletki 1 mg, przyjmowana 3 razy na dobę przez 2 tygodnie.

Tabletki należy przyjmować 3 razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma skłonność do niskiego ciśnienia krwi (niedociśnienie), nie należy zmieniać sposobu przyjmowania leku Adempas z posiłkiem na bez posiłku, gdyż może to wpłynąć na reakcję organizmu na lek.

Lekarz będzie zwiększać dawkę co 2 tygodnie maksymalnie do 2,5 mg 3 razy na dobę (maksymalna dawka dobową 7,5 mg), chyba, że u pacjenta wystąpią działania niepożądane lub bardzo niskie ciśnienie krwi. W takim przypadku lekarz przepisze pacjentowi lek Adempas w najwyższej dawce, przy której pacjent czuje się dobrze. Dla niektórych pacjentów wystarczyć mogą mniejsze dawki trzy razy na dobę; lekarz dobierze optymalną dawkę.

#### *Specjalne wymagania dla pacjentów z chorobami nerek lub wątroby*

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma chore nerki lub wątrobę. Może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Child Pugh C), nie należy stosować leku Adempas.

#### *Osoby w wieku 65 lat lub starsze*

Jeśli pacjent ma 65 lat lub jest starszy, lekarz będzie dostosowywał dawkę leku Adempas z zachowaniem ostrożności, ponieważ istnieje większe ryzyko niskiego ciśnienia krwi.

#### *Specjalne wymagania dla pacjentów palących*

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali lub przestanie palić w czasie leczenia. Lekarz może odpowiednio dostosować dawkę leku.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Adempas**

Jeśli pacjent przyjął więcej tabletek niż należy i wystąpią u niego jakiegokolwiek działania niepożądane (patrz punkt 4), należy skontaktować się z lekarzem. Jeśli ciśnienie krwi obniży się (co może spowodować zawroty głowy), może być konieczna natychmiastowa interwencja medyczna.

### **Pominięcie przyjęcia leku Adempas**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki należy kontynuować leczenie przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

### **Przerwanie przyjmowania leku Adempas**

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek ten zapobiega postępowi choroby. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia na 3 dni lub dłużej, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed ponownym rozpoczęciem leczenia.

### **Jeśli pacjent przechodzi z syldenafilu lub tadalafilu, na lek Adempas**

- Jeśli pacjent przerywa stosowanie syldenafilu, musi odczekać co najmniej 24 godziny przed przyjęciem leku Adempas.
- Jeśli pacjent przerywa stosowanie tadalafilu, musi odczekać co najmniej 48 godzin przed przyjęciem leku Adempas.
- Jeśli pacjent przerywa stosowanie leku Adempas w celu przejścia na inny lek zwany inhibitorem PDE5 (np. syldenafil lub tadalafil), przed zażyciem inhibitora PDE5 musi odczekać co najmniej 24 godziny od ostatniej dawki leku Adempas.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Najcięższe** działania niepożądane to:

- **odkrztuszanie krwi** (krwioplucie) (częste działanie niepożądane, może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób);
- **ostre krwawienie z płuc** (krwotok płucny) może prowadzić do odkrztuszania krwi, obserwowano przypadki zakończone zgonem (niezbyt częste działanie niepożądane, może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Jeśli to wystąpi, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowej interwencji medycznej.

## Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

**Bardzo często:** mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób

- ból głowy
- zawroty głowy
- niestrawność (dyspepsja)
- obrzęk kończyn (obrzęk obwodowy)
- biegunka
- nudności i wymioty (nudności i wymioty)

**Często:** mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- stan zapalny żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka)
- stan zapalny w układzie trawiennym (zapalenie żołądka i jelit)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), obserwowane jako bledność skóry, osłabienie lub nagła duszność
- odczuwanie nieregularnego, silnego lub szybkiego bicia serca (kołatanie serca)
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- krwawienie z nosa (epistaxis)
- trudności z oddychaniem przez nos (uczucie zatkanego nosa)
- ból żołądka, jelit lub brzucha
- zgaga (choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa)
- trudności z połykaniem (dysfagia)
- zaparcia
- wzdęcia (rozdęcie brzucha)

## Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Adempas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: "Termin ważności (EXP)". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Adempas

- **Substancją czynną** leku jest riocyguat.  
*Adempas 0,5 mg tabletki powlekane*  
Każda tabletką zawiera 0,5 mg riocyguatu.  
*Adempas 1 mg tabletki powlekane*

Każda tabletką zawiera 1 mg riocyguatu.  
*Adempas 1,5 mg tabletki powlekane*  
Każda tabletką zawiera 1,5 mg riocyguatu.  
*Adempas 2 mg tabletki powlekane*  
Każda tabletką zawiera 2 mg riocyguatu.  
*Adempas 2,5 mg tabletki powlekane*  
Każda tabletką zawiera 2,5 mg riocyguatu.

- **Pozostałe składniki to:**

*Rdzeń tabletki:* celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon (typ B), hypromeloza 5 cP, laktoza jednowodna, magnezu stearynian i sodu laurylosiarczan (więcej informacji o laktozie, patrz koniec punktu 2).

*Otoczka:* hydroksypropyloceluloza, hypromeloza 3 cP, glikol propylenowy (E 1520) i tytanu dwutlenek (E 171).

Tabletki 1 mg, 1,5 mg, zawierają również: żelaza tlenek żółty (E 172).

Tabletki 2 mg i 2,5 mg zawierają również: żelaza tlenek żółty (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172).

### **Jak wygląda lek Adempas i co zawiera opakowanie**

Adempas ma postać tabletek powlekanych:

*Adempas 0,5 mg tabletki powlekane*

- *Tabletki 0,5 mg:* białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 0,5 i "R" po drugiej stronie.

*Adempas 1 mg tabletki powlekane*

- *Tabletki 1 mg:* jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 i "R" po drugiej stronie.

*Adempas 1,5 mg tabletki powlekane*

- *Tabletki 1,5 mg:* pomarańczowo-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1,5 i "R" po drugiej stronie.

*Adempas 2 mg tabletki powlekane*

- *Tabletki 2 mg:* jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 i "R" po drugiej stronie.

*Adempas 2,5 mg tabletki powlekane*

- *Tabletki 2,5 mg:* czerwono-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2,5 i "R" po drugiej stronie.

Dostępne wielkości opakowań:

- 42 tabletki: dwa przezroczyste blistry z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek
- 84 tabletki: cztery przezroczyste blistry z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek.
- 90 tabletek: pięć przezroczystych blistrów po 18 tabletek.
- 294 tabletki: czternaście przezroczystych blistrów z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

**Wytwórca**  
Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**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

**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 B.V.  
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

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

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

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

**Portugal**  
Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
cllc@merck.com



**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

**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 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.