

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 1 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 2 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg riociguata.

### Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg riociguata.

### Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,5 mg riociguata.

### Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg riociguata.

### Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg riociguata.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

#### *Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 0,5 mg vsebuje 37,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

#### *Adempas 1 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 1 mg vsebuje 37,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

#### *Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 1,5 mg vsebuje 36,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

#### *Adempas 2 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 2 mg vsebuje 36,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

#### *Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 2,5 mg vsebuje 35,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

- *tableta po 0,5 mg*: bele, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "0.5" in "R".
- *tableta po 1 mg*: svetlorumene, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "1" in "R".
- *tableta po 1,5 mg*: rumeno-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "1.5" in "R".

- *tableta po 2 mg*: svetlooranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "2" in "R".
- *tableta po 2,5 mg*: rdeče-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "2.5" in "R".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Zdravilo Adempas je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov II. do III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO z

- neoperabilno CTEPH,
- perzistentno ali ponovno CTEPH po kirurškem zdravljenju, za izboljšanje telesne zmogljivosti (glejte poglavje 5.1).

#### Pljučna arterijska hipertenzija (PAH – pulmonary arterial hypertension)

Zdravilo Adempas, kot monoterapija ali v kombinaciji z antagonisti endotelinskih receptorjev, je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) II. do III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO za izboljšanje telesne zmogljivosti.

Učinkovitost zdravila je bila dokazana pri bolnikih s PAH, tudi pri bolnikih z etiologijo idiopatske ali dedne PAH ali PAH, povezane z boleznijo veziva (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem CTEPH ali PAH.

#### Odmerjanje

##### *Titriranje odmerka*

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg trikrat na dan 2 tedna. Tablete je treba vzeti trikrat na dan, približno vsakih 6 do 8 ur (glejte poglavje 5.2).

Odmerek je treba povečevati vsaka dva tedna za 0,5 mg trikrat na dan do največ 2,5 mg trikrat na dan, če je sistolični krvni tlak  $\geq 95$  mm Hg in če bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije. Pri nekaterih bolnikih s PAH se lahko doseže ustrezní odziv pri merjenju prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (6MWD - 6-minute walk distance) že z odmerkom 1,5 mg trikrat na dan (glejte poglavje 5.1). Če se sistolični krvni tlak zniža pod 95 mm Hg, je treba odmerek vzdrževati, če bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije. Če se kadar koli v obdobju titriranja odmerka sistolični krvni tlak zniža pod 95 mm Hg in ima bolnik znake ali simptome hipotenzije, je treba trenutni odmerek zdravila zmanjšati za 0,5 mg trikrat na dan.

##### *Vzdrževalni odmerek*

S titriranjem ugotovljeni odmerek za posameznega bolnika je treba vzdrževati, razen če se pojavijo znaki in simptomi hipotenzije. Največji dnevni odmerek je 7,5 mg, tj. 2,5 mg trikrat na dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom ob običajnem času. Če bolnik zdravila ne prenaša, se lahko odmerek kadar koli zmanjša.

#### *Hrana*

Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Ker je povečanje koncentracije riociguata v plazmi vzetega na tešče večje od koncentracije riociguata vzetega po obroku, se pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipotenziji, iz previdnostnih razlogov ne priporoča spreminjanje načina jemanja zdravila Adempas tako, da je enkrat vzeta na tešče drugič pa s hrano ali obratno (glejte poglavje 5.2).

#### *Prekinitev zdravljenja*

Če je treba zdravljenje prekiniti za 3 dni ali več, je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 1 mg trikrat na dan 2 tedna, nato pa zdravljenje nadaljevati s titriranjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

#### *Prehod med zaviralci fosfodiesteraze-5 (PDE5) in riociguatom*

Z uporabo sildenafilila je treba prenehati vsaj 24 ur pred uporabo riociguata.

Z uporabo tadalafilila je treba prenehati vsaj 48 ur pred uporabo riociguata.

Z uporabo riociguata je treba prenehati vsaj 24 ur pred uporabo zaviralcev PDE5.

Po vsakem prehodu na drugo zdravilo je priporočljivo spremljati bolnika glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

#### *Posebne populacije*

Titriranje odmerka na začetku zdravljenja omogoča prilagoditev le-tega bolnikovim potrebam.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) obstaja večje tveganje za hipotenzijo, zato je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

#### *Jetrna okvara*

Bolnikov s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali, zato je pri teh bolnikih uporaba zdravila Adempas kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) je bila izpostavljenost temu zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

#### *Ledvična okvara*

Podatki o bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni in na voljo ni podatkov o bolnikih na dializi. Zato se uporaba zdravila Adempas pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80 - 30 ml/min) je bila izpostavljenost temu zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z ledvično okvaro je tveganje za hipotenzijo večje, zato je pri teh bolnikih pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost riociguata pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Kliničnih podatkov ni na voljo. Predklinični podatki kažejo neželene učinke na rast in razvoj kosti (glejte poglavje 5.3). Dokler ni znanega več o pomenu teh izsledkov, se je treba uporabiti riociguata pri otrocih in odraščajočih mladostnikih izogibati.

#### *Kadilci*

Kadilcem je treba svetovati, da prenehajo s kajenjem, ker obstaja tveganje za slabši odziv na zdravljenje. Koncentracije riociguata v plazmi so pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih. Bolnikom, ki kadijo ali med zdravljenjem začnejo kaditi, bo morda treba odmerek povečati do največjega dnevnega odmerka 2,5 mg trikrat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih, ki prenehajo kaditi, bo morda treba odmerek zmanjšati.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

### *Zdrobljene tablete*

Za bolnike, ki ne morejo požirati celih tablet, se lahko tablete zdravila Adempas tik pred uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana, ter dajo peroralno (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

- sočasna uporaba z zaviralci PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (glejte poglavji 4.2 in 4.5)
- huda jetrna okvara (Child Pugh C)
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- nosečnost (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)
- sočasna uporaba z nitrati ali donorji dušikovega oksida (npr. amilnitrit) v kakršni koli obliki, vključno z rekreacijskimi drogami, t. i. »poppers« (glejte poglavje 4.5)
- bolniki s sistoličnim krvnim tlakom < 95 mm Hg ob uvedbi zdravljenja
- bolniki s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP) (glejte poglavje 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so študije z riociguatom izvedli predvsem pri idiopatski ali dedni PAH in PAH, povezani z boleznijo veziva. Uporabe riociguata se ne priporoča pri drugih, neraziskanih oblikah PAH (glejte poglavje 5.1).

Pri kronični tromboembolični pljučni hipertenziji je pljučna endarteriektomija metoda izbora za zdravljenje, saj je potencialno kurativna. Glede na običajno klinično prakso, je treba strokovno oceno o primernosti kirurškega posega pri bolniku opraviti pred zdravljenjem z riociguatom.

#### Pljučna venookluzivna bolezen

Pljučni vazodilatatorji lahko močno poslabšajo kardiovaskularno stanje bolnikov s pljučno venookluzivno boleznijo (PVOD - pulmonary veno-occlusive disease). Zato se uporabe riociguata ne priporoča pri teh bolnikih. Če se pojavijo znaki pljučnega edema, je treba pomisliti na možnost pridružene pljučne venookluzivne bolezni in zdravljenje z riociguatom prekiniti.

#### Krvavitev v dihalih

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je večja verjetnost krvavitve v dihalih, predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantami. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, se priporoča skrbno spremljanje v skladu z običajno klinično prakso.

Tveganje za resne in smrtne krvavitve v dihalih se lahko med zdravljenjem z riociguatom še poveča, predvsem ob prisotnosti dejavnikov tveganja, kot so nedavne resne hemoptize, vključno s tistimi po embolizaciji bronhialnih arterij. Pri bolnikih z resno hemoptizo v anamnezi ali predhodno embolizacijo bronhialnih arterij, se je treba uporabiti riociguata izogibati. V primeru krvavitve v dihalih mora zdravnik redno ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja v primerjavi s tveganjem.

Resne krvavitve so se pojavile pri 2,4 % (12/490) bolnikov, ki so jemali riociguat, v primerjavi z 0/214 bolnikov, ki so jemali placebo. Resna hemoptiza se je pojavila pri 1 % (5/490) bolnikov, ki so jemali riociguat, v primerjavi z 0/214 bolnikov, ki so jemali placebo, vključno z enim smrtnim izidom. Med resne krvavitve so bili prav tako vključeni dve bolnici s krvavitvijo iz nožnice, dva bolnika s krvavitvijo iz mesta vstavitve katetra, in po en bolnik s subduralnim hematomom, hematomezo in krvavitvijo v trebušno votlino.

#### Hipotenzija

Riociguat deluje vazodilatacijsko, kar ima lahko za posledico znižanje krvnega tlaka. Preden zdravnik predpiše riociguat, mora skrbno oceniti, ali bi lahko vazodilatacijski učinki riociguata vplivali na nekatera obstoječa stanja bolnika (npr. bolniki, ki uporabljajo antihipertenzivna zdravila ali hipotenzija med mirovanjem, hipovolemija, huda obstrukcija izstisa iz levega prekata ali avtonomna okvara).

Riociguata se ne sme uporabljati pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom nižjim od 95 mm Hg (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, starejših od 65 let, je tveganje za hipotenzijo večje, zato je pri uporabi riociguata pri teh bolnikih potrebna previdnost.

#### Ledvična okvara

Podatki o bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni in na voljo ni podatkov o bolnikih na dializi, zato se uporaba riociguata ne priporoča pri teh bolnikih. Bolniki z blago in zmerno ledvično okvaro so bili vključeni v ključne študije. Pri teh bolnikih je izpostavljenost riociguatu večja (glejte poglavje 5.2). Ker je pri teh bolnikih tveganje za hipotenzijo večje, je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

#### Jetrna okvara

Izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) ni; uporaba riociguata je pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetični podatki kažejo večjo izpostavljenost riociguatu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) (glejte poglavje 5.2). Pri titriranju odmerka je potrebna posebna previdnost.

Ker ni kliničnih izkušenj z riociguatom pri bolnikih s povečanimi vrednostmi jetrnih aminotransferaz (> 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN - Upper Limit of Normal)) ali s povečanimi vrednostmi direktnega bilirubina (> 2 x ULN) pred začetkom zdravljenja, se uporaba riociguata pri teh bolnikih ne priporoča.

#### Nosečnost/kontracepcija

Zdravilo Adempas je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske, pri katerih obstaja možnost, da zanosijo, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti.

#### Kadilci

Koncentracije riociguata v plazmi so pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih. Bolnikom, ki med zdravljenjem začnejo ali prenehajo kaditi, bo morda treba odmerek prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

- Sočasna uporaba riociguata z močnimi zaviralci več presnovnih poti citokroma P450 (CYP) in P-glikoproteina (P-gp) / proteina odpornosti za raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein), kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir), se zaradi izrazitega povečanja izpostavljenosti riociguatu ne priporoča (glejte poglavji 4.5 in 5.2).
- Sočasna uporaba riociguata z močnimi zaviralci CYP1A1, kot je zaviralec tirozin-kinaze erlotinib in močnimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp) / proteina odpornosti za raka dojke (BCRP), kot je imunosupresiv ciklosporin A, lahko poveča izpostavljenost riociguatu (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Ta zdravila je treba uporabljati previdno. Spremljati je treba krvni tlak in razmisliti o zmanjšanju odmerka riociguata.

Zdravilo Adempas vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Zdravilo Adempas vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Farmakodinamične interakcije

#### *Nitrati*

V klinični študiji je največji odmerek zdravila Adempas (2,5 mg tablete trikrat na dan) povečal hipotenzivni učinek nitroglicerina (0,4 mg), vzetega sublingvalno, 4 do 8 ur po zaužitju zdravila Adempas. Zato je sočasna uporaba zdravila Adempas z nitrati ali donorji dušikovega oksida (npr. amilnitrit) v kakršni koli obliki, vključno z rekreacijskimi drogami, t. i. »poppers«, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Zaviralci PDE5*

Predklinične študije na živalskih modelih so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka, pri uporabi riociguata v kombinaciji s sildenafilom ali vardenafilom. Pri povečevanju odmerkov so v nekaterih primerih opazili več kot aditivne učinke na sistemski krvni tlak.

V študiji medsebojnega delovanja, v katero je bilo vključenih 7 bolnikov s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju s sildenafilom (20 mg trikrat na dan), so enkratni odmerki riociguata (0,5 mg in nato 1 mg) pokazali aditivne hemodinamske učinke. Odmerkov, večjih od 1 mg riociguata, v tej študiji niso preučevali.

V kombinirani 12-tedenski študiji, v katero je bilo vključenih 18 bolnikov s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju s sildenafilom (20 mg trikrat na dan) in riociguatom (1,0 mg do 2,5 mg trikrat na dan), so to zdravljenje primerjali z zdravljenjem samo s sildenafilom. V dolgotrajnem podaljšanju študije (brez primerjalne skupine) je sočasna uporaba sildenafil in riociguata povzročila pogostejše prekinitve zdravljenja, predvsem zaradi hipotenzije. Koristni klinični učinki omenjene kombinacije zdravil v preučevani populaciji niso bili ugotovljeni.

Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5 (kot so sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

V nenadzorovani, 24-tedenski študiji RESPITE so preučevali prehod z zaviralcev PDE5 na riociguat pri 61 odraslih bolnikih s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju z zaviralci PDE5. Vsi bolniki so spadali v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO in 82 % jih je prejelo osnovno zdravljenje z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - *endothelin receptor antagonist*). Ob prehodu z zaviralcev PDE5 na riociguat je bil mediani čas brez zdravljenja 1 dan za sildenafil in 3 dni za tadalafil. Na splošno je varnostni profil, ki so ga opazili v študiji, primerljiv s tistim, ki so ga opazili v ključnih preskušanjih. V prehodnih obdobjih niso poročali o resnih neželenih učinkih. Šest bolnikov (10 %) je imelo vsaj eno klinično poslabšanje, vključno z dvema smrtnima primeroma, ki nista bila povezana z zdravilom v preskušanju. Spremembe od izhodiščnega stanja kažejo na ugodne učinke pri izbranih bolnikih, tj. izboljšanje glede prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (+ 31 m), ravni N-terminalnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) in razvstitev v I./II./III./IV. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, % (2/52/46/0), srčni indeks (+ 0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Varfarin/fenprokumon*

Sočasno zdravljenje z riociguatom in varfarinom ni vplivalo na spremembo protrombinskega časa, doseženega z antikoagulantom. Ni pričakovati, da bi sočasna uporaba riociguata z drugimi derivati kumarina (npr. fenprokumon) vplivala na protrombinski čas.

*In vivo* je dokazano, da ni farmakokinetičnih interakcij med riociguatom in varfarinom, ki je substrat CYP2C9.

#### *Acetilsalicilna kislina*

Riociguat pri ljudeh ni dodatno podaljšal časa krvavitve po uporabi acetilsalicilne kisline, ali vplival na agregacijo trombocitov.

## Vpliv drugih učinkovin na riociguat

Riociguat se odstranjuje iz telesa z oksidativno presnovo, v glavnem preko citokroma P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), v nespremenjeni obliki pa z žolčem/blatom in glomerulno filtracijo skozi ledvice.

*In vitro* je ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4 in glikoproteina-P (P-gp), zaviral več presnovnih poti ali izločanja riociguata preko CYP in P-gp/protein odpornosti na raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba s 400 mg ketokonazola enkrat na dan je povzročila 150 % (razpon do 370 %) povečanje povprečne AUC in 46 % povečanje povprečne  $C_{max}$  riociguata. Končni razpolovni čas se je povečal s 7,3 na 9,2 uri, celokupni očistek iz telesa pa se je zmanjšal s 6,1 na 2,4 l/h.

Zato se sočasna uporaba z močnimi zaviralci več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir) ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki močno zavirajo P-gp/BCRP, kot je imunosupresiv ciklosporin A, je treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zaviralci UDP-glikoziltransferaze (UGT) 1A1 in 1A9 lahko zvečajo izpostavljenost farmakološko aktivnemu presnovku M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riociguata). Pri sočasni uporabi s temi zdravili upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Med *in vitro* preučevanimi rekombinantnimi izooblikami CYP, je CYP1A1 najbolj učinkovito kataliziral nastajanje glavnega presnovka riociguata. Zaviralci tirozin-kinaze so bili opredeljeni kot razred močnih zaviralcev CYP1A1. *In vitro* sta najbolj zaviralno delovala erlotinib in gefitinib. Zato lahko medsebojno delovanje zdravil, ki zavirajo CYP1A1 poveča izpostavljenost riociguatu, predvsem pri kadicah (glejte poglavje 5.1). Močne zaviralce CYP1A1 je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Riociguat je v mediju z nevtralno pH vrednostjo manj topen kot v kislem mediju. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki zvišujejo pH vrednost v zgornjih prebavilih, lahko povzroči manjšo peroralno biološko uporabnost. Sočasna uporaba antacida aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida zmanjša povprečno AUC riociguata za 34 % in povprečno  $C_{max}$  riociguata za 56 % (glejte poglavje 4.2). Antacide je treba vzeti najmanj 2 uri pred oziroma 1 uro po zaužitju riociguata.

Bosentan, za katerega poročajo, da je zmerni induktor CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s PAH zmanjšal koncentracijo riociguata v plazmi za 27 % (glejte poglavji 4.1 in 5.1). Pri sočasni uporabi z bosentanom upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Tudi sočasna uporaba riociguata z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ali šentjanževka) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije riociguata v plazmi. Pri sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

### *Kajenje*

Pri kadicah cigaret se izpostavljenost riociguatu zmanjša za 50 - 60 % (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom svetovati, da prenehajo kaditi (glejte poglavje 4.2).

## Vpliv riociguata na druge učinkovine

Riociguat in njegov glavni presnovek sta *in vitro* močna zaviralca CYP1A1. Zato klinično pomembnega medsebojnega delovanja s sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki se izločajo predvsem preko presnove s CYP1A1, kot sta erlotinib ali granisetron, ni mogoče izključiti.



Riociguat in njegov glavni presnovek v terapevtskih plazemskih koncentracijah *in vitro* ne zavirata ali inducirata glavnih izooblik CYP (vključno s CYP 3A4) ali prenašalcev (npr. P-gp/BCRP).

Med zdravljenjem z zdravilom Adempas bolnice ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.3). Pri zdravih ženskah riociguat (2,5 mg trikrat na dan) ni klinično pomembno vplival na plazemske vrednosti kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, če je bil uporabljen sočasno. Glede na to študijo in ker riociguat ni induktor katerega koli od pomembnih encimov presnove, tudi farmakokinetičnih interakcij z drugimi hormonskimi kontraceptivi ni pričakovati.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/ kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Adempas uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi riociguata pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in prehajanje skozi posteljico (glejte poglavje 5.3). Zato je uporaba zdravila Adempas med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti.

##### Dojenje

Podatkov o uporabi riociguata pri doječih ženskah ni na voljo. Podatki na živalih kažejo, da se riociguat izloča v mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenčkih, se zdravilo Adempas ne sme uporabljati med dojenjem. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s tem zdravilom je treba prenehati z dojenjem.

##### Plodnost

Posebni študij za oceno učinkov riociguata na plodnost pri ljudeh niso izvedli. V študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so opazili zmanjšano maso mod, vendar učinkov na plodnost niso opazili (glejte poglavje 5.3). Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Adempas ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omotici, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo pred vožnjo ali upravljanjem strojev vedeti, kako se odzivajo na to zdravilo.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Adempas so ocenjevali v študijah faze III, v katere je bilo vključenih 681 bolnikov s CTEPH in PAH, ki so prejeli vsaj en odmerek riociguata (glejte poglavje 5.1).

Večina neželenih učinkov je bila posledica sprostitve gladkih mišic v žilju ali prebavilih.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje in so se pojavili pri  $\geq 10$  % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Adempas (do 2,5 mg trikrat na dan), so bili glavobol, omotica, dispepsija, periferni edem, navzea, driska in bruhanje.

Pri bolnikih s CTEPH ali PAH, zdravljenih z zdravilom Adempas, so poročali o resni hemoptizi in krvavitvi v pljučih, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Profil varnosti za zdravilo Adempas pri bolnikih s CTEPH in PAH je podoben, zato so neželeni učinki, ki so jih ugotovili v s placebom nadzorovanih 12- in 16-tedenskih kliničnih študijah, predstavljeni združeno v spodnji preglednici pogostnosti (glejte preglednico 1).

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z zdravilom Adempas, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 1:** Neželeni učinki zdravila Adempas, o katerih so poročali v študijah faze III

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		gastroenteritis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija (vključno z laboratorijskimi parametri anemije)	
Bolezni živčevja	omotica, glavobol		
Srčne bolezni		palpitacije	
Žilne bolezni		hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza, krvavitev iz nosu, kongestija nosne sluznice	krvavitev v pljučih*
Bolezni prebavil	dispepsija, driska, navzea, bruhanje	gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, disfagija, bolečine v prebavilih in trebuhu, zaprtje, abdominalna distenzija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem		

\* v dolgotrajnem podaljšanju študije (brez primerjalne skupine) so poročali o krvavitvi v pljučih s smrtnim izidom

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o nenamernih prevelikih dnevnih odmerkih od 9 do 25 mg riociguata med 2. do 32. dnem. Neželeni učinki so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri manjših odmerkih (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezne standardne podporne ukrepe.

V primeru močno izražene hipotenzije je lahko potrebna aktivna kardiovaskularna podpora.

Zaradi visoke stopnje vezave na plazemske proteine ni pričakovati, da bi se riociguat dializiral.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije),  
oznaka ATC: C02KX05

#### Mehanizem delovanja

Riociguat je spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze (sGC - soluble guanylate cyclase), encima v kardiopulmonarnem sistemu in receptorja za dušikov oksid (NO - nitric oxide). Ko se dušikov oksid veže na sGC, encim katalizira sintezo signalne molekule ciklični gvanozin monofosfat (cGMP - cyclic guanosine monophosphate). Znotrajcelični cGMP ima pomembno vlogo pri uravnavanju žilnega tonusa, proliferacije, fibroze in vnetja.

Pljučna hipertenzija je povezana s poškodbo endotelija, moteno sintezo dušikovega oksida in nezadostnim spodbujanjem poti NO-sGC-cGMP.

Riociguat ima dvojni mehanizem delovanja. Riociguat poveča občutljivost sGC za endogeni dušikov oksid tako, da stabilizira vezavo NO-sGC. Riociguat spodbuja sGC tudi neposredno, neodvisno od NO.

Riociguat ponovno vzpostavi pot NO-sGC-cGMP in poveča nastajanje cGMP.

#### Farmakodinamični učinki

Riociguat ponovno vzpostavi pot NO-sGC-cGMP, kar pomembno izboljša pljučno-žilno hemodinamiko in poveča telesno zmogljivost.

Med koncentracijami riociguata v plazmi in hemodinamskimi parametri, kot so sistemski žilni upor in upor v pljučnem žilju, sistolični krvni tlak in iztis srca, obstaja neposredna povezava.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Učinkovitost pri bolnikih s CTEPH*

V randomizirano, dvojno slepo, multinacionalno, s placebom nadzorovano študijo faze III (CHEST-1), je bilo vključenih 261 odraslih bolnikov z neoperabilno kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo (CTEPH) (72 %) ali perzistentno ali ponovno CTEPH po pljučni endarteriektomiji (PEA; 28 %). V prvih 8 tednih so riociguat titrirali vsaka 2 tedna glede na bolnikov sistolični krvni tlak in znake ter simptome hipotenzije in sicer do odmerka, ki je bil najbolj primeren za posameznega bolnika (razpon od 0,5 mg do 2,5 mg trikrat na dan). Odmerek so nato vzdrževali naslednjih 8 tednov. Primarni opazovani cilj študije je bila glede na placebo prilagojena sprememba prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (6MWD – 6-minute walk distance) od izhodiščne vrednosti do vrednosti pri zadnjem obisku (16. teden).

Pri zadnjem obisku je bilo podaljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje pri bolnikih, zdravljenih z riociguatom, 46 m (95-odstotni interval zaupanja (IZ): 25 m do 67 m;  $p < 0,0001$ ) v primerjavi s placebom. Izsledki so bili skladni v vseh glavnih ovrednotenih podskupinah (analiza glede na namero zdravljenja (ITT - intention-to-treat, glejte preglednico 2).

**Preglednica 2:** Učinki riociguata na 6MWD v študiji CHEST-1 pri zadnjem obisku

<b>Celotna populacija bolnikov</b>	<b>riociguat (n = 173)</b>	<b>placebo (n = 88)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ, [vrednost p]	46 25 do 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Populacija bolnikov III. funkcijskega razreda</b>	<b>riociguat (n = 107)</b>	<b>placebo (n = 60)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	56 29 do 83	
<b>Populacija bolnikov II. funkcijskega razreda</b>	<b>riociguat (n = 55)</b>	<b>placebo (n = 25)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	25 -10 do 61	
<b>Populacija neoperabilnih bolnikov</b>	<b>riociguat (n = 121)</b>	<b>placebo (n = 68)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	54 29 do 79	
<b>Populacija bolnikov s CTEPH po PEA</b>	<b>riociguat (n = 52)</b>	<b>placebo (n = 20)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	27 -10 do 63	

Izboljšanje telesne zmogljivosti je spremljalo izboljšanje številnih klinično pomembnih sekundarnih opazovanih ciljev. Ti izsledki so bili v skladu z izboljšanjem drugih hemodinamskih parametrov.

**Preglednica 3:** Učinki riociguata v študiji CHEST-1 na upor v pljučnem žilju (PVR), N-terminalni natriuretični propeptid tipa B (NT-proBNP) in funkcijski razred po klasifikaciji SZO pri zadnjem obisku

<b>PVR</b>	<b>riociguat (n = 151)</b>	<b>placebo (n = 82)</b>
izhodiščna vrednost (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
glede na placebo prilagojena razlika (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95-odstotni IZ, [vrednost p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>riociguat (n = 150)</b>	<b>placebo (n = 73)</b>
izhodiščna vrednost (ng/l) [SD]	1508,3 [2.337,8]	1705,8 [2.567,2]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (ng/l) [SD]	-290,7 [1.716,9]	76,4 [1.446,6]
glede na placebo prilagojena razlika (ng/l) 95 % CI, [vrednost p]	-444,0 -843,0 do -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO</b>	<b>riociguat (n = 173)</b>	<b>placebo (n = 87)</b>
izboljšanje	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
stabilno	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
poslabšanje	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
vrednost p	0,0026	

PVR (pulmonary vascular resistance)- upor v pljučnem žilju

Neželeni učinki, ki so privedli do prenehanja zdravljenja, so se v obeh zdravljenih skupinah pojavljali s podobno pogostnostjo (titriranje odmerka riociguata za posameznega bolnika (IDT - individual dose titration) 1,0 – 2,5 mg, 2,9 %; placebo 2,3 %).

#### Dolgotrajno zdravljenje

V odprto podaljšanje študije (CHEST-2) je bilo vključenih 237 bolnikov, ki so zaključili študijo CHEST-1. V študiji CHEST-2 so vsi bolniki prejeli bolniku prilagojen odmerek riociguata (do največ 2,5 mg trikrat na dan).

Pri merjenju prehojene razdalje v testu šestminutne hoje je bila povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna (zadnje opazovanje do 12. tedna) v študiji CHEST-2 (28 tednov študije CHEST-1 + CHEST-2) 57 m v skupini, ki je predhodno prejela 1,0 – 2,5 mg riociguata, in 43 m v skupini, ki je predhodno prejela placebo. V študiji CHEST-2 so izboljšanja prehojene razdalje v testu šestminutne hoje trajala 2 leti. Pri celotni populaciji (n = 237) je bila povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti do 6. meseca 57 m (n = 218), do 9. meseca 51 m (n = 219), do 12. meseca 52 m (n = 209) in do 24. meseca 48 m (n = 193).

Verjetnost preživetja po enem letu je bila 97 %, po dveh letih 93 %, in po treh letih 89 %. Preživetje bolnikov, ki so bili na začetku zdravljenja razvrščeni v II. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, je bilo po enem, dveh in treh letih zdravljenja 97 %, 94 % in 90 %, medtem ko je bilo preživetje bolnikov, ki so bili na začetku zdravljenja razvrščeni v III. funkcijski razred, 97 %, 93 % in 88 %.

### *Učinkovitost pri bolnikih s PAH*

V randomizirano, dvojno slepo, multinacionalno, s placebom nadzorovano študijo faze III (PATENT-1) je bilo vključenih 443 odraslih bolnikov s PAH (titriranje odmerka riociguata za posameznega bolnika do 2,5 mg trikrat na dan: n = 254, placebo: n = 126, navzgor omejeno titriranje odmerka riociguata (CT – "capped" dose titration) do 1,5 mg (skupina za določanje odmerka, statistična analiza ni bila izvedena; n = 63)). Bolniki so bili predhodno nezdravljeni (50 %) ali pa so se predhodno zdravili z antagonistami endotelinskih receptorjev (43 %) ali z analogom prostaciklina (inhalacija (iloprost), peroralna uporaba (beraprost) ali subkutana uporaba (treprostiril); 7 %); PAH je bila opredeljena kot idiopatska ali dedna (63,4 %), PAH, povezana z boleznijo veziva (25,1 %) in prirojeno boleznijo srca (7,9 %).

V prvih 8 tednih so glede na bolnikov sistolični krvni tlak in znake ter simptome hipotenzije titrirali odmerek riociguata vsaka 2 tedna do odmerka, ki je bil za posameznega bolnika najbolj primeren (razpon od 0,5 mg do 2,5 mg trikrat na dan). Odmerek so nato vzdrževali naslednje 4 tedne. Primarni opazovani cilj študije je bila glede na placebo prilagojena sprememba prehojene razdalje v testu šestminutne hoje od izhodiščne vrednosti do vrednosti pri zadnjem obisku (12. teden).

Pri zadnjem obisku je bilo podaljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje pri titriranju odmerka riociguata za posameznega bolnika (IDT - individual dose titration) 36 m (95-odstotni IZ: 20 m do 52 m;  $p < 0,0001$ ) v primerjavi s placebom. Podaljšanje prehojene razdalje pri predhodno nezdravljenih bolnikih (n = 189) je bilo 38 m, pri predhodno zdravljenih bolnikih (n = 191) pa 36 m (analiza glede na namero zdravljenja (ITT), glejte preglednico 4). V nadaljnji analizi preučevanih podskupin so ugotovili podaljšanje prehojene razdalje v dolžini 26 m, (95-odstotni IZ: 5 m do 46 m) pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ERA (n = 167) in 101 m (95-odstotni IZ: 27 m do 176 m) pri bolnikih, predhodno zdravljenih z analogi prostaciklina (n = 27).

**Preglednica 4:** Učinki riociguata na 6MWD v študiji PATENT-1 pri zadnjem obisku

<b>Celotna populacija bolnikov</b>	<b>riociguat IDT (n = 254)</b>	<b>placebo (n = 126)</b>	<b>riociguat CT (n = 63)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ, [vrednost p]	36 20 do 52 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Populacija bolnikov III. funkcijskega razreda</b>	<b>riociguat IDT (n = 140)</b>	<b>placebo (n = 58)</b>	<b>riociguat CT (n = 39)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	58 35 to 81		
<b>Populacija bolnikov II. funkcijskega razreda</b>	<b>riociguat IDT (n = 108)</b>	<b>placebo (n = 60)</b>	<b>riociguat CT (n = 19)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	10 -11 do 31		
<b>Populacija predhodno nezdravljenih bolnikov</b>	<b>riociguat IDT (n = 123)</b>	<b>placebo (n = 66)</b>	<b>riociguat CT (n = 32)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	38 14 do 62		
<b>Populacija predhodno zdravljenih bolnikov</b>	<b>riociguat IDT (n = 131)</b>	<b>placebo (n = 60)</b>	<b>riociguat CT (n = 31)</b>
izhodiščna vrednost (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
glede na placebo prilagojena razlika (m) 95-odstotni IZ	36 15 do 56		

Izboljšanje telesne zmogljivosti je spremljalo dosledno izboljšanje številnih klinično pomembnih sekundarnih opazovanih ciljev. Ti izsledki so bili v skladu z izboljšanjem drugih hemodinamskih parametrov (glejte preglednico 5).

**Preglednica 5:** Učinki riociguata v študiji PATENT-1 na PVR in NT-proBNP pri zadnjem obisku

<b>PVR</b>	<b>riociguat IDT (n = 232)</b>	<b>placebo (n = 107)</b>	<b>riociguat CT (n = 58)</b>
izhodiščna vrednost (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
glede na placebo prilagojena razlika (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95-odstotni IZ, [vrednost p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>riociguat IDT (n = 228)</b>	<b>placebo (n = 106)</b>	<b>riociguat CT (n = 54)</b>
izhodiščna vrednost (ng/l) [SD]	1026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
glede na placebo prilagojena razlika (ng/l) 95-odstotni IZ, [vrednost p]	-431,8 -781,5 do -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO</b>	<b>riociguat IDT (n = 254)</b>	<b>placebo (n = 125)</b>	<b>riociguat CT (n = 63)</b>
izboljšanje	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
stabilno	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
poslabšanje	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
vrednost p	0,0033		

Pri bolnikih, zdravljenih z riociguatom, se je čas do kliničnega poslabšanja značilno podaljšal v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (p = 0,0046; stratificirani test log-rank) (glejte preglednico 6).

**Preglednica 6:** Učinki riociguata v študiji PATENT-1 na klinično poslabšanje

<b>Klinično poslabšanje</b>	<b>riociguat IDT (n = 254)</b>	<b>placebo (n = 126)</b>	<b>riociguat CT (n = 63)</b>
bolniki s kakršnim koli kliničnim poslabšanjem	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
smrt	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
hospitalizacija zaradi PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
skrajšanje 6MWD zaradi PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
vztrajno poslabševanje funkcijskega razreda zaradi PH	0	1 (0,8 %)	0
uvedba novega zdravljenja PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)



Pri bolnikih, zdravljenih z riociguatom, so opazili značilno izboljšanje glede na oceno dispneje CR10 po Borgovi lestvici (povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2);  $p = 0,0022$ ).

Neželeni učinki, ki so privedli do prenehanja zdravljenja, so se manj pogosto pojavljali v skupinah bolnikov, zdravljenih z riociguatom kot v skupini, ki je prejela placebo (riociguat IDT 1,0 - 2,5 mg, 3,1 %; riociguat CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

### Dolgotrajno zdravljenje

V odprto podaljšanje študije (PATENT-2) je bilo vključenih 396 bolnikov, ki so zaključili študijo PATENT-1 na presečni dan zbiranja podatkov. V študiji PATENT-2 so vsi bolniki prejeli bolniku prilagojen odmerek riociguata (do največ 2,5 mg trikrat na dan). Pri merjenju prehojene razdalje v testu šestminutne hoje je bila povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti do 12. tedna (zadnje opazovanje do 12. tedna) v študiji PATENT-2 (24 tednov študije PATENT-1 + PATENT-2) 52 m v skupini, ki je predhodno prejela 1,0 - 2,5 mg riociguata, 45 m v skupini, ki je predhodno prejela placebo, in 52 m v skupini, ki je predhodno prejela 1,0 - 1,5 mg riociguata. V študiji PATENT-2 so izboljšanja prehojene razdalje v testu šestminutne hoje trajala 2 leti. Pri celotni populaciji ( $n = 396$ ) je bila povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti do 6. meseca 53 m ( $n = 366$ ), do 9. meseca 52 m ( $n = 354$ ), do 12. meseca 50 m ( $n = 351$ ) in do 24. meseca 46 m ( $n = 316$ ).

Verjetnost preživetja po enem letu je bila 97 %, po dveh letih 93 %, in po treh letih 88 %. Preživetje bolnikov, ki so bili na začetku zdravljenja razvrščeni v II. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, je bilo po enem, dveh in treh letih zdravljenja 98 %, 96 % in 93 %, medtem ko je bilo preživetje bolnikov, ki so bili na začetku zdravljenja razvrščeni v III. funkcijski razred, 96 %, 91 % in 84 %.

### Bolniki s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija II. faze (RISE-IIP), ki je vrednotila učinkovitost in varnost riociguata pri bolnikih s simptomatsko pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP), je bila predčasno zaključena zaradi povečanega tveganja za umrljivost in resne neželene učinke pri bolnikih, ki so se zdravili z riociguatom, in zaradi pomanjkanja učinkovitosti. Med osnovno fazo je več bolnikov, ki so jemali riociguat, umrlo (11 % v primerjavi s 4 %) in imelo resne neželene učinke (37 % v primerjavi s 23 %). Pri dolgoročnem podaljšanju je umrlo več bolnikov, ki so najprej prejeli placebo in nato prešli na zdravljenje z riociguatom (21 %) v primerjavi s tistimi, ki so začeli in nadaljevali zdravljenje z riociguatom (3 %).

Riociguat je zato pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico, kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Adempas za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju pljučne hipertenzije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost riociguata je velika (94 %). Riociguat se hitro absorbira in doseže največje koncentracije ( $C_{max}$ ) 1 - 1,5 ure po zaužitju tablete. Jemanje s hrano blago zmanjša AUC riociguata;  $C_{max}$  se je zmanjšal za 35 %.

Biološka uporabnost (AUC in  $C_{max}$ ) peroralno dane zdrobljene tablete zdravila Adempas, zmešane z jabolčno čežano ali vodo, je primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete (glejte poglavje 4.2).

## Porazdelitev

Vezava na proteine v plazmi je pri ljudeh visoka, približno 95 %. Glavni komponenti za vezavo sta serumski albumin in alfa -1 kisli glikoprotein. Volumen porazdelitve je zmeren; volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 30 l.

## Biotransformacija

N-demetilacija, ki jo katalizirajo CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 in CYP2J2, je glavna pot biotransformacije riociguata, ki privede do nastanka glavnega aktivnega presnovka M-1 v krvnem obtoku (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riociguata) in nadalje do farmakološko neaktivnega N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira nastanek glavnega presnovka riociguata v jetrih in pljučih. Znano je, da ga inducirajo policiklični aromatski ogljikovodiki, ki so, na primer, prisotni v cigaretnem dimu.

## Izločanje

Celokupni riociguat (izhodna spojina in presnovki) se izloča skozi ledvice (33 - 45 %) in z blatom/žolčem (48 - 59 %). Približno 4 - 19 % uporabljenega odmerka riociguata se je v nespremenjeni obliki izločilo skozi ledvice. Približno 9 - 44 % uporabljenega odmerka riociguata se je v nespremenjeni obliki izločilo z blatom.

Glede na podatke *in vitro* je znano, da sta riociguat in njegov glavni presnovek substrata prenašalnih proteinov P-gp (P-glikoprotein) in BCRP (protein odpornosti na raka dojke). Sistemski očistek je približno 3 - 6 l/h, kar riociguat uvršča med zdravila z majhnim očistkom. Razpolovni čas izločanja je pri zdravih osebah približno 7 ur, pri bolnikih pa 12 ur.

## Linearnost

Farmakokinetika riociguata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna variabilnost (CV) izpostavljenosti riociguatu (AUC) je za vse odmerke približno 60 %.

## Posebne populacije

### *Spol*

Farmakokinetični podatki niso pokazali razlik v izpostavljenosti riociguatu glede na spol.

### *Pediatrična populacija*

Študij farmakokinetike riociguata pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) so bile koncentracije v plazmi večje kot pri mlajših bolnikih. Povprečne vrednosti AUC so bile približno 40 % večje pri starejših bolnikih, predvsem zaradi zmanjšanega (navideznega) celokupnega in ledvičnega očistka.

### *Medetnične razlike*

Farmakokinetični podatki niso pokazali pomembnih razlik glede na etično pripadnost.

### *Razlike glede na telesno maso*

Farmakokinetični podatki niso pokazali razlik v izpostavljenosti riociguatu glede na telesno maso.

### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih s cirozo (nekadilcih) z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) se je povprečni AUC za riociguat povečal za 35 % v primerjavi z zdravimi osebami v primerjalni skupini, kar je znotraj interindividualne variabilnosti. Pri bolnikih s cirozo (nekadilcih) z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) se je povprečni AUC za riociguat povečal za 51 % v primerjavi z zdravimi osebami v primerjalni skupini. Podatkov o bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) ni na voljo.

Bolnikov z ALT > 3 x ULN in bilirubinom > 2 x ULN niso preučevali (glejte poglavje 4.4).

#### *Ledvična okvara*

Na splošno so bile povprečne vrednosti izpostavljenosti riociguatu, normalizirane glede na odmere in telesno maso, večje pri osebah z ledvično okvaro v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Ustrezne vrednosti za glavni presnovek so bile večje pri osebah z ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi osebami. Pri nekadilcih z blago (očistek kreatinina 80 - 50 ml/min), zmerno (očistek kreatinina < 50 - 30 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina < 30 ml/min) ledvično okvaro so se koncentracije riociguata v plazmi (AUC) povečale za 53 %, 139 % oz. 54 %.

Podatki o bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min so omejeni, podatkov o bolnikih na dializi pa ni na voljo.

Zaradi visoke stopnje vezave na plazemske proteine ni pričakovati, da bi se riociguat dializiral.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti po enkratnem odmerku, fototoksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Učinki, ki so jih opazili v študijah ponavljajočih odmerkov, so bili posledica predvsem poudarjene farmakodinamične aktivnosti riociguata (hemodinamski učinki in sprostitvev gladkih mišic).

Pri rastočih, mladih in adolescentnih podganah so opazili učinke na rast in razvoj kosti. Pri mladih podganah so spremembe predstavljali zadebelitev trabekularne kosti in hiperostoza ter preoblikovanje metafiz in diafiz, medtem ko so pri adolescentnih podganah opazili celokupno povečanje kostne mase. Teh učinkov pri odraslih podganah niso opazili.

V študiji vpliva na plodnost pri podganah so opazili zmanjšano maso mod pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 7-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, pri čemer pa učinkov na plodnost samecev ali samic niso opazili. Opazili so zmerno prehajanje skozi posteljico. Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale toksičnost riociguata na sposobnost razmnoževanja. Pri podganah so opazili pogostejše deformacije srca in manj pogoste gestacije zaradi hitre resorpcije pri sistemski izpostavljenosti matere, ki je bila približno 7-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh (2,5 mg trikrat na dan). Pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 3-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh (2,5 mg trikrat na dan), opazili splavnost in toksičnost za zarodek.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tip B)  
hipromeloza 5 cP  
magnezijev stearat  
laktoza monohidrat  
natrijev lavrilsulfat

#### Filmska obloga:

hidroksipropilceluloza

hipromeloza 3 cP

propilenglikol (E 1520)

titanov dioksid (E 171)

rumeni železov oksid (E 172) (samo v tabletah z jakostjo 1 mg, 1,5 mg, 2 mg in 2,5 mg)

rdeči železov oksid (E 172) (samo v tabletah z jakostjo 2 mg in 2,5 mg)

#### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

#### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PP/aluminijaste folije.

Velikosti pakiranj: 42, 84, 90 ali 294 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

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

Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

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

Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

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

Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

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

Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27.03.2014

Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 1 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 2 mg filmsko obložene tablete  
Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete  
riociguat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ali 2,5 mg riociguata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

42 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
294 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Bayer (logotip)

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ali 2,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT – PAKIRANJA Z 42, 84, 90, 294 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer (logotip)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

PON  
TOR  
SRE  
ČET  
PET  
SOB  
NED



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete**  
**Adempas 1 mg filmsko obložene tablete**  
**Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete**  
**Adempas 2 mg filmsko obložene tablete**  
**Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete**

riociguat

### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Adempas in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Adempas
3. Kako jemati zdravilo Adempas
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Adempas
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Adempas in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Adempas vsebuje učinkovino riociguat. Riociguat je vrsta zdravila, ki se imenuje spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze (sGC - soluble guanylate cyclase). Deluje tako, da razširi pljučne arterije (krvne žile, ki povezujejo srce s pljuči) in zato srce lažje črpa kri skozi pljuča. Zdravilo Adempas se lahko uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z določeno obliko pljučne hipertenzije, stanja pri katerem so te krvne žile zožene. Srce težje črpa kri skozi zožene krvne žile, kar povzroči visok krvni tlak v žilah. Ker mora srce delati močnejše kot običajno, se bolniki s pljučno hipertenzijo počutijo utrujene, omotične in zasople. Zdravilo Adempas razširi zožane arterije ter tako izboljša vašo telesno zmogljivost.

Zdravilo Adempas se uporablja za zdravljenje dveh oblik pljučne hipertenzije.

- **kronična tromboembolična pljučna hipertenzija (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension)**  
Pri CTEPH so krvne žile v pljučih zamašene ali zožene zaradi krvnih strdkov. Zdravilo Adempas se lahko uporablja pri bolnikih s CTEPH, ki jih ni mogoče operirati, ali pri bolnikih, ki so bili operirani, a je zvišan krvni tlak v pljučih ostal visok ali pa se je ponovno zvišal.
- **določene oblike pljučne arterijske hipertenzije (PAH – pulmonary arterial hypertension)**  
Pri PAH se krvne žile v pljučih zožijo zaradi zadebelitve sten teh žil. Zdravilo Adempas se predpisuje samo za zdravljenje določenih oblik pljučne arterijske hipertenzije, tj. idiopatske PAH (vzrok bolezni je neznan), dedne PAH in PAH, ki jo je povzročila bolezen veziva. To bo preveril vaš zdravnik. Zdravilo Adempas se lahko jemlje samo ali skupaj z določenimi drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje PAH.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Adempas

### Ne jemljite zdravila Adempas:

- če jemljete določena zdravila, imenovana **zaviralci PDE-5** (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah (PAH – pljučna arterijska hipertenzija) ali pri erektilni disfunkciji.
- če imate **hude težave z jetri** (hudo jetrno okvaro, Child Pugh C).
- če ste **alergični** na riociguat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste **noseči**.
- če jemljete **nitrate** ali **donorje dušikovega oksida** (kot je amilnitrit) v kakršni koli obliki, zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, bolečin v prsnem košu ali bolezni srca. To vključuje tudi rekreacijske droge, t. i. »poppers«.
- če imate **nizek krvni tlak** (sistolični krvni tlak manj kot 95 mm Hg) pred začetkom prvega zdravljenja s tem zdravilom).
- če imate zvišan tlak v pljučnem krvnem obtoku, povezan z brazgotinjenjem pljuč neznanega vzroka (idiopatsko pljučnico).

Če kar koli od navedenega velja za vas, **se najprej posvetujte z zdravnikom** in ne jemljite zdravila Adempas.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Adempas se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste imeli pred kratkim hudo **krvavitev v pljučih** ali ste se zdravili zaradi **izkašljevanja krvi** (embolizacija bronhialnih arterij),
- če jemljete **zdravila za redčenje krvi** (antikoagulate), saj lahko to povzroči krvavitev v pljučih. Zdravnik bo redno spremljal zdravljenje.
- če ste **zasopli** med zdravljenjem s tem zdravilom, kar je lahko posledica kopičenja tekočine v pljučih. V tem primeru se posvetujte z zdravnikom.
- če imate simptome **nizkega krvnega tlaka** (hipotenzija), kot so omotica, vrtoglavica ali omedlevica, ali če jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka ali zdravila, ki povečajo pogostnost uriniranja, ali če imate težave s srcem ali krvnim obtokom. Zdravnik se lahko odloči, da bo spremljal vaš krvni tlak. Če ste starejši od 65 let, imate povečano tveganje za nizek krvni tlak.
- če vaše **ledvice ne delujejo pravilno** (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali če ste **na dializi**, ker se uporaba tega zdravila ne priporoča,
- če imate **zmerne težave z jetri** (jetrno okvaro, Child Pugh B),
- če ste med zdravljenjem s tem zdravilom začeli ali prenehali **kaditi**, ker to lahko vpliva na vrednosti riociguata v vaši krvi.

Zdravilo Adempas boste prejeli le za določeno obliko pljučne arterijske hipertenzije (PAH), glejte poglavje 1. Izkušenj z uporabo zdravila Adempas pri drugih oblikah PAH ni, zato se uporaba zdravila Adempas pri drugih oblikah PAH ne priporoča. Vaš zdravnik bo preveril, če je zdravilo Adempas primerno za vas.

### Otroci in mladostniki

Uporabi zdravila Adempas pri otrocih in mladostnikih (starih manj kot 18 let) se je treba izogibati, ker učinkovitost in varnost nista bili dokazani za to starostno skupino.

### Druga zdravila in zdravilo Adempas

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, predvsem zdravila, ki se uporabljajo pri:

- visokem krvnem tlaku ali boleznih srca (npr. nitrate in amilnitrit) v kakršni koli obliki, saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas,
- visokem krvnem tlaku v pljučnih žilah (pljučnih arterijah), saj določenih zdravil (sildenafil in tadalafil) ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas. Sočasno lahko uporabljate druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih žilah (PAH), npr. bosentan in iloprost, vendar morate o tem obvestiti zdravnika.



- erektilni disfunkciji (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas,
- glivičnih okužbah (npr. ketokonazol, itrakonazol),
- okužbi z virusom HIV (npr. ritonavir),
- epilepsiji (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton),
- depresiji (šentjanževka),
- preprečevanju zavrnitve presajenih organov (npr. ciklosporin),
- lažšanju bolečin v sklepih in mišicah (nifluminska kislina),
- raku (npr. erlotinib, gefitinib),
- zdravljenju bolezni želodca ali zgage (antacidi, npr. aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid). Te antacide morate vzeti vsaj dve uri pred ali eno uro po zaužitju zdravila Adempas.
- lažšanju navzee (občutek siljenja na bruhanje), bruhanja (npr. granisetron).

### **Kajenje**

Če kadite, je priporočljivo prenehati s kajenjem, saj lahko kajenje zmanjša učinkovitost teh tablet. Zdravnika obvestite, če kadite ali če med zdravljenjem prenehate kaditi.

### **Nosečnost in dojenje**

#### *Nosečnost*

Zdravila Adempas ne smete jemati med nosečnostjo. Če obstaja možnost da zanosite, morate med jemanjem teh tablet uporabljati zanesljive kontracepcijske metode. Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

#### *Dojenje*

Če dojite ali nameravate dojit, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko to zdravilo škoduje vašemu otroku. Ko jemljete to zdravilo, ne smete dojit. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali boste prenehali dojit ali pa se boste prenehali zdraviti z zdravilom Adempas.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Adempas ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo lahko povzroči neželene učinke, kot je omotičnost. Preden začnete voziti ali uporabljati stroje, morate poznati neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4).

### **Zdravilo Adempas vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo Adempas vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **3. Kako jemati zdravilo Adempas**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem CTEPH ali PAH. V prvih tednih zdravljenja vam bo zdravnik moral meriti krvni tlak v rednih intervalih. Zdravilo Adempas je na voljo v različnih jakostih, zato bo zdravnik z rednim merjenjem vašega krvnega tlaka na začetku zdravljenja določil ustrezen odmerek.

#### Zdrobljene tablete

Če ne morete požirati celih tablet, se z zdravnikom pogovorite o drugih načinih jemanja zdravila Adempas. Tableto lahko tik pred uporabo zdrobite in zmešate z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana.

## **Odmerek**

Priporočeni začetni odmerek je 1 tableta po 1 mg, trikrat na dan v obdobju 2 tednov.

Tablete se jemlje trikrat na dan, približno vsakih 6 do 8 ur. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Če ste nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku (hipotenzija), ne spreminjajte načina jemanja zdravila Adempas, tako da ga enkrat vzamete s hrano, drugič brez nje, saj to lahko vpliva na vaš odziv na zdravljenje z zdravilom Adempas.

Zdravnik bo povečal odmerek vsaka 2 tedna do največ 2,5 mg, trikrat na dan (največji dnevni odmerek 7,5 mg), razen če se vam bo pojavil kakšen neželeni učinek ali zelo nizek krvni tlak. V tem primeru vam bo zdravnik predpisal največji odmerek zdravila Adempas, ki je za vas primeren. Pri nekaterih bolnikih bodo morda zadoščali manjši odmerki trikrat na dan. Zdravnik bo izbral za vas najbolj primeren odmerek.

### *Posebna navodila za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri*

Obvestite zdravnika, če imate težave z ledvicami ali jetri. Morda bo treba vaš odmerek prilagoditi.

Če imate hudo jetrno okvaro (Child Pugh C), ne jemljite zdravila Adempas.

### *Bolniki, stari 65 let ali več*

Če ste stari 65 let ali več, vam bo zdravnik posebno previdno določil odmerek zdravila Adempas, saj pri vas obstaja večje tveganje za nizek krvni tlak.

### *Posebno opozorilo za bolnike, ki kadijo*

Obvestite zdravnika, če med zdravljenjem s tem zdravilom začnete ali prenehate kaditi. Vaš odmerek bo morda treba prilagoditi.

## **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Adempas, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, in imate kakršne koli neželene učinke (glejte poglavje 4), se posvetujte z zdravnikom. Če se vam krvni tlak naglo zniža (zaradi česar ste lahko omotični), morda potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč.

## **Če ste pozabili vzeti zdravilo Adempas**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom, kot je načrtovano.

## **Če ste prenehali jemati zdravilo Adempas**

Ne prenehajte jemati tega zdravila brez predhodnega posveta z zdravnikom, saj to zdravilo preprečuje napredovanje bolezni. Če morate zdravljenje prekiniti za 3 dni ali več, obvestite zdravnika, preden začnete ponovno jemati zdravilo.

## **Če prehajate med zdravljenjem s sildenafilom ali tadalafilom in zdravilom Adempas**

- Če prenehate z uporabo sildenafilila, morate počakati vsaj 24 ur, preden vzamete zdravilo Adempas.
- Če prenehate z uporabo tadalafila, morate počakati vsaj 48 ur, preden vzamete zdravilo Adempas.
- Če ste prenehali z uporabo zdravila Adempas, da bi ga zamenjali z drugim zdravilom, ki se imenuje zaviralec PDE5 (tj. sildenafil ali tadalafil), mora miniti vsaj 24 ur od zadnjega odmerka zdravila Adempas, preden vzamete zaviralec PDE5.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki so:

- **izkašljevanje krvi** (hemoptiza) (pogosti neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov)
- **akutna krvavitev v pljučih** (pulmonalna krvavitev) lahko povzroči izkašljevanje krvi, opazili so primere s smrtnim izidom (občasni neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov)

V tem primeru **takoj obvestite zdravnika**, saj morda potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč.

#### Možni neželeni učinki

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- glavobol
- omotičnost
- prebavne motnje (dispepsija)
- oteklost okončin (periferni edem)
- driska
- siljenje na bruhanje ali bruhanje (navzea in bruhanje)

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje v želodcu (gastritis)
- vnetje v prebavilih (gastrenteritis)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), kar se kaže kot bleda koža, šibkost ali zasoplost
- občutek nerednega, močnega ali hitrega srčnega utripa (palpitacije)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- oteženo dihanje skozi nos (kongestija nosne sluznice)
- bolečine v želodcu, prebavilih ali trebuhu (gastrointestinalne in abdominalne bolečine)
- zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- težave pri požiranju (disfagija)
- zaprtost
- napenjanje (abdominalna distenzija)

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Adempas

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Adempas

- **Učinkovina** je riociguat.  
*Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg riociguata.  
  
*Adempas 1 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg riociguata.  
  
*Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,5 mg riociguata.  
  
*Adempas 2 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg riociguata.  
  
*Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete*  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg riociguata.
- **Druge sestavine** zdravila so:  
*Jedro tablete:* mikrokristalna celuloza, krosповidon (tip B), hipromeloza 5 cP, laktoza monohidrat, magnezijev stearat in natrijev lavrilsulfat (glejte zadnji odstavek v poglavju 2 za dodatne informacije o laktozi).  
*Filmska obloga:* hidroksipropilceluloza, hipromeloza 3 cP, propilenglikol (E 1520) in titanov dioksid (E 171)  
Tablete Adempas 1 mg, 1,5 mg vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E 172).  
Tablete Adempas 2 mg in 2,5 mg vsebujejo rumeni železov oksid (E 172) in rdeči železov oksid (E 172).

### Izgled zdravila Adempas in vsebina pakiranja

Zdravilo Adempas je filmsko obložena tableta:

*Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete*

- *tablete po 0,5 mg:* bele, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 0.5 in "R".

*Adempas 1 mg filmsko obložene tablete*

- *tablete po 1 mg:* svetlorumene, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 1 in "R".

*Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete*

- *tablete po 1,5 mg:* rumeno-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 1.5 in "R".

*Adempas 2 mg filmsko obložene tablete*

- *tablete po 2 mg:* svetloranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 2 in "R".

*Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete*

- *tablete po 2,5 mg:* rdeče-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 2.5 in "R".

Na voljo so v pakiranjih po:

- 42 tablet: dva prozorna, z dnevi označena pretisna omota po 21 tablet.
- 84 tablet: štirje prozorni, z dnevi označeni pretisni omoti po 21 tablet.
- 90 tablet: pet prozornih pretisnih omotov po 18 tablet.
- 294 tablet: štirinajst prozornih, z dnevi označenimi pretisnimi omoti po 21 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemčija

#### **Izdelovalec**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

#### **België / Belgique / Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel/Tél: +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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.