|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall-Adempas, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/002737/X/0041) qed jiġu immarkati.Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 0.5 mg ta’ riociguat.

Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 1 mg ta’ riociguat.

Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 1.5 mg ta’ riociguat.

Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 2 mg ta’ riociguat.

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 2.5 mg ta’ riociguat.

Eċċipjent b’effett magħruf:

*Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita ta’ 0.5 mg fiha 37.8 mg ta’ lactose (bħala monohydrate).

*Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita ta’ 1 mg fiha 37.2 mg ta’ lactose (bħala monohydrate).

*Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita ta’ 1.5 mg fiha 36.8 mg ta’ lactose (bħala monohydrate).

*Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita ta’ 2 mg fiha 36.3 mg ta’ lactose (bħala monohydrate).

*Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita ta’ 2.5 mg fiha 35.8 mg ta’ lactose (bħala monohydrate).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola).

* *Pillola ta’ 0.5 mg:* pilloli bojod, tondi, bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda u 0.5 u “R” fuq in-naħa l-oħra.
* *Pillola ta’ 1 mg:* pilloli sofor ċari, tondi, bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda u 1 u “R” fuq in-naħa l-oħra.
* *Pillola ta’ 1.5 mg:* pilloli sofor fl-oranġjo, tondi, bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda u 1.5 u “R” fuq in-naħa l-oħra.
* *Pillola ta’ 2 mg:* pilloli oranġjo ċari, tondi, bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda u 2 u “R” fuq in-naħa l-oħra.
* *Pillola ta’ 2.5 mg:* pilloli oranġjo fl-aħmar, tondi, bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda u 2.5 u “R” fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

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

* CTEPH li ma tistax tiġi operata,
* CTEPH persistenti jew rikorrenti wara kura kirurġika,

biex ittejjeb il-kapaċità tal-eżerċizzju (ara sezzjoni 5.1).

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

*Adulti*

Adempas, bħala monoterapija jew flimkien ma’ antagonisti tar-riċettur ta’ endothelin, huwa indikat għall-kura ta’ pazjenti adulti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH) bi klassi funzjonali (FC *- Functional Class*) WHO II sa III biex ittejjeb il-kapaċità tal-eżerċizzju (ara sezzjoni 5.1).

*Pazjenti pedjatriċi*

Adempas huwa indikat għat-trattament ta’ PAH f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena bi Klassi Funzjonali (FC - *Functional Class*) tad-WHO II sa III flimkien ma’ antagonisti tar-riċettur ta’ endothelin (ara sezzjoni 5.1).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

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

Pożoloġija

*Doża tal-bidu*

Id-doża rakkomandata tal-bidu hi ta’ 1 mg 3 darbiet kuljum għal ġimagħtejn. Il-pilloli għandhom jittieħdu 3 darbiet kuljum b’intervall ta’ madwar 6 sa 8 sigħat bejniethom (ara sezzjoni 5.2).

*Titrazzjoni*

*Pazjenti adulti*

Id-doża għandha tiżdied f’intervalli ta’ ġimagħtejn b’0.5 mg 3 darbiet kuljum sa massimu ta’ 2.5 mg 3 darbiet kuljum, jekk il-pressjoni sistolika tad-demm tkun ta’ ≥95 mmHg u l-pazjent ma jkollu l-ebda sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa. F’xi pazjenti b’PAH, rispons adegwat fuq id-distanza tal-mixja ta’ 6 minuti (6MWD *- 6-minute walk distance*) jista’ jintlaħaq b’doża ta’ 1.5 mg 3 darbiet kuljum (ara sezzjoni 5.1). Jekk il-pressjoni sistolika titbaxxa għal inqas minn 95 mmHg, id-doża għandha tinżamm sakemm il-pazjent ma juri l-ebda sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa. Jekk fi kwalunkwe ħin matul il-fażi ta’ żieda fid-doża, il-pressjoni sistolika tad-demm titbaxxa għal inqas minn 95 mmHg u l-pazjent juri sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa, id-doża kurrenti għandha titnaqqas b’0.5 mg 3 darbiet kuljum.

*Pazjenti pedjatriċi* *b’PAH b’età minn 6 snin sa < 18-il sena, b’piż tal-ġisem ta’ ≥ 50 kg*

Adempas huwa disponibbli għall-użu pedjatriku bħala pillola għal dawk b’piż tal-ġisem ta’ ≥ 50 kg.

It-titrazzjoni tad-doża ta’ riociguat għandha titwettaq abbażi tal-pressjoni sistolika tad-demm tal-pazjent u t-tollerabilità ġenerali fid-diskrezzjoni tat-tabib/fornitur tal-kura tas-saħħa li jkun qed jieħu ħsieb it-trattament. Jekk il-pazjent ma jkollux sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa u l-pressjoni sistolika tad-demm tkun ≥ 90 mmHg għall-grupp ta’ età ta’ 6 sa < 12-il sena jew ≥ 95 mmHg għall-grupp ta’ età ta’ 12 sa < 18-il sena, id-doża għandha tiżdied f’intervalli ta’ ġimagħtejn b’0.5 mg 3 darbiet kuljum sa doża massima ta’ kuljum ta’ 2.5 mg għal 3 darbiet.

Jekk il-pressjoni sistolika tad-demm titbaxxa għal inqas minn dawn il-livelli speċifikati, id-dożaġġ għandu jinżamm sakemm il-pazjent ma juri l-ebda sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa. Jekk fi kwalunkwe ħin matul il-fażi ta’ żieda fid-doża, il-pressjoni sistolika tad-demm titbaxxa għal inqas mil-livelli speċifikati, u l-pazjent juri sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa, id-doża kurrenti għandha titnaqqas b’0.5 mg 3 darbiet kuljum.

*Doża ta’ manteniment*

Id-doża individwali stabbilita għandha tinżamm ħlief jekk iseħħu sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa.

Id-doża massima totali ta’ kuljum hi ta’ 7.5 mg (jiġifieri, 2.5 mg 3 darbiet kuljum) għal pazjenti adulti u pedjatriċi b’piż tal-ġisem ta’ mill-inqas 50 kg.

Jekk tinqabeż doża, il-kura għandha titkompla bid-doża li jkun imiss kif ippjanat.

Jekk ma tkunx ittollerata, tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat fi kwalunkwe ħin.

*Pazjenti pedjatriċi b’PAH li jiżnu inqas minn 50* *kg*

Adempas huwa disponibbli bħala granijiet għal suspensjoni orali għat-trattament ta’ pazjenti pedjatriċi b’PAH li għandhom mill-inqas 6 snin u li jiżnu inqas minn 50 kg – ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Adempas granijiet għal suspensjoni orali għal aktar istruzzjonijiet. Il-pazjenti jistgħu jaqilbu bejn il-pilloli u s-suspensjoni orali waqt it-terapija minħabba bidliet fil-piż tal-ġisem.

*Twaqqif tal-kura*

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

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

Sildenafil għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-għoti ta’ riociguat fl-adulti u fit-tfal.

Tadalafil għandu jitwaqqaf mill-anqas 48 siegħa qabel l-għoti ta’ riociguat fl-adulti, u mill-anqas 72 siegħa qabel fit-tfal.

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

*Popolazzjonijiet speċjali*

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

*Anzjani*

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

*Indeboliment tal-fwied*

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

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-fwied.

*Indeboliment tal-kliewi*

*Data* f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta’ < 30 mL/min) hi limitata u m’hemmx *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi. Għalhekk, l-użu ta’ riociguat mhuwiex rakkomandat f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

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

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-kliewi.

*Pazjenti fuq dożi stabbli ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP / glikoproteina p (P-gp -* P‑glycoprotein*) u tal-proteini ta’ reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP -* breast cancer resistance protein*)*

L-għoti ta’ riociguat flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP bħall-antimikotiċi azole (eż. ketoconazole, itraconazole) jew inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir) iżid l-esponiment għal riociguat (ara sezzjoni 4.5). Meta jinbeda riociguat f’pazjenti fuq dożi stabbli ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP, ikkunsidra doża tal-bidu ta’ 0.5 mg 3 darbiet kuljum biex jitnaqqas ir-riskju ta’ pressjoni baxxa. Issorvelja għal sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa fil-bidu u waqt it-trattament. Ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal pazjenti fuq dożi ta’ riociguat ogħla minn jew ugwali għal 1.0 mg jekk il-pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.5).

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ CYP/P-gp u BCRP.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ riociguat għadhom ma ġewx determinati fil-popolazzjonijiet pedjatriċi li ġejjin:

* Tfal b’età ta’ < 6 snin (ara sezzjoni 4.1), minħabba tħassib dwar is-sigurtà. *Data* mhux klinika turi effetti mhux mixtieqa fuq l-għadam li qed jikber (ara sezzjoni 5.3).
* Tfal b’PAH b’età ta’ 6 snin sa < 12-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 90 mmHg fil-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.3)
* Tfal u adolexxenti b’PAH b’età minn 12 sa < 18-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 95 mmHg fil-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.3)
* Tfal u adolexxenti b’CTEPH b’età ta’ < 18-il sena (ara sezzjoni 4.1).

M’hemm l-ebda *data* minn provi kliniċi disponibbli. Għalhekk, l-użu ta’ riociguat mhuwiex rakkomandat f’dawn il-popolazzjonijiet.

*Persuni li jpejpu*

Persuni li bħalissa jpejpu għandhom jingħataw parir biex jieqfu jpejpu minħabba riskju ta’ rispons iktar baxx. Il-konċentrazzjonijiet ta’ riociguat fil-plażma f’persuni li jpejpu jonqsu meta mqabbla ma’ dawk li ma jpejpux. Żieda fid-doża għad-doża massima ta’ kuljum ta’ 2.5 mg 3 darbiet kuljum tista’ tkun meħtieġa f’pazjenti li jpejpu jew li jibdew ipejpu waqt il-kura (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Tnaqqis fid-doża jista’ jkun meħtieġ f’pazjenti li jieqfu jpejpu.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu orali.

*Ikel*

Riociguat ġeneralment jista’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Għall-pazjenti suxxettibbli għal pressjoni baxxa, bħala prekawzjoni, mhux rakkomandati bidliet bejn teħid ta’ riociguat mal-ikel u teħid fuq stonku vojt minħabba żieda fil-livelli massimi ta’ riociguat fil-plażma fi stat sajjem meta mqabbel ma’ stat mitmugħ (ara sezzjoni 5.2).

*Pilloli mfarrka*

Għal pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu pilloli sħaħ, il-pilloli Adempas jistgħu jitfarrku u jiġu mħallta mal-ilma jew ma’ ikel artab, immedjatament qabel l-użu u jingħataw mill-ħalq (ara sezzjoni 5.2).

**4.3** **Kontraindikazzjonijiet**

* Għoti flimkien ma’ inibituri ta’ PDE 5 (bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
* Indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh Ċ).
* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Tqala (ara sezzjonijiet 4.4; 4.5 u 4.6).
* Għoti flimkien ma’ nitrates jew donaturi ta’ nitric oxide (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma inkluż drogi għar-rikreazzjoni msejħa ‘*poppers*’ (ara sezzjoni 4.5).
* Użu flimkien ma’ stimulaturi solubbli oħra ta’ guanylate cyclase.
* Bidu tat-trattament għal
* tfal b’età minn 6 snin sa < 12-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 90 mmHg,
* pazjenti b’età ta’ ≥ 12 sa < 18-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 95 mmHg.
* Pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' pulmonite interstizjali idjopatika (PH-IIP) (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

Mard venookklużiv tal-pulmun

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

Ħruġ ta’ demm fl-apparat respiratorju

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

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

Seħħ ħruġ ta’ demm serju fi 2.4% (12/490) tal-pazjenti li kienu qed jieħdu riociguat meta mqabbla ma’ 0/214 tal-pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo. Emoptisi serja seħħet f’1% (5/490) tal-pazjenti li kienu qed jieħdu riociguat meta mqabbla ma’ 0/214-il pazjent li kienu qed jieħdu plaċebo, inkluż avveniment wieħed b’riżultat fatali. Avvenimenti emorraġiċi serji kienu jinkludu wkoll 2 pazjenti b’emorraġija vaġinali, 2 pazjenti b’emorraġija fis-sit tal-kateter, u pazjent wieħed b’ematoma subdurali, ieħor b’rimettar ta’ demm, u ieħor b’emorraġija intra-addominali.

Pressjoni baxxa

Riociguat għandu karatteristiċi vasodilatatorji li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis tal-pressjoni tad-demm. Qabel ma jippreskrivu riociguat, it-tobba għandhom jikkunsidraw b’attenzjoni jekk pazjenti b’ċerti kondizzjonijiet eżistenti, jistgħux jiġu affettwati b’mod avvers minn effetti vażodilatatorji (eż. pazjenti fuq terapija kontra l-pressjoni għolja jew bi pressjoni baxxa meta jkunu mistrieħa, ipovolemija, ostruzzjoni severa ta’ fluss ’il barra mill-ventriklu tax-xellug jew disfunzjoni awtonomika).

Riociguat m’għandux jintuża f’pazjenti bi pressjoni sistolika taħt 95 mmHg (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena huma f’riskju miżjud ta’ pressjoni baxxa. Għalhekk, għandu jkun hemm attenzjoni meta riociguat jingħata lil dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Tqala/kontraċezzjoni

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

Persuni li jpejpu

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

Eċċipjenti b’effett magħruf

*Adempas fih lactose*

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

*Adempas fih sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment “ħieles mis-sodium”.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti. Għalhekk, il-firxa assoluta tal-interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhix magħrufa. Id-data tal-interazzjonijiet miksuba fl-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

*Nitrates*

Fi studju kliniku, l-ogħla doża ta’ riociguat (pilloli ta’ 2.5 mg 3 darbiet kuljum) saħħet l-effett ta’ nitroglycerin taħt l-ilsien (0.4 mg) meħud 4 u 8 sigħat wara t-teħid, li jnaqqas il-pressjoni. Għalhekk l-għoti ta’ riociguat flimkien ma’ nitrates jew donaturi ta’ nitric oxide (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma, inkluż drogi għar-rikreazzjoni msejħa ‘*poppers*’, hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

*Inibituri ta’ PDE* *5*

Studji ta’ qabel l-użu kliniku f’mudelli tal-annimali, urew effett addittiv li jbaxxi l-pressjoni sistemika meta riociguat kien ikkombinat ma’ sildenafil jew ma’ vardenafil. B’żieda fid-dożi, f’xi każijiet kienu osservati effetti addittivi eċċessivi fuq il-pressjoni sistematika.

Fi studju esploratorju dwar l-interazzjonijiet f’7 pazjenti b’PAH fuq kura stabbli b’sildenafil (20 mg 3 darbiet kuljum) dożi waħedhom ta’ riociguat (0.5 mg u 1 mg sekwenzjalment) urew effetti emodinamiċi addittivi. Dożi ta’ iktar minn 1 mg ta’ riociguat ma ġewx investigati f’dan l-istudju.

Twettaq studju ta’ kombinazzjoni ta’ 12-il ġimgħa fi 18-il pazjent b’PAH, fuq kura stabbli ta’ sildenafil (20 mg 3 darbiet kuljum) u riociguat (1.0 mg sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum) meta mqabbel ma’ sildenafil waħdu. Fil-parti ta’ estensjoni fit-tul ta’ dan l-istudju (mhux ikkontrollat), l-użu ta’ sildenafil flimkien ma’ riociguat wassal għal rata għolja ta’ twaqqif, l-aktar minħabba pressjoni baxxa. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta’ effett kliniku favorevoli tal-kombinazzjoni fil-popolazzjoni studjata.

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

RESPITE kien studju mhux ikkontrollat ta’ 24 ġimgħa biex jinvestiga l-bidla minn inibituri ta’ PDE5 għal riociguat, f’61 pazjent adult li jbatu minn PAH fuq inibituri stabbli ta’ PDE5. Il-pazjenti kollha kienu fi Klassi Funzjonali tad-WHO III u 82% irċevew terapija fl-isfond b’antagonist tar-riċettur ta’ endothelin (ERA - *endothelin receptor antagonist*). Għat-transizzjoni minn inibituri ta’ PDE5 għal riociguat, iż-żmien medjan mingħajr trattament għal sildenafil kien ta’ ġurnata u għal tadalafil kien ta’ 3 ijiem. B’mod ġenerali, il-profil ta’ sigurtà osservat fl-istudju kien komparabbli ma’ dak osservat fil-provi pivitali, mingħajr reazzjonijiet avversi serji rrappurtati matul il-perjodu ta’ transizzjoni. Sitt pazjenti (10%) esperjenzaw mill-inqas avveniment wieħed ta’ aggravar kliniku, inkluż 2 imwiet mhux relatati mal-mediċina tal-istudju. Bidliet mil-linja bażi jissuġġerixxu effetti ta’ benefiċċju f’pazjenti magħżula, eż. titjib f’6MWD (+31 m), fil-livelli tal-*N‑terminal prohormone* tal-peptide natriuretiku tal-moħħ (NT‑proBNP - *N‑terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) (‑347 pg/mL), id-distribuzzjoni perċentwali tal-WHO FC I/II/III/IV (2% / 52% / 46% / 0%), u l-indiċi tal-qalb (+ 0.3 L/min/m2).

*Stimulaturi solubbli ta’ guanylate cyclase*

L-użu ta’ riociguat flimkien ma’ stimulaturi solubbli oħra ta’ guanylate cyclase huwa kontraindikat (*ara sezzjoni* 4.3).

*Warfarin/phenprocoumon*

Kura ta’ riociguat flimkien ma’ warfarin ma bidlitx il-ħin ta’ protrombin indott mis-sustanza kontra il-koagulazzjoni tad-demm. L-użu ta’ riociguat flimkien ma’ derivattivi oħrajn ta’ cumarin (eż. phenprocoumon) ukoll mhux mistenni li jibdel il-ħin ta’ prothrombin.

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

*Acetylsalicylic acid*

Riociguat ma żiedx il-ħin ta’ ħruġ ta’ demm ikkawżat minn acetyl-salicylic acid u ma affettwax l-aggregazzjoni tal-plejtlits fil-bnedmin.

Effetti ta’ sustanzi oħrajn fuq riociguat

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

*Użu flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP*

L-użu ta’ riociguat flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP bħal antimikotiċi azole (eż. ketoconazole, posaconazole, itraconazole) jew inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir) jwassal għal żieda qawwija fl-esponiment għal riociguat: L-għoti fl-istess waqt ta’ kombinazzjonijiet ta’ HAART wassal għal żieda fl-AUC medja ta’ riociguat sa madwar 160% u għal żieda ta’ madwar 30% f’Cmax medja. Il-profil tas-sigurtà osservat f’pazjenti bl-HIV li kienu qed jieħdu doża waħda ta’ 0.5 mg riociguat flimkien ma’ kombinazzjonijiet differenti ta’ mediċini għall-HIV użati f’HAART ġeneralment kien komparabbli ma’ dak ta’ popolazzjonijiet oħra ta’ pazjenti.

L-għoti fl-istess waqt ta’ ketoconazole 400 mg darba kuljum wassal għal żieda ta’ 150% (firxa sa 370%) fl-AUC medja ta’ riociguat u żieda ta’ 46% f’Cmax medja. Il-*half-life* terminali żdiedet minn 7.3 għal 9.2 sigħat u t-tneħħija totali mill-ġisem naqset minn 6.1 għal 2.4 L/siegħa.

Ivvaluta l-benefiċċju u r-riskju għal kull pazjent individwalment qabel ma tippreskrivi riociguat f’pazjenti fuq dożi stabbli ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP.

Biex jittaffa r-riskju ta’ pressjoni baxxa meta riociguat jinbeda f’pazjenti fuq dożi stabbli inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP (speċjalment CYP1A1 u CYP3A4) u P-gp/BCRP, ikkunsidra doża tal-bidu mnaqqsa. Huwa rakkomandat li dawn il-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.2).

F’pazjenti fuq dożi stabbli ta’ riociguat, il-bidu ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP mhux rakkomandat peress li ma tista’ tingħata l-ebda rakkomandazzjoni tad-dożaġġ minħabba *data* limitata. Għandhom jiġu kkunsidrati trattamenti alternattivi.

*Użu flimkien ma’ inibituri ta’ CYP1A1, UGT1A1 u UGT1A9*

Mill-isoformi rikombinanti ta’ CYP investigati in vitro, CYP1A1 ikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit ewlieni ta’ riociguat bl-aktar mod effettiv. Il-klassi ta’ inibituri ta’ tyrosine kinase ġiet identifikata bħala inibituri qawwija ta’ CYP1A1, b’erlotinib u gefitinib juru l-ogħla potenza inibitorja in vitro. Għalhekk, interazzjonijiet bejn mediċina u oħra permezz ta’ inibizzjoni ta’ CYP1A1 jistgħu jwasslu għal żieda fl-esponiment għal riociguat, speċjalment f’dawk li jpejpu (ara sezzjoni 5.2). Inibituri qawwija ta’ CYP1A1 għandhom jintużaw b’kawtela.

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

*Użu flimkien ma’ inibituri oħra ta’ CYP u P-gp/BCRP*

Prodotti mediċinali li jinibixxu b’mod qawwi lil P-gp/BCRP bħal cyclosporine A immunosoppressiva, għandhom jintużaw b’kawtela (ara sezzjoni 5.2).

*Użu flimkien ma’ prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-istonku*

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

Għoti flimkien tal-antaċidu aluminium hydroxide / magnesium hydroxide naqqas l-AUC medja ta’ riociguat b’34% u Cmax medja b’56% (ara sezzjoni 4.2). Antaċidi għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn qabel, jew siegħa wara riociguat.

*Użu flimkien ma’ indutturi ta’ CYP3A4*

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

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

*Tipjip*

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

Effetti ta’ riociguat fuq sustanzi oħrajn

*In vitro,* Riociguat u l-metabolit prinċipali tiegħu huma inibituri qawwija ta’ CYP1A1. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra ma’ mediċini li jingħataw fl-istess ħin li jitneħħew b’mod sinifikanti minn bijotrasformazzjoni medjata minn CYP1A1, bħal erlotinib jew granisetron, ma jistgħux jiġu esklużi.

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

Il-pazjenti m’għandhomx joħorġu tqal waqt terapija b’riociguat (ara sezzjoni 4.3). Riociguat (2.5 mg 3 darbiet kuljum) ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli fil-plażma ta’ kontraċettivi orali kkombinati li fihom levonorgestrel u ethinyl estradiol meta ngħata flimkien magħhom lill-voluntiera nisa f’saħħithom. Ibbażat fuq dan l-istudju u peress li riociguat mhuwiex induttur tal-ebda enzima metabolika rilevanti, mhux mistennija l-ebda interazzjoni farmakokinetika ma’ kontraċettivi ormonali oħrajn

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nisa u tfajliet adolexxenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt trattament b’riociguat.

Tqala

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

Treddigħ

M’hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta’ riociguat f’nisa li jkunu qed ireddgħu. *Data* mill-annimali tindika li riociguat jitneħħa fil-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta’ reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkunu qed jiġu mredda’, riociguat m’għandux jintuża waqt it-treddigћ. Ir-riskju gћat-trabi li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. It-treddigħ għandu jitwaqqaf waqt kura b’dan il-prodott mediċinali.

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Riociguat għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq rota, issuq vettura u tħaddem magni. L-isturdament kien irrappurtat u jista’ jaffettwa l-ħila biex issuq u tħaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jirreaġixxu għal dan il-prodott mediċinali, qabel ma jsuqu rota jew vettura jew jużaw magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta’ riociguat fl-adulti kienet evalwata fi studji ta’ fażi III ta’ 650 pazjent b’CTEPH u PAH, li rċivew mill-inqas doża waħda ta’ riociguat (ara sezzjoni 5.1). B’osservazzjoni itwal fi studji ta’ estensjoni fit-tul mhux ikkontrollati, il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak osservat fil-provi ta’ fażi III ikkontrollati bil-plaċebo.

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

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni, li seħħew f’≥ 10% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu kura b’riociguat (sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum), kienu wġigħ ta’ ras, sturdament, dispepsja, edima periferali, dardir, dijarea u rimettar.

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

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

Lista f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b’riociguat huma elenkati fit-tabella hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (< 1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 1:** Reazzjonijiet avversi rrappurtati b’riociguat f’pazjenti adulti fi studji ta’ fażi III (*data* minn CHEST 1 u PATENT 1 miġbura f’daqqa)

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni |
| --- | --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  | Gastroenterite |  |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika |  | Anemija (li tinkludi parametri rispettivi tal-laboratorju) |  |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Sturdament,Uġigħ ta’ ras |  |  |
| Disturbi fil-qalb |  | Palpitazzjonijiet |  |
| Disturbi vaskulari |  | Pressjoni baxxa |  |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali |  | Emoptisi,Epistassi,Konġestjoni fl-imnieħer | Emorraġija fil-pulmun\* |
| Disturbi gastro-intestinali | Dispepsja,Dijarea,Dardir,Rimettar | Gastrite,Marda ta’ rifluss gastroesofagali,Disfaġja,Uġigħ gastrointestinali u addominali,Stitikezza,Nefħa taż-żaqq |  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Edima periferali |  |  |

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

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà ta’ riociguat ġiet investigata f’24 pazjent pedjatriku b’età minn 6 snin sa anqas minn 18-il sena fuq perjodu ta’ 24 ġimgħa fi prova *open-label* mhux ikkontrollata (PATENT-CHILD) li kienet tikkonsisti f’fażi ta’ titrazzjoni tad-doża individwali li tibda b’1 mg (aġġustata għall-piż tal-ġisem) għal 8 ġimgħat u fażi ta’ manteniment għal sa 16-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.2), segwita minn fażi mhux obbligatorja ta’ estensjoni fit-tul. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni inkluż il-fażi ta’ estensjoni fit-tul kienu pressjoni baxxa u wġigħ ta’ ras, li seħħew f’4/24, u fi 2/24 pazjent, rispettivament.

B’mod globali, id-*data* dwar is-sigurtà hija konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fl-adulti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Fl-adulti, kienu rrappurtati dożi eċċessivi aċċidentali b’dożi totali ta’ kuljum ta’ 9 sa 25 mg ta’ riociguat bejn jumejn sa 32 jum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk osservati b’dożi iktar baxxi (ara sezzjoni 4.8).

F’każ ta’ doża eċċessiva, miżuri standard ta’ appoġġ għandhom jiġu adottati skont il-ħtieġa.

F’każ ta’ pressjoni baxxa ħafna, jista’ jkun meħtieġ appoġġ kardjovaskulari attiv.

Minħabba l-livell għoli ta’ twaħħil mal-proteini fil-plażma, riociguat mhuwiex mistenni li jitneħħa permezz ta’ dijalisi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

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

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

*Effikaċja f’pazjenti adulti b’CTEPH*

Studju ta’ fażi III, randomised, double-blind, multinazzjonali, ikkontrollat bi plaċebo, (CHEST‑1), twettaq f’261 pazjent adult bi pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH) li ma tistax tiġi operata (72%) jew CTEPH persistenti jew rikorrenti wara endarterektomija pulmonari (PEA; 28%). Matul l-ewwel 8 ġimgħat, riociguat kien ittitrat kull ġimagħtejn skont il-pressjoni sistolika tal-pazjent u sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa għall-aħjar doża individwali (firxa 0.5 mg sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum), li mbagħad inżammet għal 8 ġimgħat addizzjonali. Il-punt finali primarju tal-istudju kienet il-bidla aġġustata għall-plaċebo mil-linja bażi fid-distanza tal-mixja ta’ 6 minuti (6MWD *- 6-minute walk distance*) fl-aħħar vista (ġimgħa 16).

Fl-aħħar vista, iż-żieda fis-6MWD f’pazjenti kkurati b’riociguat kienet ta’ 46 m (intervall ta’ kunfidenza (CI *- confidence interval*) ta’ 95%: 25 m sa 67 m; p<0.0001), meta mqabbla ma’ plaċebo. Ir-riżultati kienu konsistenti fis-sottogruppi prinċipali evalwati (analiżi ITT, ara tabella 2).

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Il-****popolazzjoni totali ta’ pazjenti** | **Riociguat****(n=173)** | **Plaċebo****(n=88)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 342[82] | 356[75] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 39[79] | ‑6[84] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%, [valur p] | 4625 sa 67 [<0.0001] |
| **Popolazzjoni ta’** **pazjenti b’FC III**  | **Riociguat** **(n=107)** | **Plaċebo****(n=60)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 326[81] | 345 [73] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 38[75] | -17[95] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta’ 95% | 5629 sa 83  |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti b’FC II**  | **Riociguat** **(n=55)** | **Plaċebo****(n=25)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 387[59] | 386 [64] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 45[82] | 20[51] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m) CI ta’ 95% | 25-10 sa 61 |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti li ma setgħux jiġu operati** | **Riociguat****(n=121)** | **Plaċebo****(n=68)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 335[83] | 351[75] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 44[84] | ‑8[88] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%  | 5429 sa 79 |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti b’CTEPH wara PEA** | **Riociguat****(n=52)** | **Plaċebo****(n=20)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 360[78] | 374[72] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m) [SD] | 27[68] | 1.8[73] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%  | 27‑10 sa 63 |

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

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

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

PVR= reżistenza vaskulari fil-pulmun

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

Kura fit-tul ta’ CTEPH

Studju open-label ta’ estensjoni (CHEST‑2) kien jinkludi 237 pazjent adult li kienu temmew CHEST‑1. Fi tmiem l-istudju, it-tul medju (SD) tat-trattament fil-grupp totali kien ta’ 1285 (709) jum u t-tul medjan kien ta’ 1174 jum (b’firxa minn 15 sa 3512-il jum). B’kollox, 221 pazjent (93.2%) kellhom tul ta’ trattament ta’ madwar sena (tal-inqas 48 ġimgħa), 205 pazjenti (86.5%) ta’ madwar sentejn (tal-inqas 96 ġimgħa) u 142 pazjent (59.9%) ta’ madwar 3 snin (tal-inqas 144 ġimgħa). B’kollox l-esponiment għat-trattament kien ta’ 834 sena ta’ persuna.

Il-profil tas-sigurtà f’CHEST-2 kien simili għal dak osservat fi provi pivotali. Wara t-trattament b’riociguat, is-6MWD medja tjiebet fil-popolazzjoni globali bi 53 m wara 12-il xahar (n=208), 48 m wara 24 xahar (n=182), u 49 m wara 36 xahar (n=117) meta mqabbla mal-linja bażi. It-titjib fis-6MWD baqa’ jippersisti sa tmiem l-istudju.

Tabella 4 turi l-proporzjon ta’ pazjenti\* b’bidliet fil-klassi funzjonali tad-WHO waqt trattament b’riociguat meta mqabbel mal-linja bażi.

**Tabella 4: CHEST-2: Bidliet fil-Klassi Funzjonali tad-WHO**

|  |
| --- |
|  | Bidliet fil-Klassi Funzjonali tad-WHO (n (%) ta’ pazjenti) |
| Tul tat-trattament f’CHEST-2 | Titjib | Stabbli | Aggravar |
| Sena (n=217) | 100 (46%) | 109 (50%) | 6 (3%) |
| Sentejn (n=193) | 76 (39%) | 111 (58%) | 5 (3%) |
| 3 snin (n=128) | 48 (38%) | 65 (51%) | 14 (11%) |
| \*Il-pazjenti pparteċipaw fl-istudju sakemm il-mediċina ġiet approvata u disponibbli kummerċjalment fil-pajjiżi tagħhom. |

Il-probabbiltà ta’ sopravivenza kienet ta’ 97% wara sena, 93% wara sentejn u 89% wara 3 snin ta’ trattament b’riociguat.

*Effikaċja f’pazjenti adulti b’PAH*

Studju ta’ fażi III, randomised, double-blind, multinazzjonali, ikkontrollat bi plaċebo, (PATENT‑1), twettaq fuq 443 pazjent adult b’PAH (titrazzjoni tad-doża individwali ta’ riociguat sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum: n=254, plaċebo: n=126, titrazzjoni tad-doża ta’ riociguat “capped” (CT *- capped titration*) sa 1.5 mg (parti tal-istudju dwar doża esploratorja, ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku; n=63)). Il-pazjenti kienu jew li fil-passat qatt ma ġew ikkurati (50%) jew inkella kienu rċivew kura minn qabel b’ERA (43%) jew analogu ta’ prostacyclin (miġbud man-nifs (iloprost), orali (beraprost) jew taħt il-ġilda (treprostinil); 7%) u kienu ġew iddijanjostikati b’PAH idjopatika jew li tintiret (63.4%), PAH assoċjata ma’ mard tat-tessut konnettiv (25.1%) u mard konġenitali tal-qalb (7.9%). Matul l-ewwel 8 ġimgħat, riociguat kien ittitrat kull ġimagħtejn skont il-pressjoni sistolika tal-pazjent u sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa għall-aħjar doża individwali (firxa 0.5 mg sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum), li mbagħad inżammet għal 4 ġimgħat addizzjonali. Il-punt finali primarju tal-istudju kienet il-bidla aġġustata għall-plaċebo mil-linja bażi fis-6MWD fl-aħħar vista (ġimgħa 12).

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

**Tabella 5:** L-effetti ta’ riociguat fuq 6MWD f’PATENT‑1 fl-aħħar vista

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Il-popolazzjoni totali ta’ pazjenti** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Plaċebo****(n=126)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%, [valur p] | 3620 sa 52 [<0.0001] |  |
| **Pazjenti b’FC III**  | **Riociguat IDT****(n=140)** | **Plaċebo****(n=58)** | **Riociguat CT****(n=39)** |
| Linja bażi (m) [SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95% | 5835 sa 81 |  |
|  **Pazjenti b’FC II** | **Riociguat IDT****(n=108)** | **Plaċebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=19)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95% | 10-11 sa 31  |  |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti li qatt ma ngħataw kura fil-passat**  | **Riociguat IDT****(n=123)** | **Plaċebo****(n=66)** | **Riociguat CT****(n=32)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%  | 3814 sa 62  |  |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti kkurati minn qabel**  | **Riociguat IDT****(n=131)** | **Plaċebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=31)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95% | 3615 sa 56 |  |

It-titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju kienet akkumpanjata minn titjib konsistenti fil-punti finali sekondarji multipli klinikament rilevanti. Dawn ir-riżultati kienu konformi ma’ titjib fil-parametri emodinamiċi addizzjonali (ara tabella 6).

**Tabella 6:** Effetti ta’ riociguat f’PATENT‑1 fuq PVR, NT-proBNP fl-aħħar vista

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

Pazjenti kkurati b’riociguat kellhom dewmien sinifikanti fiż-żmien sa aggravar kliniku meta mqabbla ma’ pazjenti kkurati bil-plaċebo (p=0.0046; Test log‑rank stratifikat) (ara tabella 7).

**Tabella 7:** L-effetti ta’ riociguat f’PATENT‑1 fuq avvenimenti ta’ aggravar kliniku

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

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

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif tal-mediċina seħħew bi frekwenza iktar baxxa fiż-żewġ gruppi ta’ kura ta’ riociguat milli fil-grupp tal-plaċebo (riociguat IDT 1.0‑2.5 mg, 3.1%; riociguat CT 1.6%; plaċebo, 7.1%).

Kura fit-tul ta’ PAH

Studju open-label ta’ estensjoni (PATENT‑2) kien jinkludi 396 pazjent adult li kienu temmew PATENT‑1.

F’PATENT-2, it-tul medju (SD) tat-trattament fil-grupp totali (li ma jinkludix l-esponiment f’PATENT-1) kien ta’ 1375 (772) jum u t-tul medjan kien ta’ 1331 jum (li jvarja minn 1 sa 3565 jum). B’kollox, l-esponiment għat-trattament kien ta’ madwar sena (tal-inqas 48 ġimgħa) għal 90%, sentejn (tal-inqas 96 ġimgħa) għal 85%, u 3 snin (tal-inqas 144 ġimgħa) għal 70% tal-pazjenti. B’kollox l-esponiment għat-trattament kien ta’ 1491 sena ta’ persuna.

Il-profil tas-sigurtà f’PATENT-2 kien simili għal dak osservat fi provi pivotali. Wara t-trattament b’riociguat, is-6MWD medja tjiebet fil-popolazzjoni globali b’50 m wara 12-il xahar (n=347), 46 m wara 24 xahar (n=311) u 46 m wara 36 xahar (n=238) meta mqabbla mal-linja bażi. It-titjib fis-6MWD baqa’ jippersisti sa tmiem l-istudju.

Tabella 8 turi l-proporzjon ta’ pazjenti\* b’bidliet fil-klassi funzjonali tad-WHO waqt trattament b’riociguat meta mqabbel mal-linja bażi.

**Tabella 8: PATENT-2: Bidliet fil-Klassi Funzjonali tad-WHO**

|  |
| --- |
|  | Bidliet fil-Klassi Funzjonali tad-WHO (n (%) ta’ pazjenti) |
| It-tul tat-trattament f’PATENT-2 | Titjib | Stabbli | Aggravar |
| Sena (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| Sentejn (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 snin (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \*Il-pazjenti pparteċipaw fl-istudju sakemm il-mediċina tal-istudju ġiet approvata u disponibbli kummerċjalment fil-pajjiżi tagħhom. |

Il-probabbiltà ta’ sopravivenza kienet ta’ 97% wara sena, 93% wara sentejn u 88% wara 3 snin ta’ trattament b’riociguat.

*Effikaċja f’pazjenti pedjatriċi b’PAH*

PATENT-CHILD

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta’ riociguat 3 darbiet kuljum għal 24 ġimgħa ġew evalwati fi studju *open-label* mhux ikkontrollat f’24 pazjent pedjatriku b’PAH b’età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena (medjan ta’ 9.5 snin). Kienu rreġistrati biss pazjenti li kienu qed jirċievu dożi stabbli ta’ ERA (n=15, 62.5%) jew ERA + analogu ta’ prostacyclin (PCA - *prostacyclin analogue*) (n=9, 37.5%), u dawn komplew it-trattament ta’ PAH tagħhom matul l-istudju. Il-punt finali esploratorju ewlieni tal-effikaċja tal-istudju kien il-kapaċità li wieħed jagħmel eżerċizzju (6MWD).

L-etjoloġiji ta’ PAH kienu PAH idjopatika (n=18, 75.0%), PAH konġenitali persistenti minkejja l-għeluq tax-shunt (n=4, 16.7%), PAH li tintiret (n=1, 4.2%), u pressjoni pulmonari għolja assoċjata ma’ anormalitajiet tal-iżvilupp (n=1, 4.2%). Ġew inklużi żewġ gruppi ta’ età distinti (≥ 6 snin sa < 12-il sena [n=6] u ≥ 12-il sena sa < 18-il sena [n=18]).

Fil-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu fil-klassi funzjonali II tad-WHO (n=18, 75%), pazjent wieħed (4.2%) kien fil-klassi funzjonali I tad-WHO u ħames pazjenti (20.8%) kienu fil-klassi funzjonali III tad-WHO. Is-6MWD medja fil-linja bażi kienet ta’ 442.12 m.

Il-perjodu ta’ trattament ta’ 24 ġimgħa tlesta minn 21 pazjent filwaqt li 3 pazjenti rtiraw mill-istudju minħabba reazzjonijiet avversi.

Għall-pazjenti b’valutazzjonijiet fil-linja bażi u f’ġimgħa 24:

* il-bidla medja fis-6MWD mil-linja bażi +23.01 m (SD 68.8) (n=19)
* il-klassi funzjonali tad-WHO baqgħet stabbli meta mqabbla mal-linja bażi (n=21).
* il-bidla medjana f’NT-proBNP kienet ta’ -12.05 pg/mL n=14

Żewġ pazjenti ddaħħlu l-isptar minħabba insuffiċjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb

Ġiet iġġenerata *data* fit-tul minn 21 pazjent li spiċċaw l-ewwel 24 ġimgħa ta’ trattament f’PATENT‑CHILD. Il-pazjenti kollha komplew jirċievu riociguat flimkien ma’ ERA jew ERA + PCAs. It-tul medju globali ta’ esponiment għal trattament b’riociguat kien ta’ 109.79 ± 80.38 ġimgħa (sa 311.9 ġimgħat), b’37.5% (n=9) tal-pazjenti ttrattati għal mill-inqas 104 ġimgħat u 8.3% (n=2) għal mill-inqas 208 ġimgħat.

Matul il-fażi ta’ estensjoni fit-tul (LTE - *long-term extension*) it-titjib jew l-istabbilizzazzjoni fis-6MWD inżammu għall-pazjenti fuq it-trattament b’bidliet medji osservati mil-linja bażi (qabel il-bidu tat-trattament [PATENT‑CHILD]) ta’ +5.86 m f’xahar 6, ‑3.43 m f’xahar 12; +28.98 m f’xahar 18 u ‑11.80 m f’xahar 24.

Il-maġġoranza tal-pazjenti baqgħu stabbli fir-rigward tal-klassi funzjonali II tad-WHO bejn il-linja bażi u xahar 24. Deterjorament kliniku kien osservat fi 8 (33.3%) pazjenti b’kollox inkluża l-fażi ewlenija. Dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb kien irrappurtata f’5 (20.8%) pazjenti. Ma seħħet l-ebda mewta matul il-perjodu ta’ osservazzjoni.

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

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

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

*Adulti*

Il-bijodisponibilità assoluta ta’ riociguat hi għolja (94%). Riociguat jiġi assorbit malajr b’konċentrazzjonijiet massimi (Cmax) osservati 1‑1.5 sigħat wara li tittieħed il-pillola. It-teħid mal-ikel naqqas kemmxejn l-AUC ta’ riociguat, Cmax kienet imnaqqsa b’35%.

Il-bijodisponibilità (l-AUC u s-Cmax) hija komparabbli għal riociguat mgħoti mill-ħalq bħala pillola mfarrka sospiża fl-ilma jew fl-ikel artab meta mqabbla ma’ pillola sħiħa (ara sezzjoni 4.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

It-tfal irċevew pillola jew suspensjoni orali ta’ riociguat mal-ikel jew fuq stonku vojt. L-immudellar tal-PK tal-popolazzjoni wera li wara għoti mill-ħalq bħala pillola jew suspensjoni orali, riociguat jiġi assorbit faċilment fit-tfal bħalma huwa fl-adulti. Ma ġiet osservata l-ebda differenza fir-rata ta’ assorbiment u lanqas fil-livell ta’ assorbiment bejn il-formulazzjoni tal-pillola u tas-suspensjoni orali.

Distribuzzjoni

*Adulti*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar it-twaħħil ta’ riociguat mal-proteini fil-plażma. Il-volum fi stat fiss (Vss, *volume at steady-state*) stmat permezz ta’ mmudellar tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fit-tfal (età minn 6 snin sa < 18-il sena) wara l-għoti ta’ riociguat mill-ħalq huwa ta’ 26 L bħala medja.

Bijotrasformazzjoni

*Adulti*

N‑demethylation, ikkatalizzat minn CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 u CYP2J2, hu l-passaġġ maġġuri ta’ bijotrasformazzjoni ta’ riociguat li jwassal għal metabolit attiv maġġuri tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni M‑1 (attività farmakoloġika: 1/10 sa 1/3 ta’ riociguat) li jiġi metabolizzat b’mod addizzjonali għal N‑glucuronide li huwa farmakoloġikament inattiv.

CYP1A1 jikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit ewlieni ta’ riociguat fil-fwied u fil-pulmun u hu magħruf li huwa indott minn hydrocarbons aromatiċi poliċikliċi, li, pereżempju, jinsabu fid-duħħan tas-sigaretti.

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-metaboliżmu speċifika għat-tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena.

Eliminazzjoni

*Adulti*

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

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda studju dwar il-bilanċ tal-massa jew *data* dwar il-metaboliżmu speċifiċi għat-tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena disponibbli. It-tneħħija (CL, *clearance*) stmata permezz ta’ mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (medda ta’ età minn 6 snin sa < 18-il sena) wara l-għoti ta’ riociguat mill-ħalq hija ta’ 2.48 L/siegħa bħala medja. Il-valuri ġeometriċi medji għall-half-lives (t1/2) stmati permezz ta’ mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni kienu ta’ 8.24 siegħa.

Linearità

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

Il-profil PK fit-tfal huwa simili għal dak tal-adulti.

Popolazzjonijiet speċjali

*Sess*

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

*Popolazzjoni anzjana*

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

*Differenzi bejn razza u oħra*

Fl-adultid-*data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti bejn razza u oħra.

*Kategoriji differenti ta’ piż*

Fl-adultid-*data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti minħabba l-piż fl-esponiment għal riociguat.

*Indeboliment tal-fwied*

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

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-fwied.

Pazjenti b’ALT ta’ > 3 x ULN u bilirubina ta’ > 2 x ULN ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-kliewi*

B’mod ġenerali, il-valuri ta’ esponiment għal riociguat normalizzati għad-doża medja u l-piż kienu ogħla f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi. Valuri li jikkorrispondu għall-metabolit ewlieni kienu ogħla f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma’ voluntiera f’saħħithom. F’individwi li ma jpejpux b’indeboliment ħafif (tneħħija tal-krejatinina 80‑50 mL/min), moderat (tneħħija tal-krejatinina < 50‑30 mL/min) jew sever (tneħħija tal-krejatinina < 30 mL/min) tal-kliewi, il-konċentrazzjonijiet ta’ riociguat fil-plażma (AUC) żdiedu bi 53%, 139% jew 54%, rispettivament.

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

Minħabba l-livell għoli ta’ twaħħil mal-proteini fil-plażma, riociguat mhux mistenni li jitneħħa permezz ta’ dijalisi.

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-kliewi.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda, fototossiċità, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta’ kanċer, ma juri l-ebda periklu speċifiku għall-bnedmin.

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

F’firien żagħżagħ u adolexxenti, li kienu qed jikbru, kienu osservati effetti fuq il-formazzjoni tal-għadam. F’firien żagħżagħ, it-tibdil kien jikkonsisti fi tħaxxin tal-għadam trabekulari u fi tkabbir żejjed tal-għadam u mmudellar mill-ġdid tal-għadam *metaphyseal* u *diaphyseal*, filwaqt li f’firien adolexxenti kienet osservata żieda ġenerali tal-massa tal-għadam b’dożi 10 darbiet l-AUC mhux marbuta fil-popolazzjoni pedjatrika. Ir-rilevanza klinika ta’ din is-sejba mhix magħrufa. Ma kinux osservati effetti bħal dawn f’firien frieħ b’dożi ≤ darbtejn l-AUC mhux marbuta fil-popolazzjoni pedjatrika, jew fil-firien adulti. Ma ġew identifikati l-ebda organi fil-mira ġodda.

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien, tnaqqis fil-piż tat-testikoli seħħ f’esponiment sistemiku ta’ madwar 7 darbiet l-esponiment fil-bniedem, filwaqt li ma kien osservat l-ebda effett fuq il-fertilità maskili u femminili. Kien osservat passaġġ moderat mill-barriera tal-plaċenta. Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ta’ riociguat. Fil-firien, kienet osservata żieda fir-rata ta’ malformazzjoni kardijaka kif ukoll rata mnaqqsa ta’ ġestazzjoni minħabba assorbiment mill-ġdid bikri f’esponiment sistemiku tal-omm ta’ madwar 8 darbiet l-esponiment fil-bniedem (2.5 mg 3 darbiet kuljum). Fil-fniek, b’bidu ta’ esponiment sistemiku ta’ madwar 4 darbiet l-esponiment fil-bniedem (2.5 mg 3 darbiet kuljum) kienu osservati abort u tossiċità fuq il-fetu.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba tal-pillola:

cellulose microcrystalline

crospovidone (tip B)

hypromellose 5 cP

lactose monohydrate

magnesium stearate

sodium laurilsulfate

Kisja tal-pillola:

hydroxypropylcellulose

hypromellose 3 cP

propylene glycol (E 1520)

titanium dioxide (E 171)

iron oxide isfar (E 172) (f’pilloli ta’ 1 mg, 1.5 mg, 2 mg u 2.5 mg biss)

iron oxide aħmar (E 172) (f’pilloli ta’ 2 mg u 2.5 mg biss)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

5 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

Folja tal-fojl tal-PP/Aluminju.

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

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta’ Marzu 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta’ Jannar 2019

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Adempas 0.15 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Wara r-rikostituzzjoni bl-ilma, is-suspensjoni orali jkun fiha 0.15 mg riociguat f’kull mL.

Eċċipjent b’effett magħruf:

Kull mL tas-suspensjoni orali fih 1.8 mg ta’ sodium benzoate (E 211), (ara sezzjoni 4.4).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Granijiet għal suspensjoni orali

Granijiet ta’ lewn abjad għal abjad maħmuġ.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Adempas huwa indikat għat-trattament ta’ pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) f’pazjenti pedjatriċi b’età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena bi Klassi Funzjonali (FC - *Functional Class*) tad-WHO II sa III flimkien ma’ antagonisti tar-riċettur ta’ endothelin (ara sezzjoni 5.1).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Il-kura għandha tinbeda u tiġi mmonitorjata biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta’ PAH. Il-piż u l-pressjoni sistolika tad-demm tat-tifel/tifla għandhom jiġu mmonitorjati, u d-doża għandha tiġi ċċekkjata b’mod regolari.

Pożoloġija

Pazjenti pedjatriċi b’PAH (b’età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena, li jiżnu inqas minn 50 kg.)

*Doża tal-Bidu*

Il-pazjenti se jibdew b’doża ta’ riociguat aġġustata skont il-piż tal-ġisem mogħtija bħala suspensjoni orali (ara Tabella 1) biex jinkisbu esponimenti sistemiċi ekwivalenti għad-doża tal-bidu fl-adulti (1.0 mg 3 darbiet kuljum). Is-suspensjoni orali għandha tittieħed 3 darbiet kuljum b’intervall ta’ madwar 6 sa 8 sigħat bejniethom.

*Titrazzjoni*

Skema ta’ titrazzjoni

It-titrazzjoni tad-doża ta’ riociguat għandha titwettaq abbażi tal-pressjoni sistolika tad-demm tal-pazjent, fid-diskrezzjoni tal-professjonist tal-kura tas-saħħa li jkun qed jieħu ħsieb it-trattament.

Id-doża għandha tiżdied b’ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal 0.5 mg 3 darbiet kuljum għas-suspensjoni orali f’intervalli ta’ ġimagħtejn sa doża massima, ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal 2.5 mg 3 darbiet kuljum, jekk il-pazjent ma jkollux sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa u jekk il-pressjoni sistolika tad-demm tkun

* ≥ 90 mmHg għall-grupp ta’ età minn 6 snin sa < 12-il sena
* ≥ 95 mmHg għall-grupp ta’ età minn 12-il sena sa < 18-il sena.

Jekk il-pressjoni sistolika tad-demm titbaxxa għal inqas minn dawn il-livelli speċifikati, id-dożaġġ għandu jinżamm sakemm il-pazjent ma juri l-ebda sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa. Jekk fi kwalunkwe ħin matul il-fażi ta’ żieda fid-doża, il-pressjoni sistolika tad-demm titbaxxa għal inqas mil-livelli speċifikati, u l-pazjent juri sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa, id-doża kurrenti għandha titnaqqas gradwalment b’ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal 0.5 mg 3 darbiet kuljum.

*Doża ta’ manteniment*

Id-doża individwali stabbilita għandha tinżamm ħlief jekk iseħħu sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa.

Id-doża massima tiddependi mill-piż tal-ġisem u hija murija fit-Tabella 1.

Jekk ma tkunx ittollerata, tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat fi kwalunkwe ħin.

**Tabella 1: Dożaġġ ta’ Adempas aġġustat skont il-piż tal-ġisem għal pazjenti pedjatriċi b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 50 kg biex jinkiseb esponiment ekwivalenti għal dak fl-adulti**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Piż tal-ġisem (kg)** | **Ekwivalenti għal 1.0** **mg\* (mL)** | **Ekwivalenti għal 1.5** **mg\* (mL)** | **Ekwivalenti għal 2.0** **mg\* (mL)** | **Ekwivalenti għal 2.5** **mg\* (mL)** |
| 12 kg sa < 14 kg | 1.8 | 2.6 | 3.4 | 4.2 |
| 14 kg sa <16 kg | 1.8 | 2.8 | 3.8 | 4.6 |
| 16 kg sa <18 kg | 2.0 | 3.2 | 4.2 | 5.0 |
| 18 kg sa <20 kg | 2.2 | 3.4 | 4.4 | 5.5 |
| 20 kg sa <25 kg | 2.6 | 3.8 | 5.0 | 6.5 |
| 25 kg sa <30 kg | 3.0 | 4.4 | 6.0 | 7.5 |
| 30 kg sa <35 kg | 3.4 | 5.0 | 6.5 | 8.5 |
| 35 kg sa <40 kg | 3.8 | 5.5 | 7.5 | 9.5 |
| 40 kg sa <50 kg | 4.4 | 6.5 | 9.0 | 11.0 |

*\** doża waħda (mL) li għandha tingħata 3 darbiet kuljum

*Doża maqbuża*

Jekk tinqabeż doża, it-trattament għandu jitkompla bid-doża li jkun imiss kif ippjanat.

*Interruzzjoni tal-kura*

F’każ li l-kura tkun trid tiġi interrotta għal 3 ijiem jew aktar, il-kura għandha terġa’ tinbeda b’ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal doża ta’ 1 mg 3 darbiet kuljum għal ġimagħtejn, u tkompli bil-kors ta’ titrazzjoni tad-doża kif deskritt hawn fuq.

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

Sildenafil għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-għoti ta’ riociguat.

Tadalafil għandu jitwaqqaf mill-anqas 72 siegħa qabel l-għoti ta’ riociguat.

Riociguat għandu jitwaqqaf mill-inqas 24 siegħa qabel l-għoti ta’ inibitur ta’ PDE5.

Huwa rakkomandat li timmonitorja għal sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa wara kwalunkwe bidla (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 5.1).

*Pazjenti b’PAH li jiżnu 50* *kg jew aktar*

Adempas huwa disponibbli wkoll bħala pillola għat-trattament ta’ pazjenti pedjatriċi li jiżnu 50 kg jew aktar – ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Adempas pilloli għal aktar istruzzjonijiet. Il-pazjenti jistgħu jaqilbu bejn il-pilloli u s-suspensjoni orali waqt it-terapija minħabba bidliet fil-piż tal-ġisem.

Popolazzjonijiet speċjali

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

*Indeboliment tal-fwied*

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

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-fwied.

*Indeboliment tal-kliewi*

*Data* f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta’ < 30 mL/min) hi limitata u m’hemmx *data* għal pazjenti fuq id-dijalisi. Għalhekk, l-użu ta’ riociguat mhuwiex rakkomandat f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

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

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-kliewi.

*Pazjenti fuq dożi stabbli ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP / glikoproteina p (P-gp -* P‑glycoprotein*) u tal-proteini ta’ reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP -* breast cancer resistance protein*)*

L-għoti ta’ riociguat flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP bħall-antimikotiċi azole (eż. ketoconazole, itraconazole) jew inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir) iżid l-esponiment għal riociguat (ara sezzjoni 4.5). Meta jinbeda riociguat f’pazjenti fuq dożi stabbli ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP, ikkunsidra doża tal-bidu ta’ ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal 0.5 mg tas-suspensjoni orali 3 darbiet kuljum (ara Tabella 2) biex jitnaqqas ir-riskju ta’ pressjoni baxxa. Issorvelja għal sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa fil-bidu u waqt it-trattament. Ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal pazjenti fuq dożi ta’ riociguat ogħla minn jew ugwali għal ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal 1.0 mg tas-suspensjoni orali (ara Tabella 1 u Tabella 2) jekk il-pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.5).

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena li jkunu qed jirċievu trattament sistemiku flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ CYP/P-gp u BCRP.

**Tabella 2: Doża ta’ Adempas aġġustat skont il-piż tal-ġisem għal pazjenti pedjatriċi b’piż tal-ġisem ta’ inqas minn 50 kg biex jinkiseb esponiment ekwivalenti għal 0.5** **mg fl-adulti**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Piż tal-ġisem** | 12 kg sa< 20 kg | 20 kg sa < 25 kg | 25 kg sa< 30 kg | 30 kg sa < 40 kg | 40 kg sa < 50 kg |
| **Ekwivalenti għal 0.5 mg (mL)\*** | 1.0 | 1.2 | 1.4 | 1.8 | 2.2 |

*\** doża waħda (mL) li għandha tingħata 3 darbiet kuljum

*Persuni li jpejpu*

Persuni li bħalissa jpejpu għandhom jingħataw parir biex jieqfu jpejpu minħabba riskju ta’ rispons iktar baxx. Il-konċentrazzjonijiet ta’ riociguat fil-plażma f’persuni li jpejpu jonqsu meta mqabbla ma’ dawk li ma jpejpux. Żieda fid-doża għad-doża massima ta’ kuljum ta’ ammont aġġustat skont il-piż tal-ġisem ekwivalenti għal 2.5 mg 3 darbiet kuljum tista’ tkun meħtieġa f’pazjenti li jpejpu jew li jibdew ipejpu waqt il-kura (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Tnaqqis fid-doża jista’ jkun meħtieġ f’pazjenti li jieqfu jpejpu.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ riociguat għadhom ma ġewx determinati fil-popolazzjonijiet pedjatriċi li ġejjin:

* Tfal b’età ta’ < 6 snin (ara sezzjoni 4.1), minħabba tħassib dwar is-sigurtà. *Data* mhux klinika turi effetti mhux mixtieqa fuq l-għadam li qed jikber (ara sezzjoni 5.3).
* Tfal b’PAH b’età ta’ 6 snin sa < 12-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 90 mmHg fil-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.3)
* Tfal u adolexxenti b’PAH b’età minn 12 sa < 18-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 95 mmHg fil-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.3)
* Tfal u adolexxenti bi Pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH – *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) b’età ta’ < 18-il sena (ara sezzjoni 4.1).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jiddikjara d-doża individwali f’‘mL’ fuq il-kartuna ta’ barra wara ‘Doża:’.

Biex jiġi żgurat dożaġġ preċiż, il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jagħti parir lill-pazjent jew lill-persuna li tieħu ħsiebu liema siringa blu (Apparat għal Dożaġġ Likwidu Mhux Luer [Liquid Dosing Device Non-Luer]) għanda tintuża:

- Dożi sa 5 mL għandhom jingħataw bl-użu tas-siringa ta’ 5 mL.

- Dożi ta’ aktar minn 5 mL għandhom jingħataw bl-użu tas-siringa ta’ 10 mL.

- Dożi ta’ 11 mL għandhom jingħataw bl-użu tas-siringa ta’ 10 mL (2x 5.5 mL).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Pazjenti, ġenituri u/jew persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jaqraw l-‘Istruzzjonijiet għall-Użu’ b’attenzjoni qabel ma jużaw Adempas għall-ewwel darba u qabel ma jagħtu kull doża. Il-pazjent għandu jibla’ d-doża sħiħa tal-mediċina.

* ‘Istruzzjonijiet għall-Użu’ dettaljati huma pprovduti fl-aħħar tal-fuljett ta’ tagħrif.

*Ikel*

Riociguat ġeneralment jista’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt. Għall-pazjenti suxxettibbli għal pressjoni baxxa, bħala prekawzjoni, mhux rakkomandati bidliet bejn teħid ta’ riociguat mal-ikel u teħid fuq stonku vojt minħabba żieda fil-livelli massimi ta’ riociguat fil-plażma fi stat sajjem meta mqabbel ma’ stat mitmugħ (ara sezzjoni 5.2).

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

* Għoti flimkien ma’ inibituri ta’ PDE 5 (bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).
* Indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh Ċ).
* Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
* Tqala (ara sezzjonijiet 4.4; 4.5 u 4.6).
* Għoti flimkien ma’ nitrates jew donaturi ta’ nitric oxide (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma inkluż drogi għar-rikreazzjoni msejħa ‘*poppers*’ (ara sezzjoni 4.5).
* Użu flimkien ma’ stimulaturi solubbli oħra ta’ guanylate cyclase.
* Bidu tat-trattament għal
* tfal b’età minn 6 snin sa < 12-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 90 mmHg,
* pazjenti b’età ta’ ≥ 12 sa < 18-il sena bi pressjoni sistolika tad-demm ta’ < 95 mmHg.
* Pazjenti bi pressjoni għolja pulmonari assoċjata ma' pulmonite interstizjali idjopatika (PH-IIP) (ara sezzjoni 5.1).

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

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

Mard venookklużiv tal-pulmun

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

Ħruġ ta’ demm fl-apparat respiratorju

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

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

Seħħ ħruġ ta’ demm serju fi 2.4% (12/490) tal-pazjenti li kienu qed jieħdu riociguat meta mqabbla ma’ 0/214 tal-pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo. Emoptisi serja seħħet f’1% (5/490) tal-pazjenti li kienu qed jieħdu riociguat meta mqabbla ma’ 0/214-il pazjent li kienu qed jieħdu plaċebo, inkluż avveniment wieħed b’riżultat fatali. Avvenimenti emorraġiċi serji kienu jinkludu wkoll 2 pazjenti b’emorraġija vaġinali, 2 pazjenti b’emorraġija fis-sit tal-kateter, u pazjent wieħed b’ematoma subdurali, ieħor b’rimettar ta’ demm, u ieħor b’emorraġija intra-addominali.

Pressjoni baxxa

Riociguat għandu karatteristiċi vasodilatatorji li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis tal-pressjoni tad-demm. Qabel ma jippreskrivu riociguat, it-tobba għandhom jikkunsidraw b’attenzjoni jekk pazjenti b’ċerti kondizzjonijiet eżistenti, jistgħux jiġu affettwati b’mod avvers minn effetti vażodilatatorji (eż. pazjenti fuq terapija kontra l-pressjoni għolja jew bi pressjoni baxxa meta jkunu mistrieħa, ipovolemija, ostruzzjoni severa ta’ fluss ’il barra mill-ventriklu tax-xellug jew disfunzjoni awtonomika).

Riociguat m’għandux jintuża f’pazjenti bi pressjoni sistolika taħt 95 mmHg (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Tqala/kontraċezzjoni

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

Persuni li jpejpu

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

Eċċipjenti b’effett magħruf

*Adempas fih sodium benzoate*

Il-granijiet għal suspensjoni orali fihom 1.8 mg ta’ sodium benzoate (E 211) f’kull mL ta’ suspensjoni orali.

*Adempas fih sodium*

Il-granijiet għal suspensjoni orali fihom 0.5 mg ta’ sodium f’kull mL ta’ suspensjoni orali. Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull mL ta’ suspensjoni orali, jiġifieri essenzjalment “ħieles mis-sodium”.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti. Għalhekk, il-firxa assoluta tal-interazzjonijiet fil-popolazzjoni pedjatrika mhix magħrufa. Id-data tal-interazzjonijiet miksuba fl-adulti u t-twissijiet fis-sezzjoni 4.4 għandhom jitqiesu għall-popolazzjoni pedjatrika.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

*Nitrates*

Fi studju kliniku, l-ogħla doża ta’ riociguat (pilloli ta’ 2.5 mg 3 darbiet kuljum) saħħet l-effett ta’ nitroglycerin taħt l-ilsien (0.4 mg) meħud 4 u 8 sigħat wara t-teħid, li jnaqqas il-pressjoni. Għalhekk l-għoti ta’ riociguat flimkien ma’ nitrates jew donaturi ta’ nitric oxide (bħal amyl nitrite) fi kwalunkwe forma, inkluż drogi għar-rikreazzjoni msejħa ‘*poppers*’, hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

*Inibituri ta’ PDE* *5*

Studji ta’ qabel l-użu kliniku f’mudelli tal-annimali, urew effett addittiv li jbaxxi l-pressjoni sistemika meta riociguat kien ikkombinat ma’ sildenafil jew ma’ vardenafil. B’żieda fid-dożi, f’xi każijiet kienu osservati effetti addittivi eċċessivi fuq il-pressjoni sistematika.

Fi studju esploratorju dwar l-interazzjonijiet f’7 pazjenti b’PAH fuq kura stabbli b’sildenafil (20 mg 3 darbiet kuljum) dożi waħedhom ta’ riociguat (0.5 mg u 1 mg sekwenzjalment) urew effetti emodinamiċi addittivi. Dożi ta’ iktar minn 1 mg ta’ riociguat ma ġewx investigati f’dan l-istudju.

Twettaq studju ta’ kombinazzjoni ta’ 12-il ġimgħa fi 18-il pazjent b’PAH, fuq kura stabbli ta’ sildenafil (20 mg 3 darbiet kuljum) u riociguat (1.0 mg sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum) meta mqabbel ma’ sildenafil waħdu. Fil-parti ta’ estensjoni fit-tul ta’ dan l-istudju (mhux ikkontrollat), l-użu ta’ sildenafil flimkien ma’ riociguat wassal għal rata għolja ta’ twaqqif, l-aktar minħabba pressjoni baxxa. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta’ effett kliniku favorevoli tal-kombinazzjoni fil-popolazzjoni studjata.

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

RESPITE kien studju mhux ikkontrollat ta’ 24 ġimgħa biex jinvestiga l-bidla minn inibituri ta’ PDE5 għal riociguat, f’61 pazjent adult li jbatu minn PAH fuq inibituri stabbli ta’ PDE5. Il-pazjenti kollha kienu fi Klassi Funzjonali tad-WHO III u 82% irċevew terapija fl-isfond b’antagonist tar-riċettur ta’ endothelin (ERA - *endothelin receptor antagonist*). Għat-transizzjoni minn inibituri ta’ PDE5 għal riociguat, iż-żmien medjan mingħajr trattament għal sildenafil kien ta’ ġurnata u għal tadalafil kien ta’ 3 ijiem. B’mod ġenerali, il-profil ta’ sigurtà osservat fl-istudju kien komparabbli ma’ dak osservat fil-provi pivitali, mingħajr reazzjonijiet avversi serji rrappurtati matul il-perjodu ta’ transizzjoni. Sitt pazjenti (10%) esperjenzaw mill-inqas avveniment wieħed ta’ aggravar kliniku, inkluż 2 imwiet mhux relatati mal-mediċina tal-istudju. Bidliet mil-linja bażi jissuġġerixxu effetti ta’ benefiċċju f’pazjenti magħżula, eż. titjib f’6MWD (+31 m), fil-livelli tal-*N‑terminal prohormone* tal-peptide natriuretiku tal-moħħ (NT‑proBNP - *N‑terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) (‑347 pg/mL), id-distribuzzjoni perċentwali tal-WHO FC I/II/III/IV (2% / 52% / 46% / 0%), u l-indiċi tal-qalb (+ 0.3 L/min/m2).

*Stimulaturi solubbli ta’ guanylate cyclase*

L-użu ta’ riociguat flimkien ma’ stimulaturi solubbli oħra ta’ guanylate cyclase huwa kontraindikat (*ara sezzjoni* 4.3).

*Warfarin/phenprocoumon*

Kura ta’ riociguat flimkien ma’ warfarin ma bidlitx il-ħin ta’ protrombin indott mis-sustanza kontra il-koagulazzjoni tad-demm. L-użu ta’ riociguat flimkien ma’ derivattivi oħrajn ta’ cumarin (eż. phenprocoumon) ukoll mhux mistenni li jibdel il-ħin ta’ prothrombin.

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

*Acetylsalicylic acid*

Riociguat ma żiedx il-ħin ta’ ħruġ ta’ demm ikkawżat minn acetyl-salicylic acid u ma affettwax l-aggregazzjoni tal-plejtlits fil-bnedmin.

Effetti ta’ sustanzi oħrajn fuq riociguat

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

*Użu flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP*

L-użu ta’ riociguat flimkien ma’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP bħal antimikotiċi azole (eż. ketoconazole, posaconazole, itraconazole) jew inibituri tal-protease tal-HIV (eż. ritonavir) jwassal għal żieda qawwija fl-esponiment għal riociguat: L-għoti fl-istess waqt ta’ kombinazzjonijiet ta’ HAART wassal għal żieda fl-AUC medja ta’ riociguat sa madwar 160% u għal żieda ta’ madwar 30% f’Cmax medja. Il-profil tas-sigurtà osservat f’pazjenti bl-HIV li kienu qed jieħdu doża waħda ta’ 0.5 mg riociguat flimkien ma’ kombinazzjonijiet differenti ta’ mediċini għall-HIV użati f’HAART ġeneralment kien komparabbli ma’ dak ta’ popolazzjonijiet oħra ta’ pazjenti.

L-għoti fl-istess waqt ta’ ketoconazole 400 mg darba kuljum wassal għal żieda ta’ 150% (firxa sa 370%) fl-AUC medja ta’ riociguat u żieda ta’ 46% f’Cmax medja. Il-*half-life* terminali żdiedet minn 7.3 għal 9.2 sigħat u t-tneħħija totali mill-ġisem naqset minn 6.1 għal 2.4 L/siegħa.

Ivvaluta l-benefiċċju u r-riskju għal kull pazjent individwalment qabel ma tippreskrivi riociguat f’pazjenti fuq dożi stabbli ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP.

Biex jittaffa r-riskju ta’ pressjoni baxxa meta riociguat jinbeda f’pazjenti fuq dożi stabbli inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP (speċjalment CYP1A1 u CYP3A4) u P-gp/BCRP, ikkunsidra doża tal-bidu mnaqqsa. Huwa rakkomandat li dawn il-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta’ pressjoni baxxa (ara sezzjonijiet 4.2). F’pazjenti fuq dożi stabbli ta’ riociguat, il-bidu ta’ inibituri qawwija ta’ passaġġi multipli ta’ CYP u P-gp/BCRP mhux rakkomandat peress li ma tista’ tingħata l-ebda rakkomandazzjoni tad-dożaġġ minħabba *data* limitata. Għandhom jiġu kkunsidrati trattamenti alternattivi.

*Użu flimkien ma’ inibituri ta’ CYP1A1, UGT1A1 u UGT1A9*

Mill-isoformi rikombinanti ta’ CYP investigati in vitro, CYP1A1 ikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit ewlieni ta’ riociguat bl-aktar mod effettiv. Il-klassi ta’ inibituri ta’ tyrosine kinase ġiet identifikata bħala inibituri qawwija ta’ CYP1A1, b’erlotinib u gefitinib juru l-ogħla potenza inibitorja in vitro. Għalhekk, interazzjonijiet bejn mediċina u oħra permezz ta’ inibizzjoni ta’ CYP1A1 jistgħu jwasslu għal żieda fl-esponiment għal riociguat, speċjalment f’dawk li jpejpu (ara sezzjoni 5.2). Inibituri qawwija ta’ CYP1A1 għandhom jintużaw b’kawtela.

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

*Użu flimkien ma’ inibituri oħra ta’ CYP u P-gp/BCRP*

Prodotti mediċinali li jinibixxu b’mod qawwi lil P-gp/BCRP bħal cyclosporine A immunosoppressiva, għandhom jintużaw b’kawtela (ara sezzjoni 5.2).

*Użu flimkien ma’ prodotti mediċinali li jżidu l-pH tal-istonku*

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

Għoti flimkien tal-antaċidu aluminium hydroxide / magnesium hydroxide naqqas l-AUC medja ta’ riociguat b’34% u Cmax medja b’56% (ara sezzjoni 4.2). Antaċidi għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn qabel, jew siegħa wara riociguat.

*Użu flimkien ma’ indutturi ta’ CYP3A4*

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

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

*Tipjip*

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

Effetti ta’ riociguat fuq sustanzi oħrajn

*In vitro,* Riociguat u l-metabolit prinċipali tiegħu huma inibituri qawwija ta’ CYP1A1. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra ma’ mediċini li jingħataw fl-istess ħin li jitneħħew b’mod sinifikanti minn bijotrasformazzjoni medjata minn CYP1A1, bħal erlotinib jew granisetron, ma jistgħux jiġu esklużi.

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

Il-pazjenti m’għandhomx joħorġu tqal waqt terapija b’riociguat (ara sezzjoni 4.3). Riociguat (2.5 mg 3 darbiet kuljum) ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-livelli fil-plażma ta’ kontraċettivi orali kkombinati li fihom levonorgestrel u ethinyl estradiol meta ngħata flimkien magħhom lill-voluntiera nisa f’saħħithom. Ibbażat fuq dan l-istudju u peress li riociguat mhuwiex induttur tal-ebda enzima metabolika rilevanti, mhux mistennija l-ebda interazzjoni farmakokinetika ma’ kontraċettivi ormonali oħrajn

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nisa u tfajliet adolexxenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt trattament b’riociguat.

Tqala

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

Treddigħ

M’hemmx *data* disponibbli dwar l-użu ta’ riociguat f’nisa li jkunu qed ireddgħu. *Data* mill-annimali tindika li riociguat jitneħħa fil-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta’ reazzjonijiet avversi serji fi trabi li jkunu qed jiġu mredda’, riociguat m’għandux jintuża waqt it-treddigћ. Ir-riskju gћat-trabi li jkunu qed jerdgħu mhux eskluż. It-treddigħ għandu jitwaqqaf waqt kura b’dan il-prodott mediċinali.

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Riociguat għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq rota, issuq vettura u tħaddem magni. L-isturdament kien irrappurtat u jista’ jaffettwa l-ħila biex issuq u tħaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jirreaġixxu għal dan il-prodott mediċinali, qabel ma jsuqu rota jew vettura jew jużaw magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta’ riociguat fl-adulti kienet evalwata fi studji ta’ fażi III ta’ 650 pazjent b’CTEPH u PAH, li rċivew mill-inqas doża waħda ta’ riociguat (ara sezzjoni 5.1). B’osservazzjoni itwal fi studji ta’ estensjoni fit-tul mhux ikkontrollati, il-profil tas-sigurtà kien simili għal dak osservat fil-provi ta’ fażi III ikkontrollati bil-plaċebo.

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

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod komuni, li seħħew f’≥ 10% tal-pazjenti li kienu qed jieħdu kura b’riociguat (sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum), kienu wġigħ ta’ ras, sturdament, dispepsja, edima periferali, dardir, dijarea u rimettar.

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

Il-profil tas-sigurtà ta’ riociguat f’pazjenti b’CTEPH u PAH deher li kien simili, u għalhekk reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo li damu 12 u 16-il ġimgħa huma ppreżentati bħala frekwenza miġbura fit-tabella elenkata hawn taħt (ara tabella 3).

Lista f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati b’riociguat huma elenkati fit-tabella hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 3:** Reazzjonijiet avversi rrappurtati b’riociguat f’pazjenti adulti fi studji ta’ fażi III (*data* minn CHEST 1 u PATENT 1 miġbura f’daqqa)

| Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA | Komuni ħafna | Komuni | Mhux komuni |
| --- | --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet |  | Gastroenterite |  |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika |  | Anemija (li tinkludi parametri rispettivi tal-laboratorju) |  |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Sturdament,Uġigħ ta’ ras |  |  |
| Disturbi fil-qalb |  | Palpitazzjonijiet |  |
| Disturbi vaskulari |  | Pressjoni baxxa |  |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali |  | Emoptisi,Epistassi,Konġestjoni fl-imnieħer | Emorraġija fil-pulmun\* |
| Disturbi gastro-intestinali | Dispepsja,Dijarea,Dardir,Rimettar | Gastrite,Marda ta’ rifluss gastroesofagali,Disfaġja,Uġigħ gastrointestinali u addominali,Stitikezza,Nefħa taż-żaqq |  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Edima periferali |  |  |

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

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà ta’ riociguat ġiet investigata f’24 pazjent pedjatriku b’età minn 6 snin sa anqas minn 18-il sena fuq perjodu ta’ 24 ġimgħa fi prova *open-label* mhux ikkontrollata (PATENT-CHILD) li kienet tikkonsisti f’fażi ta’ titrazzjoni tad-doża individwali li tibda b’1 mg (aġġustata għall-piż tal-ġisem) għal 8 ġimgħat u fażi ta’ manteniment għal sa 16-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.2), segwita minn fażi mhux obbligatorja ta’ estensjoni fit-tul. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni inkluż il-fażi ta’ estensjoni fit-tul kienu pressjoni baxxa u wġigħ ta’ ras, li seħħew f’4/24, u fi 2/24 pazjent, rispettivament.

B’mod globali, id-*data* dwar is-sigurtà hija konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fl-adulti.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Fl-adulti, kienu rrappurtati dożi eċċessivi aċċidentali b’dożi totali ta’ kuljum ta’ 9 sa 25 mg ta’ riociguat bejn jumejn sa 32 jum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk osservati b’dożi iktar baxxi (ara sezzjoni 4.8).

F’każ ta’ doża eċċessiva, miżuri standard ta’ appoġġ għandhom jiġu adottati skont il-ħtieġa.

F’każ ta’ pressjoni baxxa ħafna, jista’ jkun meħtieġ appoġġ kardjovaskulari attiv.

Minħabba l-livell għoli ta’ twaħħil mal-proteini fil-plażma, riociguat mhuwiex mistenni li jitneħħa permezz ta’ dijalisi.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Kodiċi ATC: C02KX05

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

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

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

*Effikaċja f’pazjenti adulti b’PAH*

Studju ta’ fażi III, randomised, double-blind, multinazzjonali, ikkontrollat bi plaċebo, (PATENT‑1), twettaq fuq 443 pazjent adult b’PAH (titrazzjoni tad-doża individwali ta’ riociguat sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum: n=254, plaċebo: n=126, titrazzjoni tad-doża ta’ riociguat “capped” (CT *- capped titration*) sa 1.5 mg (parti tal-istudju dwar doża esploratorja, ma twettaq l-ebda ttestjar statistiku; n=63)). Il-pazjenti kienu jew li fil-passat qatt ma ġew ikkurati (50%) jew inkella kienu rċivew kura minn qabel b’ERA (43%) jew analogu ta’ prostacyclin (miġbud man-nifs (iloprost), orali (beraprost) jew taħt il-ġilda (treprostinil); 7%) u kienu ġew iddijanjostikati b’PAH idjopatika jew li tintiret (63.4%), PAH assoċjata ma’ mard tat-tessut konnettiv (25.1%) u mard konġenitali tal-qalb (7.9%). Matul l-ewwel 8 ġimgħat, riociguat kien ittitrat kull ġimagħtejn skont il-pressjoni sistolika tal-pazjent u sinjali jew sintomi ta’ pressjoni baxxa għall-aħjar doża individwali (firxa 0.5 mg sa 2.5 mg 3 darbiet kuljum), li mbagħad inżammet għal 4 ġimgħat addizzjonali. Il-punt finali primarju tal-istudju kienet il-bidla aġġustata għall-plaċebo mil-linja bażi fis-6MWD fl-aħħar vista (ġimgħa 12).

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

**Tabella 4:** L-effetti ta’ riociguat fuq 6MWD f’PATENT‑1 fl-aħħar vista

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Il-popolazzjoni totali ta’ pazjenti** | **Riociguat IDT****(n=254)** | **Plaċebo****(n=126)** | **Riociguat CT****(n=63)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%, [valur p] | 3620 sa 52 [<0.0001] |  |
| **Pazjenti b’FC III**  | **Riociguat IDT****(n=140)** | **Plaċebo****(n=58)** | **Riociguat CT****(n=39)** |
| Linja bażi (m) [SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95% | 5835 sa 81 |  |
|  **Pazjenti b’FC II** | **Riociguat IDT****(n=108)** | **Plaċebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=19)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95% | 10-11 sa 31  |  |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti li qatt ma ngħataw kura fil-passat**  | **Riociguat IDT****(n=123)** | **Plaċebo****(n=66)** | **Riociguat CT****(n=32)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95%  | 3814 sa 62  |  |
| **Popolazzjoni ta’ pazjenti kkurati minn qabel**  | **Riociguat IDT****(n=131)** | **Plaċebo****(n=60)** | **Riociguat CT****(n=31)** |
| Linja bażi (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Bidla medja mil-linja bażi (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Differenza aġġustata għall-plaċebo (m)CI ta’ 95% | 3615 sa 56 |  |

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

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

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

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

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

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

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

Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif tal-mediċina seħħew bi frekwenza iktar baxxa fiż-żewġ gruppi ta’ kura ta’ riociguat milli fil-grupp tal-plaċebo (riociguat IDT 1.0‑2.5 mg, 3.1%; riociguat CT 1.6%; plaċebo, 7.1%).

*Kura fit-tul ta’ PAH*

Studju open-label ta’ estensjoni (PATENT‑2) kien jinkludi 396 pazjent adult li kienu temmew PATENT‑1.

F’PATENT-2, it-tul medju (SD) tat-trattament fil-grupp totali (li ma jinkludix l-esponiment f’PATENT-1) kien ta’ 1375 (772) jum u t-tul medjan kien ta’ 1331 jum (li jvarja minn 1 sa 3565 jum). B’kollox, l-esponiment għat-trattament kien ta’ madwar sena (tal-inqas 48 ġimgħa) għal 90%, sentejn (tal-inqas 96 ġimgħa) għal 85%, u 3 snin (tal-inqas 144 ġimgħa) għal 70% tal-pazjenti. B’kollox l-esponiment għat-trattament kien ta’ 1491 sena ta’ persuna.

Il-profil tas-sigurtà f’PATENT-2 kien simili għal dak osservat fi provi pivotali. Wara t-trattament b’riociguat, is-6MWD medja tjiebet fil-popolazzjoni globali b’50 m wara 12-il xahar (n=347), 46 m wara 24 xahar (n=311) u 46 m wara 36 xahar (n=238) meta mqabbla mal-linja bażi. It-titjib fis-6MWD baqa’ jippersisti sa tmiem l-istudju.

Tabella 7 turi l-proporzjon ta’ pazjenti\* b’bidliet fil-klassi funzjonali tad-WHO waqt trattament b’riociguat meta mqabbel mal-linja bażi.

**Tabella 7: PATENT-2: Bidliet fil-Klassi Funzjonali tad-WHO**

|  |
| --- |
|  | Bidliet fil-Klassi Funzjonali tad-WHO (n (%) ta’ pazjenti) |
| It-tul tat-trattament f’PATENT-2 | Titjib | Stabbli | Aggravar |
| Sena (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| Sentejn (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 snin (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \*Il-pazjenti pparteċipaw fl-istudju sakemm il-mediċina tal-istudju ġiet approvata u disponibbli kummerċjalment fil-pajjiżi tagħhom. |

Il-probabbiltà ta’ sopravivenza kienet ta’ 97% wara sena, 93% wara sentejn u 88% wara 3 snin ta’ trattament b’riociguat.

*Effikaċja f’pazjenti pedjatriċi b’PAH*

*PATENT-CHILD*

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta’ riociguat 3 darbiet kuljum għal 24 ġimgħa ġew evalwati fi studju *open-label* mhux ikkontrollat f’24 pazjent pedjatriku b’PAH b’età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena (medjan ta’ 9.5 snin). Kienu rreġistrati biss pazjenti li kienu qed jirċievu dożi stabbli ta’ ERA (n=15, 62.5%) jew ERA + analogu ta’ prostacyclin (PCA - *prostacyclin analogue*) (n=9, 37.5%), u dawn komplew it-trattament ta’ PAH tagħhom matul l-istudju. Il-punt finali esploratorju ewlieni tal-effikaċja tal-istudju kien il-kapaċità li wieħed jagħmel eżerċizzju (6MWD).

L-etjoloġiji ta’ PAH kienu PAH idjopatika (n=18, 75.0%), PAH konġenitali persistenti minkejja l-għeluq tax-shunt (n=4, 16.7%), PAH li tintiret (n=1, 4.2%), u pressjoni pulmonari għolja assoċjata ma’ anormalitajiet tal-iżvilupp (n=1, 4.2%). Ġew inklużi żewġ gruppi ta’ età distinti (≥ 6 snin sa < 12-il sena [n=6] u ≥ 12-il sena sa < 18-il sena [n=18]).

Fil-linja bażi, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu fil-klassi funzjonali II tad-WHO (n=18, 75%), pazjent wieħed (4.2%) kien fil-klassi funzjonali I tad-WHO u ħames pazjenti (20.8%) kienu fil-klassi funzjonali III tad-WHO. Is-6MWD medja fil-linja bażi kienet ta’ 442.12 m.

Il-perjodu ta’ trattament ta’ 24 ġimgħa tlesta minn 21 pazjent filwaqt li 3 pazjenti rtiraw mill-istudju minħabba reazzjonijiet avversi.

Għall-pazjenti b’valutazzjonijiet fil-linja bażi u f’ġimgħa 24:

* il-bidla medja fis-6MWD mil-linja bażi +23.01 m (SD 68.8) (n=19)
* il-klassi funzjonali tad-WHO baqgħet stabbli meta mqabbla mal-linja bażi (n=21).
* il-bidla medjana f’NT-proBNP kienet ta’ -12.05 pg/mL n=14

Żewġ pazjenti ddaħħlu l-isptar minħabba insuffiċjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb.

Ġiet iġġenerata *data* fit-tul minn 21 pazjent li spiċċaw l-ewwel 24 ġimgħa ta’ trattament f’PATENT‑CHILD. Il-pazjenti kollha komplew jirċievu riociguat flimkien ma’ ERA jew ERA + PCAs. It-tul medju globali ta’ esponiment għal trattament b’riociguat kien ta’ 109.79 ± 80.38 ġimgħa (sa 311.9 ġimgħat), b’37.5% (n=9) tal-pazjenti ttrattati għal mill-inqas 104 ġimgħat u 8.3% (n=2) għal mill-inqas 208 ġimgħat.

Matul il-fażi ta’ estensjoni fit-tul (LTE - *long-term extension*) it-titjib jew l-istabbilizzazzjoni fis-6MWD inżammu għall-pazjenti fuq it-trattament b’bidliet medji osservati mil-linja bażi (qabel il-bidu tat-trattament [PATENT‑CHILD]) ta’ +5.86 m f’xahar 6, ‑3.43 m f’xahar 12; +28.98 m f’xahar 18 u ‑11.80 m f’xahar 24.

Il-maġġoranza tal-pazjenti baqgħu stabbli fir-rigward tal-klassi funzjonali II tad-WHO bejn il-linja bażi u xahar 24. Deterjorament kliniku kien osservat fi 8 (33.3%) pazjenti b’kollox inkluża l-fażi ewlenija. Dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tan-naħa tal-lemin tal-qalb kien irrappurtata f’5 (20.8%) pazjenti. Ma seħħet l-ebda mewta matul il-perjodu ta’ osservazzjoni.

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

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

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment

*Adulti*

Il-bijodisponibilità assoluta ta’ riociguat hi għolja (94%). Riociguat jiġi assorbit malajr b’konċentrazzjonijiet massimi (Cmax) osservati 1‑1.5 sigħat wara li tittieħed il-pillola. It-teħid mal-ikel naqqas kemmxejn l-AUC ta’ riociguat, Cmax kienet imnaqqsa b’35%.

Il-bijodisponibilità (l-AUC u s-Cmax) hija komparabbli għal riociguat mgħoti mill-ħalq bħala pillola mfarrka sospiża fl-ilma jew fl-ikel artab meta mqabbla ma’ pillola sħiħa (ara sezzjoni 4.2).

*Popolazzjoni pedjatrika*

It-tfal irċevew pillola jew suspensjoni orali ta’ riociguat mal-ikel jew fuq stonku vojt. L-immudellar tal-PK tal-popolazzjoni wera li wara għoti mill-ħalq bħala pillola jew suspensjoni orali, riociguat jiġi assorbit faċilment fit-tfal bħalma huwa fl-adulti. Ma ġiet osservata l-ebda differenza fir-rata ta’ assorbiment u lanqas fil-livell ta’ assorbiment bejn il-formulazzjoni tal-pillola u tas-suspensjoni orali.

Distribuzzjoni

*Adulti*

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda *data* disponibbli speċifika għat-tfal dwar it-twaħħil ta’ riociguat mal-proteini fil-plażma. Il-volum fi stat fiss (Vss, *volume at steady-state*) stmat permezz ta’ mmudellar tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fit-tfal (medda ta’ età minn 6 snin sa < 18-il sena) wara l-għoti ta’ riociguat mill-ħalq huwa ta’ 26 L bħala medja.

Bijotrasformazzjoni

*Adulti*

N‑demethylation, ikkatalizzat minn CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 u CYP2J2, hu l-passaġġ maġġuri ta’ bijotrasformazzjoni ta’ riociguat li jwassal għal metabolit attiv maġġuri tiegħu fiċ-ċirkolazzjoni M‑1 (attività farmakoloġika: 1/10 sa 1/3 ta’ riociguat) li jiġi metabolizzat b’mod addizzjonali għal N‑glucuronide li huwa farmakoloġikament inattiv.

CYP1A1 jikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit ewlieni ta’ riociguat fil-fwied u fil-pulmun u hu magħruf li huwa indott minn hydrocarbons aromatiċi poliċikliċi, li, pereżempju, jinsabu fid-duħħan tas-sigaretti.

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-metaboliżmu speċifika għat-tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena.

Eliminazzjoni

*Adulti*

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

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

M’hemm l-ebda studju dwar il-bilanċ tal-massa jew *data* dwar il-metaboliżmu speċifiċi għat-tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena disponibbli. It-tneħħija (CL, *clearance*) stmata permezz ta’ mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni fit-tfal (medda ta’ età minn 6 snin sa < 18-il sena) wara l-għoti ta’ riociguat mill-ħalq hija ta’ 2.48 L/siegħa bħala medja. Il-valuri ġeometriċi medji għall-half-lives (t1/2) stmati permezz ta’ mmudellar tal-PK tal-popolazzjoni kienu ta’ 8.24 siegħa.

Linearità

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

Il-profil PK fit-tfal huwa simili għal dak tal-adulti.

Popolazzjonijiet speċjali

*Sess*

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

*Differenzi bejn razza u oħra*

Fl-adultid-*data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti bejn razza u oħra.

*Kategoriji differenti ta’ piż*

Fl-adultid-*data* farmakokinetika ma tiżvela l-ebda differenza rilevanti minħabba l-piż fl-esponiment għal riociguat.

*Indeboliment tal-fwied*

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

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-fwied.

Pazjenti b’ALT ta’ > 3 x ULN u bilirubina ta’ > 2 x ULN ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.4).

*Indeboliment tal-kliewi*

B’mod ġenerali, il-valuri ta’ esponiment għal riociguat normalizzati għad-doża medja u l-piż kienu ogħla f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni normali tal-kliewi. Valuri li jikkorrispondu għall-metabolit ewlieni kienu ogħla f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi meta mqabbla ma’ voluntiera f’saħħithom. F’individwi li ma jpejpux b’indeboliment ħafif (tneħħija tal-krejatinina 80‑50 mL/min), moderat (tneħħija tal-krejatinina < 50‑30 mL/min) jew sever (tneħħija tal-krejatinina < 30 mL/min) tal-kliewi, il-konċentrazzjonijiet ta’ riociguat fil-plażma (AUC) żdiedu bi 53%, 139% jew 54%, rispettivament.

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

Minħabba l-livell għoli ta’ twaħħil mal-proteini fil-plażma, riociguat mhux mistenni li jitneħħa permezz ta’ dijalisi.

M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena b’indeboliment tal-kliewi.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża waħda, fototossiċità, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta’ kanċer, ma juri l-ebda periklu speċifiku għall-bnedmin.

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

F’firien żagħżagħ u adolexxenti, li kienu qed jikbru, kienu osservati effetti fuq il-formazzjoni tal-għadam. F’firien żagħżagħ, it-tibdil kien jikkonsisti fi tħaxxin tal-għadam trabekulari u fi tkabbir żejjed tal-għadam u mmudellar mill-ġdid tal-għadam *metaphyseal* u *diaphyseal*, filwaqt li f’firien adolexxenti kienet osservata żieda ġenerali tal-massa tal-għadam b’dożi 10 darbiet l-AUC mhux marbuta fil-popolazzjoni pedjatrika. Ir-rilevanza klinika ta’ din is-sejba mhix magħrufa. Ma kinux osservati effetti bħal dawn f’firien frieħ b’dożi ≤ darbtejn l-AUC mhux marbuta fil-popolazzjoni pedjatrika, jew fil-firien adulti. Ma ġew identifikati l-ebda organi fil-mira ġodda.

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien, tnaqqis fil-piż tat-testikoli seħħ f’esponiment sistemiku ta’ madwar 7 darbiet l-esponiment fil-bniedem, filwaqt li ma kien osservat l-ebda effett fuq il-fertilità maskili u femminili. Kien osservat passaġġ moderat mill-barriera tal-plaċenta. Studji dwar l-effett tossiku fuq l-iżvilupp fil-firien u l-fniek urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva ta’ riociguat. Fil-firien, kienet osservata żieda fir-rata ta’ malformazzjoni kardijaka kif ukoll rata mnaqqsa ta’ ġestazzjoni minħabba assorbiment mill-ġdid bikri f’esponiment sistemiku tal-omm ta’ madwar 8 darbiet l-esponiment fil-bniedem (2.5 mg 3 darbiet kuljum). Fil-fniek, b’bidu ta’ esponiment sistemiku ta’ madwar 4 darbiet l-esponiment fil-bniedem (2.5 mg 3 darbiet kuljum) kienu osservati abort u tossiċità fuq il-fetu.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

* citric acid, anhydrous (E 330)
* togħma ta’ frawli: tikkonsisti minn maltodextrin, propylene glycol (E 1520), triethyl citrate (E 1505), sustanzi li jagħtu togħma u preparazzjonijiet li jagħtu togħma.
* hypromellose
* mannitol (E 421)
* microcrystalline cellulose u carmellose sodium
* sodium benzoate (E 211)
* sucralose (E 955)
* xanthan gum (E 415)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

Wara r-rikostituzzjoni

Wara r-rikostituzzjoni s-suspensjoni tkun stabbli għal 14-il jum f’temperatura tal-kamra.

Aħżen is-suspensjoni rikostitwita wieqfa.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 °C.

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta’ ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kartuna waħda fiha:

- flixkun wieħed tal-ħġieġ lewn l-ambra (tip III) ta’ 250 mL b’għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal (polypropylene)

- siringa waħda bl-ilma ta’ 100 mL (polypropylene)

- adapter tal-flixkun wieħed (polypropylene/polyethylene/silicone)

- żewġ siringi blu gradwati ta’ 5 mL (polypropylene) għal dożaġġ orali

* + L-iskala tas-siringa blu ta’ 5 mL tibda b’1 mL. Il-marki tal-gradwazzjoni huma f’inkrementi ta’ 0.2 mL.
	+ 2 siringi blu ta’ 10 mL (polypropylene) għal dożaġġ orali. L-iskala tas-siringa blu ta’ 10 mL tibda b’2 mL. Il-marki tal-gradwazzjoni huma f’inkrementi ta’ 0.5 mL.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Id-dettalji dwar l-immaniġġjar, il-preparazzjoni u l-għoti tas-suspensjoni orali huma mogħtija fl-‘Istruzzjonijiet għall-Użu’ fl-aħħar tal-fuljett ta’ tagħrif.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Qabel il-preparazzjoni, il-pazjent, il-ġenitur u/jew il-persuna li tieħu ħsieb lill-pazjent għandhom jaħslu idejhom sewwa bis-sapun u jnixxfuhom wara.

Qabel l-għoti, il-granijiet għandhom jiġu rikostitwiti b’ilma tax-xorb mhux bil-gass f’suspensjoni omoġenja. Għal aktar dettalji, ara ‘l-Istruzzjonijiet għall-Użu’ fl-aħħar tal-fuljett ta’ tagħrif.

Rimi

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/907/021

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta’ Marzu 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta’ Jannar 2019

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

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

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

* **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita

Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita

riociguat

|  |
| --- |
| **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA** |

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

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

Fih lactose. Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal aktar informazzjoni.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

42 pillola miksija b’rita

84 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

294 pillola miksija b’rita

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

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

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Adempas 0.5 mg – pakkett ta’ 42 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/001

Adempas 0.5 mg – pakkett ta’ 84 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/002

Adempas 0.5 mg – pakkett ta’ 90 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/003

Adempas 0.5 mg – pakkett ta’ 294 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – pakkett ta’ 42 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – pakkett ta’ 84 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – pakkett ta’ 90 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – pakkett ta’ 294 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/017

Adempas 1.5 mg – pakkett ta’ 42 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/007

Adempas 1.5 mg – pakkett ta’ 84 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/008

Adempas 1.5 mg – pakkett ta’ 90 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/009

Adempas 1.5 mg – pakkett ta’ 294 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – pakkett ta’ 42 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – pakkett ta’ 84 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – pakkett ta’ 90 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – pakkett ta’ 294 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/019

Adempas 2.5 mg – pakkett ta’ 42 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/013

Adempas 2.5 mg – pakkett ta’ 84 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/014

Adempas 2.5 mg – pakkett ta’ 90 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/015

Adempas 2.5 mg – pakkett ta’ 294 pillola miksija b’rita - EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE** |

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

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:

SN:

NN:

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

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

|  |
| --- |
| **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

Adempas 0.5 mg pilloli

Adempas 1 mg pilloli

Adempas 1.5 mg pilloli

Adempas 2 mg pilloli

Adempas 2.5 mg pilloli

riociguat

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Bayer (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. OĦRAJN** |

IT-TNEJN

IT-TLIETA

L-ERBGĦA

IL-ĦAMIS

IL-ĠIMGĦA

IS-SIBT

IL-ĦADD

  

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦAL FLIXKUN TAL-ĦĠIEĠ (GRANIJIET)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Adempas 0.15 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

**riociguat**

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**Wara r-rikostituzzjoni, 1** **mL ta’ suspensjoni orali jkun fih 0.15** **mg riociguat.**

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih sodium benzoate (E 211). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet għal suspensjoni orali

Il-flixkun fih 10.5 g granijiet jew 208 mL wara r-rikostituzzjoni

.

Siringa tal-ilma waħda ta’ 100 mL

2 siringi blu ta’ 5 mL

2 siringi blu ta’ 10 mL

Adapter tal-flikxun wieħed

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Jekk jogħġbok staqsi lill-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek biex jimla d-data li ġejja:

Doża: ………….mL

3 darbiet kuljum

Għal tfal ta’ inqas minn 50 kg

Waqt r-rikostituzzjoni ħawwad għal mill-inqas 60 sekonda.

Qabel kull użu ħawwad għal mill-inqas 10 sekondi.



Użu orali biss wara r-rikostituzzjoni.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni tkun stabbli għal 14-il jum f’temperatura tal-kamra.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friża. Aħżen is-suspensjoni ppreparata wieqfa.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/907/021

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Adempas 0.15 mg/mL

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA GĦALL-FLIXKUN TAL-ĦĠIEĠ (GRANIJIET)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Adempas 0.15 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali

**riociguat**

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Il-flixkun fih 10.5 g granijiet li għandhom jiġu rikostitwiti f’200 mL ta’ ilma. Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ta’ suspensjoni orali jkun fih 0.15 mg riociguat.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih sodium benzoate (E 211). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Granijiet għal suspensjoni orali

Il-flixkun fih 10.5 g granijiet jew 208 mL wara r-rikostituzzjoni.

Siringa waħda bl-ilma ta’ 100 mL

2 siringi blu ta’ 5 mL

2 siringi blu ta’ 10 mL

Adapter wieħed tal-flixkun

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu orali biss wara r-rikostituzzjoni.

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Ħawwad waqt ir-rikostituzzjoni għal mill-inqas 60 sekonda.

Ħawwad qabel kull użu għal mill-inqas 10 sekondi.



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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

Data ta’ skadenza (= data tar-rikostituzzjoni + 14-il jum):

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friża. Aħżen is-suspensjoni ppreparata wieqfa.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/13/907/021

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita**

**Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita**

**Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita**

**Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita**

**Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita**

riociguat

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
5. Dan il-fuljett inkiteb bħallikieku qed taqrah il-persuna li qed tieħu l-mediċina. Jekk qed tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok ibdel “int” b’“it-tifel/tifla” tul il-fuljett kollu.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Adempas u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Adempas

3. Kif għandek tieħu Adempas

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Adempas

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Adempas u għalxiex jintuża**

Adempas fih is-sustanza attiva riociguat, stimulatur ta’ guanylate cyclase (sGC *- guanylate cyclase stimulator*).

Dan jintuża biex jikkura adulti u tfal b’età minn 6 snin ’il fuq b’ċerti tipi ta’ pressjoni pulmonari għolja:

* **Pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH - *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)**.

Adempas jintuża biex jittratta pazjenti adulti b’CTEPH. F’pazjenti b’CTEPH, il-kanali tad-demm tal-pulmun ikunu mblukkati jew djiequ b’emboli tad-demm. Din il-mediċina tista’ tintuża f’pazjenti b’CTEPH li ma jistgħux jiġu operati, jew f’pazjenti li jibqa’ jkollhom pressjoni pulmonari għolja wara operazzjoni jew din terġa titfaċċa.

* **Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - *pulmonary arterial hypertension*).**

Adempas jintuża biex jittratta adulti u t-tfal b’età ta’ 6 snin jew aktar bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun. F’dawn il-pazjenti, il-ħajt tal-kanali tad-demm tal-pulmun jeħxien u l-kanali jidjiequ. F’pazjenti b’PAH, Adempas jittieħed flimkien ma’ ċerti mediċini oħra (imsejħa antagonisti tar-riċetturi ta’ endothelin). Fl-adulti, il-mediċina tista’ tittieħed waħedha wkoll (monoterapija).

F’pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja, il-kanali tad-demm li jġorru d-demm mill-qalb għall-pulmuni jidjiequ, u dan jagħmilha aktar diffiċli għall-qalb biex tippompja d-demm lejn il-pulmuni, u dan iwassal għal pressjoni għolja fil-kanali tad-demm. Minħabba li l-qalb trid taħdem aktar min-normal, persuni bi pressjoni pulmonari għolja jħossuhom għajjenin, sturduti u bla nifs. Adempas iwessa’ l-kanali tad-demm li jwasslu mill-qalb għall-pulmun, u b’hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u jippermetti li l-pazjenti jwettqu attività fiżika aħjar.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Adempas**

**Tiħux Adempas jekk inti**

1. tieħu **inibituri ta’ PDE5** bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil. Dawn huma mediċini biex jittrattaw pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun jew disfunzjoni erettili.
2. għandek **funzjoni tal-fwied imnaqqsa b’mod sever**.
3. **allerġiku** għal riociguat jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
4. **tqila.**
5. **tieħu nitrates** jew **donaturi ta’ nitric oxide** bħal amyl nitrite. Dawn huma mediċini li ta’ spiss jintużaw għall-kura ta’ pressjoni għolja, uġigħ fis-sider jew mard tal-qalb. Dan jinkludi wkoll drogi għar-rikreazzjoni msejħa ‘*poppers*’.
6. tieħu mediċini oħra, simili għal Adempas, imsejħa **stimulaturi** **solubbli ta’ guanylate cyclase**, bħal **vericiguat**. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk m’intix ċert/a dwar dan.
7. ikollok **pressjoni baxxa** qabel ma tieħu Adempas għall-ewwel darba. Biex tibda b’Adempas il-valur tad-demm sistoliku tiegħek għandu jkun
* 90 mmHg jew aktar jekk l-età tiegħek hija bejn 6 snin u 12-il sena,
* 95 mmHg jew aktar jekk għandek aktar minn 12-il sena u inqas minn 18-il sena.
1. għandek **żieda fil-pressjoni** fil-pulmun tiegħek assoċjata mat-trobbija ta’ qoxra fil-pulmuni, ta’ kawża mhux magħrufa msejħa pulmonite pulmonari idjopatika.

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Adempas jekk

1. għandek **marda veno-okklussiva tal-pulmun**, marda li ġġiegħlek **tħoss qtugħ ta’ nifs** minħabba akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-pulmun. Huwa jew hija jistgħu jiddeċiedu li jagħtuk mediċina alternattiva.
* dan l-aħħar kellek **ħruġ ta’ demm** serju **mill-pulmuni u l-passaġġi tan-nifs**.
* irċivejt kura biex tieqaf **tisgħol id-demm** (embolizzazzjoni tal-arterji tal-bronki).
* tieħu **mediċini li** li jipprevjenu d-demm milli jagħqad għax dan jista’ jikkawża ħruġ ta’ demm mill-pulmun. It-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek u jkejjel il-pressjoni regolarment.
1. It-tabib jista’ jiddeċiedi li jimmonitorja l-pressjoni tiegħek, jekk
* għandek sintomi ta’ **pressjoni baxxa** bħal sturdament, tħoss kollox idur bik jew jagħtik ħass ħażin, jew
* tieħu mediċini biex tbaxxi l-pressjoni jew iżżid l-awrina, jew
* għandek **problemi tal-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni**.
* għandek aktar minn 65 sena għax pressjoni baxxa hija aktar probabbli f’dan il-grupp ta’ età.

**Għarraf lit-tabib tiegħek jekk**

* qiegħed **fuq id-dijalisi** jew jekk il-**kliewi tiegħek ma jaħdmux kif suppost**, għax l-użu ta’ din il-mediċina mhuwiex rakkomandat.
1. i**l-fwied** **tiegħek ma jaħdimx tajjeb .**

**Waqt li tkun qed tuża Adempas, kellem lit-tabib tiegħek jekk**

1. tħoss **qtugħ ta’ nifs** waqt it-trattament b’din il-mediċina. Dan jista’ jkun ikkawżat minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-pulmun. Jekk dan huwa kkawżat minn marda veno-okklussiva tal-pulmun it-tabib tiegħek jista’ jwaqqaf it-trattament b’Adempas.tibda jew tieqaf **tpejjep** waqt it-trattament b’din il-mediċina, għax dan jista’ jinfluwenza l-livell ta’ riociguat fid-demm tiegħek.

**Tfal u adolexxenti**

* **Pressjoni għolja pulmonari tromboembolika kronika (CTEPH - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)**
* Adempas mhuwiex irrakkomandat għall-użu f’pazjenti b’CTEPH li għandhom inqas minn 18-il sena.
* **Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - Pulmonary arterial hypertension)**
* Ġejt preskritt il-pilloli Adempas. Għal pazjenti b’PAH b’età ta’ 6 snin jew aktar li jiżnu inqas minn 50 kg, Adempas huwa disponibbli wkoll bħala granijiet għal suspensjoni orali. Il-pazjenti jistgħu jaqilbu bejn il-pilloli u s-suspensjoni orali waqt it-terapija minħabba bidliet fil-piż tal-ġisem.

L-effikaċja u s-sigurtà ma ntwerewx fil-popolazzjonijiet pedjatriċi li ġejjin:

* Tfal b’età ta’ inqas minn 6 snin minħabba tħassib dwar is-sigurtà.

**Mediċini oħra u Adempas**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, b’mod partikolari:

**- Tiħux mediċini użati għal**

- pressjoni tad-demm għolja jew mard tal-qalb bħal **nitrates** u **amyl nitrite**, jew **stimulaturi oħra ta’ guanylate cyclase li jinħallu** bħal **vericiguat**. Tiħux dawn il-mediċini flimkien ma’ Adempas.

- pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, għax m’għandekx tieħu ċerti mediċini bħal **sildenafil,** **tadalafil** flimkien ma’ Adempas. Mediċini oħra għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, bħal bosentan u iloprost, jistgħu jintużaw flimkien ma’ Adempas, iżda għandek tgħarraf lit-tabib.

- disfunzjoni erettili bħal **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Tiħux dawn il-mediċini flimkien ma’ Adempas.

* **Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-livell ta’ Adempas fid-demm li jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji**
* infezzjonijiet ikkawżati mill-fungu bħal **ketoconazole, posaconazole, itraconazole**.
* infezzjoni bl-HIV bħal **abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, rilpivirine**, **ritonavir**.
* epilessija bħal **phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone**.
* depressjoni bħal **St. John’s Wort**.
* prevenzjoni ta’ rifjut ta’ organi trapjantati bħal **ciclosporin**.
* kanċer bħal **erlotinib, gefitinib**.
* dardir, rimettar bħal **granisetron**.
* għat-trattamentta’ mard fl-istonku jew ħruq ta’ stonku imsejħa **antaċidi** bħal **aluminium hydroxide / magnesium hydroxide** użati. Ħu l-antaċidi mill-inqas sagħtejn qabel jew siegħa wara li tieħu Adempas.

**Adempas mal-ikel**

Adempas ġeneralment jista’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Madankollu, jekk il-pressjoni tiegħek għandha t-tendenza li tkun baxxa, ħu Adempas jew dejjem mal-ikel jew dejjem fuq stonku vojt.

**Tqala u treddigħ**

* **Kontroll tat-twelid:** Nisa u tfajliet adolexxenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b’Adempas. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta’ kontraċezzjoni li tista’ tuża biex tevita t-tqala. Barra minn hekk, għandek tagħmel test tat-tqala kull xahar.
* **Tqala:** Tużax Adempas matul it-tqala.
* **Treddigħ:** It-treddigħ mhux rakkomandat waqt l-użu ta’ din il-mediċina għax jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’, jew qed tippjana li tredda’ qabel ma tuża din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi miegħek biex jew twaqqaf it-treddigħ jew tieqaf tuża Adempas.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

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

**Adempas fih il-lactose**

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

**Adempas fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola, jiġifieri essenzjalment “ħielsa mis-sodium”.

**3. Kif għandek tieħu Adempas**

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

Adempas huwa disponibbli bħala pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali.

Il-pilloli huma disponibbli għall-użu minn adulti u tfal li jiżnu mill-inqas 50 kg. Il-granijiet għal suspensjoni orali huma disponibbli għal tfal li jiżnu inqas minn 50 kg.

Il-kura għandha tinbeda biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta’ pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, li se jimmonitorjak waqt it-trattament. Matul l-ewwel ġimgħat ta’ kura, it-tabib tiegħek se jkollu bżonn li jkejjillek il-pressjoni f’intervalli regolari. Adempas hu disponibbli f’qawwiet differenti, u billi jiċċekkja l-pressjoni tiegħek regolarment fil-bidu tal-kura tiegħek, it-tabib tiegħek se jiżgura li inti tkun qed tieħu d-doża adattata.

**Kif tibda t-trattament:**

It-tabib tiegħek se jgħidlek x’doża ta’ Adempas għandek tieħu.

* It-trattament normalment jibda b’doża baxxa.
* It-tabib tiegħek se jżidlek id-doża tiegħek bil-mod skont kif tirrispondi għat-trattament.
* Matul l-ewwel ġimgħat ta’ trattament, it-tabib tiegħek se jkollu jkejjel il-pressjoni tiegħek mill-inqas kull ġimagħtejn. Dan huwa meħtieġ biex jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba tal-mediċina tiegħek.

**Kif għandek tieħu l-mediċina**

Adempas huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jittieħdu 3 darbiet kuljum, kull 6 sa 8 sigħat.

*Pilloli mfarrka:*

Jekk ikollok diffikultà biex tibla’ l-pillola sħiħa, kellem lit-tabib tiegħek dwar modi oħra kif tista’ tieħu Adempas. Il-pillola tista’ tiġi mfarrka u titħallat mal-ilma jew ma’ ikel artab immedjatament qabel ma teħodha.

**Kemm għandek tieħu**

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

It-tabib tiegħek se jżid id-doża kull ġimagħtejn sa massimu ta’ 2.5 mg 3 darbiet kuljum (doża massima ta’ kuljum ta’ 7.5 mg) ħlief jekk ikollok pressjoni baxxa ħafna. F’dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal Adempas fl-ogħla doża li inti tkun komdu biha. It-tabib tiegħek se jagħżel l-aħjar doża. Għal xi pazjenti, dożi iktar baxxi 3 darbiet kuljum jistgħu jkunu biżżejjed.

**Jekk għandek 65 sena jew aktar**

Jista’ jkollok riskju akbar ta’ pressjoni baxxa. It-tabib tiegħek jista’ jaġġusta d-doża.

**Jekk tpejjep**

**Jekk tpejjep, huwa rakkomandat li tieqaf dan qabel tibda t-trattament,** għax it-tipjip jista’ jnaqqas l-effettività ta’ dawn il-pilloli. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk tpejjep jew tieqaf tpejjep waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek.

**Jekk tieħu Adempas aktar milli suppost**

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jekk ħadt aktar Adempas milli suppost u jekk tinnota kwalunkwe effetti sekondarji (ara sezzjoni 4). Jekk il-pressjoni tiegħek titbaxxa (dan jista’ jġiegħlek li tħossok stordut), allura jista’ jkollok bżonn ta’ attenzjoni medika immedjata.

**Jekk tinsa tieħu Adempas**

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

**Jekk tieqaf tieħu Adempas**

Tiqafx tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tieħu din il-mediċina, il-marda tiegħek tista’ jiggrava. Jekk ma ħadtx din il-mediċina għal 3 ijiem jew aktar, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek qabel ma terġa’ tibda teħodha.

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

Biex jiġu evitati interazzjonijiet, Adempas u inibituri ta’ PDE5 (sildenafil, tadalafil) m’għandhomx jittieħdu fl-istess ħin.

* Jekk taqleb għal Adempas
* tibdiex Adempas għal mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża tiegħek ta’ sildenafilu mill-inqas 48 siegħa wara l-aħħar doża tiegħek ta’ tadalafil.
* Jekk taqleb minn Adempas

waqqaf l-użu ta’ Adempas mill-inqas 24 siegħa qabel tibda tuża sildenafil jew tadalafil.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

L-iktar effetti sekondarji **serji** **fl-adulti** huma:

* **tisgħol id-demm** (emoptisi) (komuni, jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 persuni),
* **ħruġ ta’ demm akut mill-pulmun** (emorraġija pulmonari) li jista’ jwasslek li tisgħol id-demm u jista’ jkun fatali (mhux komuni, jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100 persuni).

Jekk dan iseħħ, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** għax jista’ jkollok bżonn ta’ kura medika urġenti.

**Lista globali ta’ effetti sekondarji possibbli (f’pazjenti adulti)**

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

* sturdament
* uġigħ ta’ ras
* indiġestjoni (dispepsja)
* dijarea
* tħossok imdardar (dardir)
* rimettar
* nefħa fir-riġlejn/dirgħajn (edima periferali)

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

* infjammazzjoni fis-sistema diġestiva (gastroenterite)
* livell baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija). Is-sintomi huma ġilda pallida, dgħufija jew qtugħ ta’ nifs
* qalb tħabbat b’mod irregolari, bil-qawwi jew b’mod mgħaġġel (palpitazzjonijiet)
* pressjoni baxxa
* tinfaraġ (epistassi)
* diffikultà biex tieħu nifs minn imnieħrek (konġestjoni fl-imnieħer)
* infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
* ħruq ta’ stonku (marda ta’ rifluss gastro-esofagali)
* diffikultà biex tibla’ (disfaġja)
* uġigħ fl-istonku, fl-imsaren jew fiż-żaqq (uġigħ gastrointestinali u addominali)
* stitikezza
* gass żejjed (nefħa fl-addome)

**Effetti sekondarji fit-tfal**

B’mod ġenerali, l-effetti sekondarji osservati fi **tfal b’età minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena** ttrattati b’Adempas kienu simili għal dawk osservati fl-adulti. L-effetti sekondarji l-aktar **frekwenti fit-tfal** kienu:

* **pressjoni baxxa** (**Komuni ħafna**: tista’ taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10),
* **uġigħ ta’ ras** (**Komuni**: tista’ taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Adempas**

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

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Adempas**

- Is-sustanza attiva hi riociguat.

*Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 0.5 mg ta’ riociguat.

*Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 1 mg ta’ riociguat.

*Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 1.5 mg ta’ riociguat.

*Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 2 mg ta’ riociguat.

*Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita*

Kull pillola miksija b’rita fiha 2.5 mg ta’ riociguat.

- Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: cellulose microcrystalline, crospovidone (tip B), hypromellose 5 cP, lactose monohydrate, magnesium stearate u sodium laurilsulfate(ara t-tmiem ta’ sezzjoni 2 għal informazzjoni addizzjonali dwar lactose u sodium).

Kisja tal-pillola: hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylene glycol (E 1520) u titanium dioxide (E 171).

Il-pilloli Adempas 1 mg u 1.5 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E 172).

Il-pilloli Adempas 2 mg u 2.5 mg fihom ukoll iron oxide isfar (E 172) u iron oxide aħmar (E 172).

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

Adempas hu pillola miksija b’rita (pillola):

*Adempas 0.5 mg pilloli miksija b’rita*

* Pilloli bojod, tondi u bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda, u b’0.5 u “R” fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 1 mg pilloli miksija b’rita*

* Pilloli ta’ lewn isfar ċar, tondi u bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda, u b’1 u “R” fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 1.5 mg pilloli miksija b’rita*

* Pilloli ta’ lewn isfar-oranġjo, tondi u bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda, u b’1.5 u “R” fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 2 mg pilloli miksija b’rita*

* Pilloli ta’ lewn oranġjo ċar, tondi u bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda, u b’2 u “R” fuq in-naħa l-oħra.

*Adempas 2.5 mg pilloli miksija b’rita*

* Pilloli ta’ lewn aħmar-oranġjo, tondi u bikonvessi ta’ 6 mm, immarkati bis-salib ta’ Bayer fuq naħa waħda, u b’2.5 u “R” fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli f’kartun ta’:

* 42 pillola: 2 folji transparenti b’kalendarju ta’ 21 pillola kull waħda.
* 84 pillola: 4 folji transparenti b’kalendarju ta’ 21 pillola kull waħda.
* 90 pillola: 5 folji transparenti ta’ 18-il pillola kull waħda.
* 294 pillola: 14-il folja transparenti b’kalendarju ta’ 21 pillola kull waħda.

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel.: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888-5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf: + 45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbH Tel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél : + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201Msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/>.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Adempas 0.15 mg/mL granijiet għal suspensjoni orali**

riociguat

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
5. Dan il-fuljett inkiteb bħallikieku qed taqrah il-persuna li qed tieħu l-mediċina. Jekk qed tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok ibdel “int” b’“it-tifel/tifla” tul il-fuljett kollu.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Adempas u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Adempas

3. Kif għandek tuża Adempas

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Adempas

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Adempas u għalxiex jintuża**

Adempas fih is-sustanza attiva riociguat, stimulatur ta’ guanylate cyclase (sGC *- guanylate cyclase stimulator*).

**Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - *pulmonary arterial hypertension*).**

Adempas jintuża biex jittratta tfal b’età minn 6 snin bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun. F’dawn il-pazjenti, il-ħajt tal-kanali tad-demm tal-pulmun jeħxien u għalhekk il-kanali jidjiequ. Adempas jittieħed flimkien ma’ ċerti mediċini oħra (imsejħa antagonisti tar-riċetturi ta’ endothelin).

F’pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja, il-kanali tad-demm li jġorru d-demm mill-qalb għall-pulmuni jidjiequ, u dan jagħmilha aktar diffiċli għall-qalb biex tippompja d-demm lejn il-pulmuni, u dan iwassal għal pressjoni għolja fil-kanali tad-demm. Minħabba li l-qalb trid taħdem aktar min-normal, persuni bi pressjoni pulmonari għolja jħossuhom għajjenin, sturduti u bla nifs. Adempas iwessa’ l-kanali tad-demm li jwasslu mill-qalb għall-pulmun, u b’hekk inaqqas is-sintomi tal-marda u jippermetti li l-pazjenti jwettqu attività fiżika aħjar.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Adempas**

**Tużax Adempas jekk inti**

1. tuża **inibituri ta’ PDE5** bħal sildenafil, tadalafil, vardenafil. Dawn huma mediċini biex jittrattaw pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun jew disfunzjoni erettili.
2. għandek **funzjoni tal-fwied imnaqqsa b’mod sever**.
3. **allerġiku** għal riociguat jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
4. **tqila.**
5. tuża **nitrates** jew **donaturi ta’ nitric oxide** bħal amyl nitrite. Dawn huma mediċini li ta’ spiss jintużaw għall-kura ta’ pressjoni għolja, uġigħ fis-sider jew mard tal-qalb. Dan jinkludi wkoll drogi għar-rikreazzjoni msejħa ‘*poppers*’.
6. tuża mediċini oħra, simili għal Adempas, imsejħa **stimulaturi** **solubbli ta’ guanylate cyclases**, bħal **vericiguat**. Staqsi lit-tabib tiegħek jekk m’intix ċert/a dwar dan.
7. ikollok **pressjoni baxxa** qabel ma tieħu Adempas għall-ewwel darba. Biex tibda b’Adempas il-valur tad-demm sistoliku tiegħek għandu jkun
* 90 mmHg jew aktar jekk l-età tiegħek hija bejn 6 snin u 12-il sena,
* 95 mmHg jew aktar jekk għandek aktar minn 12-il sena u inqas minn 18-il sena.
1. għandek **żieda fil-pressjoni** fil-pulmun tiegħek assoċjata mat-trobbija ta’ qoxra fil-pulmuni, ta’ kawża mhux magħrufa msejħa pulmonite pulmonari idjopatika.

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

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tuża Adempas, jekk

1. għandek **marda veno-okklussiva tal-pulmun**, marda li ġġiegħlek **tħoss qtugħ ta’ nifs** minħabba akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-pulmun. Huwa jew hija jistgħu jiddeċiedu li jagħtuk mediċina alternattiva.
* dan l-aħħar kellek **ħruġ ta’ demm** serju **mill-pulmuni u l-passaġġi tan-nifs.**
* irċivejt kura biex tieqaf **tisgħol id-demm** (embolizzazzjoni tal-arterji tal-bronki).
* tieħu mediċini lijipprevjenu d-demm milli jagħqadgħax dan jista’ jikkawża ħruġ ta’ demm mill-pulmun. It-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek u jkejjel il-pressjoni regolarment.
1. It-tabib jista’ jiddeċiedi li jimmonitorja l-pressjoni tiegħek, jekk
* għandek sintomi ta’ **pressjoni baxxa** bħal sturdament, tħoss kollox idur bik jew jagħtik ħass ħażin, jew
* tieħu mediċini biex tbaxxi l-pressjoni jew iżżid l-awrina, jew
* għandek **problemi tal-qalb jew taċ-ċirkolazzjoni**
* għandek aktar minn 65 sena għax pressjoni baxxa hija aktar probabbli f’dan il-grupp ta’ età.

**Għarraf lit-tabib tiegħek jekk**

* qiegħed **fuq id-dijalisi** jew jekk il-**kliewi tiegħek ma jaħdmux kif suppost**, għax l-użu ta’ din il-mediċina mhuwiex rakkomandat.
1. il-fwied tiegħek ma jaħdimx tajjeb.

**Waqt li tkun qed tuża Adempas, kellem lit-tabib tiegħek jekk**

1. tħoss **qtugħ ta’ nifs** waqt it-trattament b’din il-mediċina. Dan jista’ jkun ikkawżat minn akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-pulmun. Jekk dan huwa kkawżat minn marda veno-okklussiva tal-pulmun it-tabib tiegħek jista’ jwaqqaf it-trattament b’Adempas.
2. tibda jew tieqaf **tpejjep** waqt il-kura b’din il-mediċina, għax dan jista’ jinfluwenza l-livell ta’ riociguat fid-demm tiegħek.

**Tfal u adolexxenti**

Ġejt preskritt Adempas granijiet għal suspensjoni orali. Għal pazjenti b’PAH b’età ta’ 6 snin jew aktar li jiżnu 50 kg jew aktar, Adempas huwa disponibbli wkoll bħala pilloli. Il-pazjenti jistgħu jaqilbu bejn il-granijiet għal suspensjoni orali u l-pilloli waqt it-terapija minħabba bidliet fil-piż tal-ġisem. L-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx murija fil-popolazzjonijiet pedjatriċi li ġejjin:

* Tfal li għandhom inqas minn 6 snin minħabba tħassib dwar is-sigurtà.

**Mediċini oħra u Adempas**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista’ tuża xi mediċini oħra, b’mod partikolari:

**- Tiħux mediċini użati għal**

- pressjoni tad-demm għolja jew mard tal-qalb bħal **nitrates** u **amyl nitrite**, jew **stimulaturi oħra ta’ guanylate cyclase li jinħallu** bħal **vericiguat**. Tiħux dawn il-mediċini flimkien ma’ Adempas.

- pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, għax m’għandekx tieħu ċerti mediċini bħal **sildenafil,** **tadalafil** flimkien ma’ Adempas. Mediċini oħra għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, bħal bosentan u iloprost, jistgħu jintużaw flimkien ma’ Adempas, iżda għandek tgħarraf lit-tabib.

- disfunzjoni erettili bħal **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Tiħux dawn il-mediċini flimkien ma’ Adempas.

**Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-livell ta’ Adempas fid-demm li jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji.** M**ediċini użati biex jittrattaw**

* infezzjonijiet ikkawżati mill-fungu bħal **ketoconazole, posaconazole, itraconazole**.
* infezzjoni bl-HIV bħal **abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabine, rilpivirine**, **ritonavir**.
* epilessija bħal **phenytoin, carbamazepine, phenobarbitone**.
* depressjoni bħal **St. John’s Wort**.
* prevenzjoni ta’ rifjut ta’ organi trapjantati bħal **ciclosporin**.
* kanċer bħal **erlotinib, gefitinib**.
* dardir, rimettar bħal **granisetron**.
* mard fl-istonku jew ħruq ta’ stonku imsejħa **antaċidi** bħal **aluminium hydroxide / magnesium hydroxide**. Ħu l-antaċidi mill-inqas sagħtejn qabel jew siegħa wara li tieħu Adempas.

**Adempas mal-ikel**

Adempas ġeneralment jista’ jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Madankollu, jekk il-pressjoni tiegħek għandha t-tendenza li tkun baxxa, ħu Adempas jew dejjem mal-ikel jew dejjem fuq stonku vojt.

**Tqala u treddigħ**

* **Kontroll tat-twelid:** Nisa u tfajliet adolexxenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b’Adempas. Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa ta’ kontraċezzjoni li tista’ tuża biex tevita t-tqala. Barra minn hekk, għandek tagħmel test tat-tqala kull xahar.
* **Tqala:** Tużax Adempas matul it-tqala.
* **Treddigħ:** It-treddigħ mhux rakkomandat waqt l-użu ta’ din il-mediċina għax jista’ jagħmel ħsara lit-tarbija. Għarraf lit-tabib tiegħek jekk qed tredda’, jew qed tippjana li tredda’ qabel ma tuża din il-mediċina. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi miegħek biex jew twaqqaf it-treddigħ jew tieqaf tuża Adempas.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Adempas għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq rota, issuq vettura u tħaddem magni. Dan jista’ jikkawża effetti sekondarji bħal sturdament. Għandek tkun konxju tal-effetti sekondarji ta’ din il-mediċina qabel ma ssuq rota, issuq vettura jew tuża xi għodda jew magni (ara sezzjoni 4).

**Adempas fih sodium benzoate**

Din il-mediċina fiha 1.8 mg ta’ sodium benzoate (E 211) f’kull mL ta’ suspensjoni orali.

**Adempas fih sodium**

Din il-mediċina fiha 0.5 mg sodium f’kull mL ta’ suspensjoni orali. Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull mL ta’ suspensjoni orali, jiġifieri essenzjalment “ħielsa mis-sodium”.

**3. Kif għandek tuża Adempas**

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

Adempas huwa disponibbli bħala pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali.

Il-pilloli huma disponibbli għall-użu minn adulti u tfal li jiżnu mill-inqas 50 kg. Il-granijiet għal suspensjoni orali huma disponibbli għal tfal li jiżnu inqas minn 50 kg.

**Kif tibda t-trattament**

It-tabib tiegħek se jgħidlek x’doża ta’ Adempas għandek tieħu.

* It-trattament normalment jibda b’doża baxxa.
* It-tabib tiegħek se jżidlek id-doża tiegħek bil-mod skont kif tirrispondi għat-trattament.
* Matul l-ewwel ġimgħat ta’ trattament, it-tabib tiegħek se jkollu jkejjel il-pressjoni tiegħek mill-inqas kull ġimagħtejn. Dan huwa meħtieġ biex jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba tal-mediċina tiegħek.

It-tabib tiegħek se jikkalkula u jgħidlek l-ammont ta’ suspensjoni orali f’millilitri (mL) li għandek tieħu. **Taġġustax id-doża inti stess.** L-ammont f’mL jeħtieġ li jitkejjel b’waħda mis-siringi l-blu inklużi fil-kartuna ta’ Adempas. It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jgħidulek liema siringa blu għandek tuża (5 mL jew 10 mL).

**Qabel l-użu**

* Kun ċert li d-doża t-tajba hija miktuba fuq il-kartuna. Jekk le, staqsi lill-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek biex jipprovdiha. Żomm il-kartuna sakemm il-granijiet għal suspensjoni orali jkunu ntużaw kollha.

Segwi l-“Istruzzjonijiet għall-Użu”inklużi fil-kartuna dwar kif tipprepara u tuża s-suspensjoni orali ta’ Adempas b’attenzjoni biex tevita kwalunkwe problema ta’ mmaniġġjar eż., materjal magħqud jew sediment fis-suspensjoni.

* Il-materjali kollha biex tipprepara u tieħu s-suspensjoni orali huma pprovduti mal-mediċina. Uża biss ilma mhux bil-gass biex tevita l-bżieżaq.

**Uża biss is-siringi pprovduti** biex tagħti Adempas biex tiżgura dożaġġ korrett. Tuża l-ebda metodu ieħor biex tieħu s-suspensjoni, bħal siringa alternattiva, mgħarfa eċċ.

**Kif għandek tieħu l-mediċina**

Adempas huwa għal użu orali. Kull doża ta’ Adempas għandha tinbela’. Il-pazjent irid jibla’ d-doża sħiħa tal-mediċina. Uża Adempas 3 darbiet kuljum, bejn wieħed u ieħor kull 6 sa 8 sigħat.

**Kemm għandek tuża**

Matul il-fażi tal-bidu t-tabib tiegħek se jiddeċiedi d-doża tas-suspensjoni orali kull ġimagħtejn. It-tabib se jaġġusta d-doża abbażi tal-piż tal-ġisem u l-pressjoni tad-demm. Id-doża massima tiddependi fuq il-piż tal-ġisem. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx taqleb bejn il-pilloli u s-suspensjoni orali matul it-terapija minħabba bidliet fil-piż tal-ġisem, u meta.

**Jekk tpejjep**

**Jekk tpejjep, huwa rakkomandat li tieqaf dan qabel tibda t-trattament,** għax it-tipjip jista’ jnaqqas l-effettività ta’ din il-mediċina. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk tpejjep jew tieqaf tpejjep waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek.

**Jekk tuża Adempas aktar milli suppost**

Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jekk użajt aktar Adempas milli suppost u jekk tinnota kwalunkwe effetti sekondarji (ara sezzjoni 4). Jekk il-pressjoni titbaxxa (dan jista’ jikkawża sturdament), allura tista’ tkun meħtieġa attenzjoni medika immedjata.

**Jekk tinsa tuża Adempas**

M’għandekx tuża doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Jekk taqbeż doża, kompli bid-doża li jkun imiss kif ippjanat.

**Jekk tieqaf tuża Adempas**

Tiqafx tuża din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Jekk tieqaf tieħu din il-mediċina, il-marda tiegħek tista’ tiggrava. Jekk ma ħadtx din il-mediċina għal 3 ijiem jew aktar, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek qabel ma terġa’ tibda teħodha.

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

Biex jiġu evitati interazzjonijiet, Adempas u inibituri ta’ PDE5 (sildenafil, tadalafil) m’għandhomx jittieħdu fl-istess ħin:

* Jekk taqleb għal Adempas
* tibdiex Adempas qabel mill-inqas 24 siegħa wara l-aħħar doża tiegħek ta’ sildenafil u qabel mill-inqas 48 siegħa wara l-aħħar doża tiegħek ta’ tadalafil.
* Jekk taqleb minn Adempas
* waqqaf l-użu ta’ Adempas mill-inqas 24 siegħa qabel tibda tuża sildenafil jew tadalafil.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Xi wħud minn dawn jistgħu jkunu serji. Jekk dan iseħħ, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament** għax jista’ jkollok bżonn ta’ trattament mediku urġenti.

**Effetti sekondarji fit-tfal**

B’mod ġenerali, l-effetti sekondarji osservati fi **tfal b’età ta’ inqas minn 18-il sena** ttrattati b’Adempas kienu simili għal dawk osservati fl-adulti. L-effetti sekondarji l-aktar **frekwenti fit-tfal** kienu:

* **pressjoni baxxa** (**Komuni ħafna**: tista’ taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)
* **uġigħ ta’ ras** (**Komuni**: tista’ taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)

**Lista globali ta’ effetti sekondarji possibbli (f’pazjenti adulti)**

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

* sturdament
* uġigħ ta’ ras
* indiġestjoni (dispepsja)
* dijarea
* dardir
* rimettar
* nefħa fir-riġlejn/dirgħajn (edima periferali)

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

* infjammazzjoni fis-sistema diġestiva (gastroenterite)
* livelli baxxi ta’ ċelluli ħomor tad-demm (anemija). Is-sintomi huma ġilda pallida, dgħufija jew qtugħ ta’ nifs
* qalbek tħabbat b’mod irregolari, bil-qawwi jew b’mod mgħaġġel (palpitazzjonijiet)
* pressjoni baxxa
* tinfaraġ (epistassi)
* diffikultà biex tieħu nifs minn imnieħrek (konġestjoni fl-imnieħer)
* infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
* ħruq ta’ stonku (marda ta’ rifluss gastro-esofagali)
* diffikultà biex tibla’ (disfaġja)
* uġigħ fl-istonku, fl-imsaren jew fiż-żaqq (uġigħ gastrointestinali u addominali)
* stitikezza
* gass żejjed (nefħa fl-addome)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Adempas**

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 30 °C.

Tagħmlux fil-friża.

Wara r-rikostituzzjoni, iż-żmien kemm iddum tajba s-suspensjoni huwa 14-il jum f’temperatura tal-kamra.

Aħżen is-suspensjoni ppreparata wieqfa.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Adempas**

- Is-sustanza attiva hi riociguat.

Wara l-preparazzjoni, is-suspensjoni orali jkun fiha 10.5 g granijiet flimkien ma’ 200 mL ilma, li jirriżulta f’208 mL ta’ suspensjoni b’0.15 mg riociguat f’kull mL.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma citric acid anidru (E 330); togħma tal-frawli; hypromellose; mannitol (E 421); microcrystalline cellulose u carmellose sodium; sodium benzoate (E 211) (ara t-tmiem ta’ sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar sodium benzoate u sodium); sucralose (E 955); xanthan gum (E 415).

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

Adempas huma granijiet bojod għal abjad maħmuġ.

Kontenut tal-pakkett:

* + Flixkun wieħed (ħġieġ kannella) li fih 10.5 g granijiet ta’ Adempas, magħluq b’għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal.
	+ Siringa tal-ilma waħda ta’ 100 mL (li tintuża darba biss) użata biex tkejjel u żżid 200 mL ta’ ilma mal-flixkun.
	+ Adapter wieħed għall-flixkun u siringi blu.
	+ 2 siringi blu ta’ 5 mL bi planġer blu biex tiġbed u tagħti Adempas mill-ħalq (waħda hija siringa żejda). L-iskala tas-siringa l-blu ta’ 5 mL tibda b’1 mL. Il-marki tal-gradwazzjoni huma f’inkrementi ta’ 0.2 mL.
	+ 2 siringi blu ta’ 10 mL bi planġer blu biex tiġbed u tagħti Adempas mill-ħalq (waħda hija siringa żejda). L-iskala tas-siringa l-blu ta’ 10 mL tibda b’2 mL. Il-marki tal-gradwazzjoni huma f’inkrementi ta’ 0.5 mL.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel.: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888-5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf: + 45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbH Tel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V. Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél : + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201Msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor hf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/>.

**Istruzzjonijiet għall-Użu (IFU)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0.15 mg/mL** | **Flixkun ta’ 250 mL li fih 10.5 g granijiet ta’ Adempas għall-preparazzjoni għas-suspensjoni orali** **Ingredjent attiv: riociguat****Preparazzjoni u għoti tas-suspensjoni orali (taħlita ta’ granijiet u ilma)** |
|  | **Qabel ma tibda** | * Is-suspensjoni Adempas hija għall-użu orali biss.
	+ - It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jgħidlek il-volum it-tajjeb tad-doża u l-frekwenza tal-għoti.
			* **Dejjem** uża l-volum preskritt mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek u żomm id-dożaġġ u l-frekwenza tal-għoti t-tajba miktuba fil-post maħsub fuq in-naħħa ta’ barra tal-kaxxa. Żomm il-kaxxa għat-tul tal-użu. Jekk ma jkunx miktub fil-post maħsub, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek biex jipprovdi l-informazzjoni rilevanti.
	+ **Tibdilx id-doża inti stess.**
* Aqra b’attenzjoni s-sezzjonijiet kollha tal-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel ma tuża Adempas għall-ewwel darba u qabel ma tagħti kull doża.
* Kun ċert/a li fhimt l-istruzzjonijiet qabel tibda. Jekk le, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
* Żomm l-istruzzjonijiet għall-użu sabiex tkun tista’ tirreferi għalihom aktar tard waqt l-użu ta’ Adempas.
* Aktar informazzjoni rigward Adempas tista’ tinstab fil-fuljett ta’ tagħrif.
 |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:** | **Tneħħix** il-komponenti individwali mill-pakkett qabel l-istruzzjonijiet jgħidulekx biex tagħmel dan.**Tużax** Adempas jekk xi waħda mill-partijiet tkun infetħet jew ikollha l-ħsara.**Tużax** Adempas wara d-data ta’ skadenza li tidher fuq il-kaxxa.Il-kaxxa fiha partijiet żgħar. Dawn jistgħu jimblukkaw il-passaġġi tan-nifs u jwasslu għal riskju li wieħed jifga. **Żomm fejn ma jintlaħaqx mit-trabi u t-tfal żgħar.**Tużax is-siringi blu għal diversi pazjenti għax dan jista’ jwassal għal infezzjonijiet.Segwi dawn l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” dwar kif tipprepara u tuża Adempas suspensjoni orali u għal **kwalunkwe mistoqsija** kkuntattja lit-tabib tiegħek, lill-ispiżjar tiegħek, jew lir-rappreżentant lokali elenkat fl-aħħar tal-fuljett ta’ tagħrif ta’ Adempas. |
|  | **Kontenut tal-pakkett** | Kull kaxxa fiha l-komponenti li ġejjin: |
|  |  | **Flixkun wieħed b’għatu bil-kamin li ma jinfetaħx mit-tfal** li fih il-granijiet ta’ Adempas |
|  |  | **Siringa waħda tal-ilma ta’ 100 mL ippakkjata** (għall-użu ta’ darba biss) |
|  |  | **Adapter wieħed tal-flikxun ippakkjat** |
|  |  | **2 siringi blu ta’ 5 mL ippakkjati** (waħda hija siringa żejda). |
|  |  | **2 siringi blu ta’ 10 mL ippakkjati** (waħda hija siringa żejda).  |
|  | **Kif tuża Adempas** | * Is-suspensjoni ta’ Adempas hija għall-użu orali biss.
	+ - It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jgħidlek x’inhuma l-volum tad-doża u l-frekwenza tal-għoti t-tajbin.
		- **Dejjem** uża l-volum preskritt mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek u ara li d-dożaġġ u l-frekwenza tal-għoti t-tajbin ikunu miktuba fil-post indikat fuq in-naħa ta’ barra tal-kaxxa. Żomm il-kaxxa għal kemm iddum tużah.

Jekk ma tkunx miktuba fil-post, itlob lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek jagħtik l-informazzjoni relevanti.* **Tibdilx id-doża inti stess.**
* Segwi l-­Istruzzjonijiet għall-Użu dettaljati mogħtija fil-kapitoli hawn taħt.
* Żomm l-istruzzjonijiet għall-użu ħalli tkun tista’ tirreferi għalihom iżjed ’il quddiem waqt l-użu ta’ Adempas.
* Oqgħod attent li tosserva l-istruzzjonijiet dwar l-għoti.
 |
|  | **Kif tipprepara s-suspensjoni orali** |
|  | **Preparazzjoni – Lesti** | Il-preparazzjoni tas-suspensjoni ssir darba b’kull kaxxa ġdida. Qabel ma tipprepara s-suspensjoni orali: |
|  |  | 1. Qabel ma tibda, se jkollok bżonn l-apparat li ġej:
	* + Ikseb żewġ kontenituri (bħal tazza jew skutella)
* kontenitur wieħed mimli b’ilma tax-xorb,
* Il-kontenitur l-ieħor vojt.
 |
|  |  | 1. Ikseb l-oġġetti addizzjonali li ġejjin:
	* + Kontenitur b’mill-inqas 300 mL ta’ ilma tax-xorb mingħajr gass f’temperatura tal-kamra
* Tixù biex tassorbi l-ilma żejjed.
 |
|  |  | 1. Aħsel idejk sew bis-sapun imbagħad ixxottahom.
 |
|  |  | 1. Iċċekkja d-data ta’ skadenza fuq il-kaxxa.

**Tużax** il-mediċina jekk il-mediċina tkun skadiet. |
|  | **Iż-żieda ta’ 200** **mL ilma mal-flixkun ta’ 250 mL bil-granijiet** |
|  | **A black and white illustration of a hand  AI-generated content may be incorrect.** | Kull darba li tibda kaxxa ġdida, uża biss il-materjal pprovdut fil-kaxxa l-ġdida. |
|  |  | * Tektek il-flixkun bil-mod fuq idejk.
* **Oqgħod attent** peress li l-flixkun huwa magħmul mill-ħġieġ.
 |
|  |  | 1. Ħoll l-għatu tal-flixkun li ma jinfetaħx mit-tfal (agħfas ’l isfel u dawwar lejn ix-xellug).
 |
|  |  | 1. Neħħi s-siringa tal-ilma mill-pakkett.
 |
|  |  | 1. Għaddas il-fetħa tas-siringa tal-ilma fil-kontenitur bl-ilma.
2. Iġbed volum ta’ aktar minn 100 mL.
3. Biex tagħmel dan, iġbed il-bastun tal-planġer lejk, u kun ċert li l-fetħa tas-siringa tal-ilma tibqa’ taħt il-wiċċ tal-ilma l-ħin kollu. Dan jevita l-bżieżaq tal-arja fis-siringa.
4. Oħroġ is-siringa mill-ilma.
 |
|  |  | 1. Dawwar is-siringa tal-ilma b’tali mod li l-fetħa tkun qed tħares ’il fuq.

🡪 Kwalunkwe bużżieqa tal-arja timxi ’l fuq meta żżomm is-siringa bil-fetħa tħares ’il fuq.Tektek b’subgħajk biex tkompli tmexxi kwalunkwe bużżieqa tal-arja ’l fuq. |
|  |  | 1. Imbotta l-bastun tal-planġer sakemm iċ-ċirku ta’ fuq tal-planġer jilħaq il-marka ta’ 100 mL.

🡪 Meta tagħfas il-planġer, jista’ joħroġ l-ilma mit-tarf tas-siringa tal-ilma. Dan l-ilma żejjed jista’ jintmesaħ b’tixù. |
|  | **Affarijiet li għandek****toqgħod attent għalihom:** | Iċ-ċirku ta’ fuq tal-planġer l-iswed **irid ikun preċiżament allinjat** **mal-marka ta’ 100 mL** sabiex tkun tista’ tikseb il-konċentrazzjoni t-tajba tas-suspensjoni. |
|  |  | 1. Kompli żomm is-siringa tal-ilma bil-fetħa tħares ’il fuq u ċċekkja l-ilma fis-siringa b’attenzjoni:
* għall-volum it-tajjeb,
* għall-bżieżaq tal-arja.

Bżieżaq żgħar tal-arja mhumiex kritiċi, iżda l-bżieżaq kbar tal-arja jridu jitneħħew. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Jekk is-siringa tal-ilma ma tiġix mimlija sew jew ikun fiha wisq arja:
	1. Żvojta s-siringa tal-ilma
	2. Irrepeti l-passi c. sa i.
 |
|  |  | 1. Poġġi s-siringa mimlija bl-ilma fuq it-tarf ta’ fuq tal-fetħa tal-flixkun.
 |
|  |  | 1. Żomm il-flixkun b’mod sod.

Agħfas il-bastun tal-planġer ’l isfel bil-mod.**Il-volum sħiħ tal-ilma jrid jiġi ttrasferit fil-flixkun.** |
|  |  | 1. **Irrepeti l-passi tar-rikostituzzjoni (“c” sa “l”) għal darba oħra.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Affarijiet li għandek****toqgħod attent għalihom:****Il-flixkun bil-granijiet għandu jimtela b’total ta’ 200** **mL ilma (2 x 100** **mL).** |
|  | **It-twaħħil tal-adapter u t-taħlit tas-suspensjoni orali** |
|  |  | 1. Neħħi l-adapter tal-flixkun mill-pakkett.
 |
|  |  | 1. Imbotta l-adapter **kompletament** fl-għonq tal-flixkun.
 |
|  |  | 1. Agħlaq il-flixkun sew bit-tapp bil-kamin.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Ħawwad il-flixkun **bil-galbu** għal **mill-inqas 60 sekonda**.

🡪 Dan huwa maħsub biex jipprovdi suspensjoni mħallta sew. |
|  |  | 1. Iċċekkja jekk is-suspensjoni hijiex imħallta sew:
* l-ebda ċapep,
* l-ebda sediment.
 |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | Għal doża korretta: is-suspensjoni **ma jrid ikun** fiha **l-ebda** ċapep jew sediment. Tużax il-mediċina jekk is-suspensjoni ikun fiha ċapep jew sediment. |
|  | A hand holding a bottle  AI-generated content may be incorrect. | 1. Jekk ikun hemm **ċapep jew sediment**

🡪 dawwar il-flixkun ta’ taħt fuqà ħawwad f’direzzjonijiet differenti🡪 jekk meħtieġ, stenna ftit ħin u ħawwad mill-ġdid sakemm ma jkunx għad hemm ċapep jew sedimenti.**Iżżidx aktar ilma mal-flixkun.**Is-suspensjoni iddum tajba 14-il jum f’temperatura ambjentali. |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | 1. Ikteb id-data ta’ skadenza tas-suspensjoni li għadek kif ippreparajt fuq it-tikketta tal-flixkun.

**Data ta’ skadenza = (data tar-** **rikostituzzjoni + 14-il jum)**L-istampa murija hija biss eżempju.  |
|  | **Kif tissettja d-doża preskritta b’kull siringa blu ġdida** |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | **Ladarba d-doża tkun ġiet iffissata fuq is-siringa l-blu, ma tistax tinbidel.*** **Tneħħix it-tikketta li titqaxxar qabel ma l-Istruzzjonijiet għall-Użu jgħidulek biex tagħmel dan.**
* Is-siringa blu fiha buttuna **ħamra** biex taġġusta l-volum. Din il-buttuna għall-ewwel tkun mgħottija b’tikketta li titqaxxar.
* Billi tagħfas il-buttuna l-**ħamra**, jiġi ssettjat il-volum tas-siringa, ħaġa li tista’ ssir darba biss.
* **Tagħfasx** il-buttuna l-**ħamra** qabel ma l-Istruzzjonijiet għall-Użu jgħidulek biex tagħmel dan.
 |
|  | **Kif tagħżel siringa blu adattata** | Siringi blu b’volumi differenti huma inklużi f’din il-kaxxa:* **Siringi blu ta’ 5 mL** għal dożi minn **1 mL sa 5 mL.**
* **Siringi blu ta’ 10 mL** għal dożi ta’ aktar minn **5 mL.**

F’każ li d-doża preskritta hija 11 mL:Uża 2 x 5.5 mL bis-siringa l-blu ta’ 10 mL. |
|  | A syringe with label  Description automatically generatedtikketta | 1. Agħżel siringa blu adattata skont id-doża preskritta mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.
2. Neħħi s-siringa blu mill-pakkett.
 |
|  | **Kif tissettja d-doża meħtieġa fuq siringa blu ġdida** | Is-siringa l-blu fiha skala (mL).* L-iskala tas-siringa l-blu ta’ 5 mL tibda b’1 mL. Il-marki tal-gradwazzjoni huma f’inkrementi ta’ 0.2 mL.
* L-iskala tas-siringa l-blu ta’ 10 mL tibda b’2 mL. Il-marki tal-gradwazzjoni huma f’inkrementi ta’ 0.5 mL.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Irrevedi d-doża pprovduta fil-qasam rispettiv fuq in-naħa ta’ barra tal-kaxxa.
 |
|  |  | 1. **Jekk l-informazzjoni ma tkunx disponibbli:**

Itlob lit-tabib tiegħek biex jipprovdiha. |
|  |  | 1. Żomm is-siringa l-blu bil-fetħa tħares ’il fuq.
 |
|  |  | 1. Iġbed il-bastun tal-planġer **bil-mod** sakemm il-marġni ta’ fuq jilħaq il-marka tal-volum li għandu jingħata.

Meta ċċaqlaq il-bastun tal-planġer, tista’ tisma’ “Klikk” għal kull marka tal-gradwazzjoni li tista’ tiġi aġġustata. |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | It-tarf ta’ fuq tal-planġer **irid ikun allinjat eżatt** mal-marka t-tajba tal-volum li għandu jingħata**.** |
|  |  | **Oqgħod attent, tiġbidx** il-planġer iżjed mill-volum li għandu jingħata.**Oqgħod attent, tagħfasx** fuq it-tikketta meta tiġbed il-planġer. |
|  | A close-up of a hand holding a knife  AI-generated content may be incorrect.   | 1. Neħħi t-tikketta li titqaxxar li hemm fuq is-siringa l-blu **kompletament**.

Issa tista’ tara l-buttuna l-**ħamra** biex tissettja l-volum.1. Erġa’ ċċekkja l-pożizzjoni tal-planġer. Kun ċert li t-tarf ta’ fuq tal-planġer ikun allinjat eżatt mal-marka t-tajba tal-volum li għandu jingħata.
2. **Jekk il-pożizzjoni tal-planġer il-blu ma taqbilx mal-volum meħtieġ:**

Aġġustaha kif meħtieġ. |
|  |  | 1. Jekk il-pożizzjoni tal-planġer il-blu taqbel mal-volum meħtieġ, agħfas il-buttuna l-**ħamra** darba biex tirranġa l-aġġustament.

🡪 Jekk tagħfas il-buttuna l-**ħamra**, din tagħmel ħoss ta’ klikk.🡪 Id-doża meħtieġa issa hija ssettjata. |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | * Jekk tinnota li ntgħażlet id-doża l-ħażina (il-buttuna l-ħamra ntgħafset), uża s-siringa l-blu ż-żejda xierqa.
* Irrepeti l-passi “a” sa “h” b’siringa blu ġdida.
 |
|  |  | 1. Imbotta l-planġer sa fuq nett fis-siringa l-blu.

Is-siringa l-blu issa tista’ tintuża. |
|  | **Kif tagħti s-suspensjoni orali**  |
|  | **Ħawwad is-suspensjoni orali** | Segwi l-passi deskritti hawn taħt għal kull għoti meħtieġ. |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | Ħalli s-suspensjoni tilħaq it-temperatura tal-kamra jekk tkun inħażnet fil-friġġ. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Ħawwad il-flixkun **bil-mod** għal **mill-inqas 10 sekondi** qabel kull doża. Dan huwa maħsub biex jipprovdi suspensjoni mħallta sew.
 |
|  |  | 1. Iċċekkja jekk is-suspensjoni tħalltitx sew, jiġifieri:
* l-ebda ċapep,
* l-ebda sediment.
1. **Jekk hemm ċapep jew sediment:** Irrepeti l-pass preċedenti “a”+“b”.
 |
|  | **Nota** | * It-taħwid jista’ jwassal għall-formazzjoni tar-ragħwa.
* Ħalli l-flixkun joqgħod sakemm tinħall ir-ragħwa.
* L-ikbar fetħa viżibbli fuq l-adapter tintuża biex tqabbad is-siringa blu.
* Il-wiċċ tal-adapter tal-flixkun għandu jkun mingħajr likwidu fuqu.
 |
|  |  | 1. Ħoll l-għatu tal-flixkun imma żomm l-adapter fuq in-naħa ta’ fuq tal-flixkun.
2. **Jekk ikun hemm xi likwidu fuq l-adapter:** Neħħi l-likwidu b’tixù nadifa.
 |
|  |  |  |
|  | **Kif tiġbed id-doża meħtieġa**  |  |
|  |  | 1. Żomm il-flixkun f’pożizzjoni wieqfa. Daħħal it-tarf tas-siringa l-blu **kompletament** fil-fetħa l-kbira tal-adapter.
 |
|  |  | 1. Dawwar il-flixkun rasu ’l isfel.
2. Iġbed il-bastun tal-planġer il-blu’il fuq **bil-mod** sakemm jieqaf (jiġifieri sakemm tintlaħaq id-doża ssettjata).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Iċċekkja b’attenzjoni jekk hemmx arja fis-siringa l-blu.

Bżieżaq tal-arja żgħar mhumiex kritiċi.1. **Jekk hemm bżieżaq kbar tal-arja:**
* Reġġa’ lura s-suspensjoni fil-flixkun billi timbotta l-bastun tal-planġer lura fis-siringa l-blu sa ġewwa nett.
* Irrepeti l-passi “b” sa “e” hawn fuq.
1. Erġa’ poġġi l-flixkun f’pożizzjoni wieqfa.
2. Neħħi s-siringa l-blu **b’attenzjoni** mill-adapter.
3. Żomm is-siringa l-blu wieqfa u ċċekkja jekk:🡪 il-ponta hijiex mimlija,🡪 il-volum it-tajjeb ġiex mimli,🡪 hemmx bżieżaq kbar tal-arja.
 |
|  |  | 1. **Jekk hemm bżieżaq kbar tal-arja jew arja fit-tarf:**
* Erġa’ daħħal it-tarf tas-siringa l-blu kompletament fil-fetħa l-kbira tal-adapter.
* Reġġa’ lura s-suspensjoni fil-flixkun billi timbotta l-bastun tal-planġer lura sa ġewwa nett fis-siringa l-blu.
* Irrepeti l-passi “b” sa “h” sakemm ma jibqgħux jidhru bżieżaq kbar tal-arja.
1. Agħlaq il-flixkun bit-tapp bil-kamin.Agħti s-suspensjoni immedjatament wara li timla s-siringa blu.
 |
|  | **Għoti tad-doża preskritta** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Poġġi s-siringa l-blu f’ħalq il-pazjent.
2. Idderieġi t-tarf tagħha fil-ħadd biex tippermetti li tinbela’ b’mod naturali.
3. Imbotta l-bastun tal-planġer ’l isfel **bil-mod** sakemm il-planġer jieqaf (is-siringa blu tkun kompletament vojta).
4. Kun ċert li l-pazjent jibla’ d-doża kollha.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Ħeġġeġ lill-pazjent biex jixrob likwidu wara. |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | * **Il-pazjent irid jibla’ d-doża sħiħa tal-mediċina.**
 |
|  | **Tindif u ħażna** |
|  | **Is-siringa l-blu trid titnaddaf wara kull applikazzjoni** | Segwi l-passi t’hawn taħt biex tnaddaf l-apparat. B’kollox, huma meħtieġa **tliet** ċikli ta’ tindif biex jiġi żgurat tindif xieraq. |
|  |  |  |
|  | **Tindif** |  |
|  | **Affarijiet li għandek toqgħod attent għalihom:**  | * Tnaddafx is-siringa l-blu fid-dishwasher.
* Qatt tgħalli s-siringa l-blu.
 |
|  |  | 1. Għaddas it-tarf tas-siringa l-blu fil-kontenitur bl-ilma.
2. Iġbed l-ilma sakemm il-bastun tal-planġer jieqaf.
 |
|  |  | c. Battal is-siringa l-blu fil-kontenitur vojt ippreparat. |
|  |  | d. Irrepeti l-passi “a” sa “c” **darbtejn oħra**.e. Wara t-tindif, erġa’ mbotta l-bastun tal-planġer sakemm jieqaf.f. Nixxef il-wiċċ ta’ barra tas-siringa b’tixù nadifa. |
|  | **Ħażna** | 1. Aħżen is-siringa l-blu f’post nadif u xott sal-użu li jmiss. Żomm ’il bogħod mid-dawl tax-xemx.
 |
|  | **Rimi**  | Kull fdal tal-mediċina li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu, is-siringi, u l-adapter għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali. |