

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Adempas 1 mg potahované tablety  
Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Adempas 2 mg potahované tablety  
Adempas 2,5 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg.

Adempas 1 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1 mg.

Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1,5 mg.

Adempas 2 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2 mg.

Adempas 2,5 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2,5 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem:

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Jedna 0,5mg potahovaná tableta obsahuje 37,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 1 mg potahované tablety  
Jedna 1mg potahovaná tableta obsahuje 37,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Jedna 1,5mg potahovaná tableta obsahuje 36,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 2 mg potahované tablety  
Jedna 2mg potahovaná tableta obsahuje 36,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 2,5 mg potahované tablety  
Jedna 2,5mg potahovaná tableta obsahuje 35,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

- *0,5mg tableta*: bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 0,5 a „R“ na druhé straně.
- *1mg tableta*: světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1 a „R“ na druhé straně.

- *1,5mg tableta*: žlutooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1,5 a „R“ na druhé straně.
- *2mg tableta*: světle oranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2 a „R“ na druhé straně.
- *2,5mg tableta*: červenooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená křížem Bayer na jedné straně a 2,5 a „R“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)

Přípravek Adempas je indikován k léčbě dospělých pacientů s WHO funkční třídou II až III s

- inoperabilní CTEPH,
- perzistentní nebo rekurentní CTEPH po chirurgické léčbě pro zlepšení funkční zdatnosti (viz bod 5.1).

#### Plicní arteriální hypertenze (PAH)

Přípravek Adempas, v monoterapii nebo v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin, je indikován k léčbě dospělých pacientů s PAH s WHO funkční třídou II až III ke zlepšení funkční zdatnosti. Účinnost byla prokázána u pacientů s PAH včetně pacientů s idiopatickou nebo vrozenou PAH nebo PAH způsobenou onemocněním pojivové tkáně (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou CTEPH nebo PAH.

#### Dávkování

##### *Titrační dávky*

Doporučená úvodní dávka je 1 mg třikrát denně po dobu 2 týdnů. Tablety se mají užívat třikrát denně přibližně s odstupem 6-8 hodin (viz bod 5.2).

Dávka se má zvyšovat po 0,5 mg třikrát denně každé dva týdny na maximální dávku 2,5 mg třikrát denně, pokud je systolický krevní tlak  $\geq 95$  mmHg a pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. U některých pacientů s PAH může být dosaženo adekvátní odpovědi v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) při dávce 1,5 mg třikrát denně (viz bod 5.1) Pokud klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg, má být dávka udržována za předpokladu, že pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během titrační fáze klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg a pacient má známky nebo příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg třikrát denně.

##### *Udržovací dávka*

Pokud se neobjeví žádné známky a příznaky hypotenze, má být udržována stanovená individuální dávka. Maximální celková denní dávka je 7,5 mg (to je 2,5 mg 3x denně). Pokud dojde k vynechání dávky, má léčba přípravkem pokračovat další plánovanou dávkou. Při intoleranci má být vždy zváženo snížení dávky.

##### *Jídlo*

Tablety se obecně mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. U pacientů, kteří mají sklony k hypotenzii, se preventivně nedoporučuje střídání užívání přípravku Adempas po jídle a na lačno, protože hladina riocigvátu v plasmě je na lačno vyšší oproti stavu po požití jídla (viz bod 5.2).

### *Přerušení léčby*

V případě, že musí být léčba přerušena na dobu 3 dnů nebo delší, léčba má být znovu zahájena dávkou 1 mg třikrát denně po dobu 2 týdnů a pokračujte v režimu titrace dávky, který je popsán výše.

### *Přechod mezi inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riocigvátém*

Užívání sildenafilu musí být přerušeno nejméně 24 hodin před podáním riocigvátu. Užívání tadalafilu musí být přerušeno nejméně 48 hodin před podáním riocigvátu. Užívání riocigvátu musí být přerušeno alespoň 24 hodin před podáním inhibitoru PDE5.

Po jakémkoli přechodu se doporučuje sledovat známky a symptomy hypotenze (viz body 4.3, 4.5 a 5.1).

### Zvláštní populace

Individuální titrace dávky při zahájení léčby umožní úpravu dávky podle potřeb pacienta.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů (ve věku 65 let nebo starších) je vyšší riziko hypotenze, a proto je třeba zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Pacienti se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli hodnoceni, a proto je použití přípravku Adempas u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba věnovat individuální titraci dávky.

### *Porucha funkce ledvin*

Údaje u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Proto se přípravek Adempas u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80-30 ml/min) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin je vyšší riziko hypotenze, a proto je nutná zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost riocigvátu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné klinické údaje. Preklinické údaje prokázaly nežádoucí účinek na růst kostí (viz bod 5.3). Dokud nebude známo více o důsledcích těchto zjištění, je třeba se použití riocigvátu u dětí a u dospívajících v období růstu vyvarovat.

### *Kuřáci*

Současným kuřákům má být doporučeno ukončení kouření z důvodu rizika nižší odpovědi. Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Zvýšení dávky na maximální denní dávku 2,5 mg třikrát denně může být nutné u pacientů, kteří kouří nebo začnou během léčby kouřit (viz bod 4.5 a 5.2).

Snížení dávky může být nutné u pacientů, kteří přestali kouřit.

### Způsob podání

Perorální podání.

### *Rozdrcené tablety*

U pacientů, kteří nejsou schopni polknout celé tablety, mohou být tablety přípravku Adempas rozdrceny a smíchány s vodou nebo měkkým jídlem, jako je jablečné pyré, bezprostředně před použitím a podávány perorálně (viz bod 5.2).

### 4.3 Kontraindikace

- Současné podávání s inhibitory PDE-5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil) (viz body 4.2 a 4.5).
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).
- Současné podávání s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“ (viz bod 4.5).
- Pacienti se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby.
- Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP) (viz bod 5.1).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Studie s riocigvátém byly provedeny především u forem plicní arteriální hypertenze souvisejících s idiopatickou nebo vrozenou PAH a PAH související s onemocněním pojivové tkáně. Použití riocigvátu u jiných forem PAH, které nebyly hodnoceny, se nedoporučuje (viz bod 5.1).

U chronické tromboembolické plicní hypertenze je metodou volby plicní endarterektomie (PEA), protože jde o potenciálně léčebnou metodou. Podle standardní lékařské praxe by odborné posouzení možnosti operace mělo předcházet léčbě riocigvátém.

#### Plicní venookluzivní choroba

Plicní vazodilatační látky mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav u pacientů s plicní venookluzivní nemocí (PVOD). Proto se podávání riocigvátu takovým pacientům nedoporučuje. V případě, že se objeví známky plicního edému, má se zvážit možnost související PVOD a léčba riocigvátém má být ukončena.

#### Krvácení z dýchacího traktu

U pacientů s plicní hypertenzí je zvýšená pravděpodobnost krvácení z dýchacího traktu, zvláště u pacientů, kteří dostávají antikoagulační léčbu. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů užívajících antikoagulační léčbu podle standardní lékařské praxe.

Při léčbě riocigvátém může být riziko závažného a fatálního krvácení z dýchacího traktu zvýšené, zvláště při výskytu rizikových faktorů, jako jsou nedávné epizody závažné hemoptýzy, včetně případů léčených bronchiální arteriální embolizací. Podávání riocigvátu je třeba se vyvarovat u pacientů s anamnézou závažné hemoptýzy nebo u pacientů, kteří podstoupili bronchiální arteriální embolizaci. V případě krvácení z dýchacího traktu má předepisující lékař pravidelně vyhodnocovat poměr přínosu a rizika pokračování v léčbě.

Závažné krvácení se vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientů užívajících riocigvát v porovnání s 0/214 pacienty užívajícími placebo. Závažná hemoptýza, včetně jedné fatální příhody, se vyskytla u 1 % (5/490) pacientů užívajících riocigvát ve srovnání s 0/214 pacienty užívajícími placebo. Závažné krvácivé příhody zahrnovaly také 2 pacientky s vaginálním krvácením, 2 pacienty s krvácením v místě katetru a po 1 pacientovi se subdurálním hematomem, hematomezí a nitrobřišním krvácením.

#### Hypotenze

Riocigvát má vazodilatační účinky, které mohou vést ke snížení krevního tlaku. Předtím, než je riocigvát předepsán, mají lékaři pečlivě zvážit, zda mohou být pacienti s určitým základním onemocněním nežádoucím způsobem ovlivněni vazodilatačními účinky (např. pacienti na antihypertenzivní léčbě nebo s klidovou hypotenzí, hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu levé komory nebo autonomní dysfunkcí).

Riocigvát nesmí být používán u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 95 mmHg (viz bod 4.3). Pacienti ve věku nad 65 let mají zvýšené riziko hypotenze. Proto je třeba věnovat opatrnost při podávání riocigvátu těmto pacientům.

### Porucha funkce ledvin

Údaje u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje, proto se riocigvát u těchto pacientů nedoporučuje. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do pivotních studií. U těchto pacientů bylo zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 5.2). U těchto pacientů je zvýšené riziko hypotenze a během individuální titrace dávky je třeba zvláštní opatrnost.

### Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nejsou k dispozici žádné zkušenosti; riocigvát je u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3). Farmakokinetické údaje ukazují, že vyšší expozice riocigvátu byla pozorována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba v průběhu individuální titrace dávky.

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s riocigvátém u pacientů se zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz (>3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)) nebo se zvýšenou hladinou konjugovaného bilirubinu (>2násobek ULN) před zahájením léčby riocigvátém; riocigvát se u těchto pacientů nedoporučuje.

### Těhotenství/antikoncepce

Adempas je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Proto pacientky, u kterých je riziko otěhotnění, musí používat účinnou antikoncepční metodu. Doporučuje se každý měsíc provést těhotenský test.

### Kuřáci

Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Úprava dávky může být nezbytná u pacientů, kteří začnou nebo přestanou kouřit během léčby riocigvátém (viz body 4.2 a 5.2).

### Současné používání s dalšími léčivými přípravky

- Současné použití riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) a P-glykoproteinu (P-gp)/BCRP (proteinu rezistence karcinomu prsu), jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) se nedoporučuje vzhledem ke zvýšené expozici riocigvátu (viz bod 4.5 a 5.2).
- Současné použití riocigvátu se silnými inhibitory CYP1A1, jako je inhibitor tyrosinkinázy erlotinib a silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, může zvyšovat expozici riocigvátu (viz bod 4.5 a 5.2). Tyto léčivé přípravky se mají používat s opatrností. Krevní tlak má být monitorován a má být zváženo snížení dávky riocigvátu.

### Adempas obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### Adempas obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Farmakodynamické interakce

#### *Nitráty*

V klinické studii zvýšila nejvyšší dávka přípravku Adempas (2,5 mg tablety třikrát denně) hypotenzní účinek sublingválně podávaného nitroglycerinu (0,4 mg) užívaného s odstupem 4 a 8 hodin. Současné podávání přípravku Adempas s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“, je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### *Inhibitory PDE5*

Preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly aditivní účinek na snížení krevního tlaku při kombinaci riocigvátu buď se sildenafilem nebo vardenafilem. Se zvýšením dávek byly v některých případech pozorovány zvýšené aditivní účinky na systémový krevní tlak.

V explorativní studii interakcí u 7 pacientů s PAH se stabilní léčbou sildenafilem (20 mg třikrát denně) měly jednotlivé dávky riocigvátu (0,5 mg a 1 mg sekvenčně) aditivní hemodynamické účinky. Dávky riocigvátu nad 1 mg nebyly v této studii hodnoceny.

Byla provedena 12 týdenní kombinovaná studie u 18 pacientů s PAH na stabilní léčbě sildenafilem (20 mg třikrát denně) a riocigvátem (1,0 mg až 2,5 mg třikrát denně) v porovnání se sildenafilem v monoterapii. V prodlouženém sledování studie (nekontrolovaná část) vedlo současné užívání sildenafilu a riocigvátu k vysoké míře ukončení léčby převážně v důsledku hypotenze. U sledované populace se neprokázal žádný příznivý klinický účinek při podávání této kombinace.

Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

RESPITE byla 24 týdenní nekontrolovaná studie určená ke sledování převodu z PDE5 inhibitorů na riocigvát u 61 dospělých pacientů s PAH na stabilní dávce PDE5 inhibitorů. Všichni pacienti ve studii byli WHO funkční třída III a 82 % dostávalo souběžnou léčbu antagonistou endotelinového receptoru (ERA). Při převodu z PDE5 inhibitorů na riocigvát byl medián bez léčby 1 den pro sildenafil a 3 dny pro tadalafil. Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný ve studii srovnatelný s bezpečnostním profilem pozorovaným v pivotních studiích, přičemž během přechodného období nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Šest pacientů (10 %) mělo alespoň jednu příhodu klinického zhoršení včetně 2 úmrtí nesouvisejících se sledovaným lékem.

Změny oproti výchozím hodnotám ukázaly příznivý účinek u vybraných pacientů, např. zlepšení 6MWD (+ 31m), hladin N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) a funkční třídy dle WHO I / II / III / IV, (2/52/46/0) %, srdečního indexu (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Warfarin/fenprokumon*

Současná léčba riocigvátem a warfarinem neměla vliv na protrombinový čas indukovaný antikoagulační látkou. Také se neočekává, že by současné užívání riocigvátu s dalšími kumarinovými deriváty (např. fenprokumon) mělo vliv na protrombinový čas.

Byl prokázán nedostatek farmakokinetických interakcí mezi riocigvátem a warfarinem, substrátem CYP2C9 *in vivo*.

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Riocigvát neprodlužoval krvácivost způsobenou acetylsalicylovou kyselinou a neměl vliv na agregaci trombocytů u člověka.

### Účinky dalších látek na riocigvát

Riocigvát je metabolizován hlavně oxidačním metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), přímým vylučováním nezměněného léku ve žluči/stolici a renálním vylučováním nezměněného léku glomerulární filtrací.

V podmínkách *in vitro* se prokázalo, že ketokonazol, považovaný za silný inhibitor CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp), je vícecestný inhibitor CYP a P-gp/BCRP pro metabolismus a vylučování riocigvátu (viz bod 5.2). Současné podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně vedlo ke zvýšení

průměrné AUC o 150 % (rozsah až 370 %) a zvýšení průměrné  $C_{max}$  riocigvátu o 46 %. Terminální eliminační poločas se zvýšil ze 7,3 na 9,2 hodiny a celková tělesná clearance se snížila z 6,1 na 2,4 l/h.

Proto není současné použití se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), doporučeno (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, se mají používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Inhibitory UDP-glykosyltransferázy (UGT) 1A1 a 1A9 mohou potencionálně zvyšovat expozici metabolitu riocigvátu M1, který je farmakologicky aktivní (1/10 až 1/3 farmakologické aktivity riocigvátu). Pro současné podávání s těmito látkami dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Z rekombinantních isoformů CYP hodnocených *in vitro* katalyzoval CYP1A1 tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu nejučinněji. Inhibitory tyrosinkinázy byly identifikovány jako silné inhibitory CYP1A1, které spolu s erlotinibem a gefitinibem vykazují nejvyšší inhibiční potenciál *in vitro*. Proto by lékové interakce mohly prostřednictvím inhibice CYP1A1 vést ke zvýšení expozice riocigvátu, zvláště u kuřáků (viz bod 5.2). Silné inhibitory CYP1A1 se mají používat s opatrností (viz bod 4.4).

Riocigvát vykazuje sníženou rozpustnost v neutrálním pH oproti kyselému prostředí. Současná léčba léčivými přípravky, které zvyšují gastrointestinální pH může vést k nižší perorální biologické dostupnosti.

Současné podávání antacida obsahujícího hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý snižovalo průměrnou AUC riocigvátu o 34 % a průměrnou  $C_{max}$  o 56 % (viz bod 4.2). Antacida by měla být užívána nejméně 2 hodiny před užitím riocigvátu nebo 1 hodinu po jeho užití.

Bosentan, který je středně silným induktorem CYP3A4, vedl ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu za ustáleného stavu u pacientů s PAH o 27 % (viz body 4.1 a 5.1). Pro současné podávání s bosentanem dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Současné užívání riocigvátu se silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu. Pro současné podávání se silnými induktory CYP3A4 dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

#### *Kouření*

U kuřáků cigaret je snížena expozice riocigvátu o 50-60 % (viz bod 5.2). Proto je pacientům doporučeno přestat kouřit (viz bod 4.2).

#### Účinky riocigvátu na další látky

Riocigvát a jeho hlavní metabolit jsou silnými inhibitory CYP1A1 *in vitro*. Proto není možné vyloučit klinicky významné lékové interakce se současně užívanými léky, které podstupují významnou biotransformaci zprostředkovanou CYP1A1, jako je erlotinib nebo granisetron.

Riocigvát a jeho hlavní metabolit nejsou při terapeutických plazmatických koncentracích *in vitro* inhibitory nebo induktory hlavních isoformů CYP (včetně CYP 3A4) nebo transportérů (např. P-gp/BCRP).

Během léčby přípravkem Adempas pacientka nesmí otěhotnět (viz bod 4.3). Riocigvát (2,5 mg třikrát denně) neměl klinicky významný účinek na plazmatické hladiny kombinované perorální antikoncepce obsahující levonogestrel a ethinylestradiol při současném podávání zdravým ženám. Na základě této



studie, a protože riocigvát není induktor žádného z příslušných metabolických enzymů, se neočekávají žádné farmakokinetické interakce ani s jinými hormonálními kontraceptivy.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Adempas používat účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

Údaje o podávání riocigvátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a placentární přenos (viz bod 5.3). Přípravek Adempas je proto v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Doporučuje se provádět každý měsíc těhotenský test.

##### Kojení

Údaje o použití riocigvátu u kojících žen nejsou k dispozici. Údaje získané ze studií provedených na zvířatech naznačují, že riocigvát je vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se přípravek Adempas během kojení nemá podávat. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby tímto léčivým přípravkem přerušeno.

##### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání riocigvátu u člověka s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. V reprodukční studii toxicity u potkanů byla pozorována nižší testikulární hmotnost, ale nevyskytly se žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Význam tohoto zjištění u člověka není znám.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Adempas má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Závratě byly hlášeny jako nežádoucí účinek a mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Před řízením nebo použitím strojů si pacienti mají být vědomi, jak reagují na tento léčivý přípravek.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Adempas byla hodnocena ve studiích fáze III u více než 681 pacientů s diagnózou CTEPH a PAH, léčených minimálně jednou dávkou riocigvátu (viz bod 5.1).

Většina nežádoucích účinků je způsobena relaxací buněk hladkého svalstva cév nebo gastrointestinálního traktu.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u  $\geq 10$  % pacientů léčených přípravkem Adempas (až do dávky 2,5 mg třikrát denně) byly bolest hlavy, závratě, dyspepsie, periferní edém, nauzea, průjem a zvracení.

Závažná hemoptýza a plicní krvácení, včetně případů vedoucím k úmrtí, byly pozorovány u pacientů s diagnózou CTEPH nebo PAH léčených přípravkem Adempas (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil přípravku Adempas u pacientů s diagnózou CTEPH a PAH byl podobný, a proto jsou nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných 12- a 16 týdenních klinických studiích uvedeny se sdruženou (poolovanou) frekvencí v tabulce uvedené níže (viz tabulka 1).

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Adempas jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1:** Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Adempas ve studiích fáze III

MedDRA třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Gastroenteritida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy		
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Epistaxe Nazální překrvení	Hemoragie v respiračním traktu*
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie Průjem Nauzea Zvracení	Gastritida Gastroezofageální refluxní choroba Dysfagie Gastrointestinální a abdominální bolest Zácpa Abdominální distenze	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém		

\* fatální hemoragie v respiračním traktu bylo hlášeno v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

Bylo hlášeno náhodné předávkování celkovými denními dávkami 9 až 25 mg riocigvátu mezi 2 až 32 dny. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které byly pozorovány u nižších dávek (viz bod 4.8).

V případě předávkování by měla být dle potřeby učiněna standardní podpurná opatření.

V případě závažné hypotenze může být nutná aktivní kardiiovaskulární podpora.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u riocigvátu neočekává možnost odstranění dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva (antihypertenziva k léčbě plicní arteriální hypertenze)  
ATC kód: C02KX05

#### Mechanismus účinku

Riocigvát je stimulator rozpustné guanylátcyklázy (sGC), což je enzym kardiopulmonálního systému a receptor pro oxid dusnatý (NO). Když se oxid dusnatý váže na sGC, enzym katalyzuje syntézu signální molekuly cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Intracelární cGMP hraje důležitou roli v regulačních procesech, které ovlivňují vaskulární tonus, proliferaci, fibrózu a zánět.

Plicní hypertenze souvisí s endoteliální dysfunkcí, poruchou syntézy oxidu dusnatého a nedostatečnou stimulací NO-sGC-cGMP cesty.

Riocigvát má dvojitý mechanismus účinku. Zvyšuje citlivost guanylátcyklázy (sGC) vůči endogennímu oxidu dusnatému (NO) stabilizací vazby mezi oxidem dusnatým a guanylátcyklázou (NO-sGC).

Riocigvát také přímo stimuluje sGC nezávisle na NO.

Riocigvát obnovuje cestu NO-sGC-cGMP a vede ke zvýšení tvorby cGMP.

#### Farmakodynamické účinky

Riocigvát obnovuje cestu NO-sGC-cGMP, což vede k významnému zlepšení plicní vaskulární hemodynamiky a zlepšení funkční zdatnosti.

Existuje přímý vztah mezi plazmatickou koncentrací riocigvátu a hemodynamickými parametry, jako je systémová a plicní vaskulární rezistence, systolický krevní tlak a srdeční výdej.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Účinnost u pacientů s CTEPH*

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie fáze III (CHEST-1) u 261 dospělých pacientů s inoperabilní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) (72 %) nebo perzistentní či rekurentní CTEPH po plicní endarterektomii (PEA; 28 %). Během prvních 8 týdnů byl riocigvát titrován každé 2 týdny podle hodnot systolického krevního tlaku pacienta a známek nebo příznaků hypotenze na optimální individuální dávku (rozmezí 0,5 mg až 2,5 mg třikrát denně), která pak byla udržována dalších 8 týdnů. Primárním cílovým parametrem studie byl rozdíl v šestiminutovém testu chůzí (6MWD), který byl hodnocen při poslední návštěvě (týden 16) vůči výchozímu stavu, ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

Při poslední návštěvě bylo prodloužení v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) u pacientů léčených riocigvátem 46 m (95 % interval spolehlivosti (IS): 25 m až 67 m;  $p < 0,0001$ ) v porovnání s placebem. Výsledky byly shodné v hlavních hodnocených podskupinách (ITT analýza, viz tabulka 2).

**Tabulka 2:** Účinky riocigvátu v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) ve studii CHEST-1 při poslední návštěvě

<b>Celková populace pacientů</b>	<b>Riocigvát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS, [p-hodnota]	46 25 až 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Populace pacientů funkční třídy III</b>	<b>Riocigvát (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	56 29 až 83	
<b>Populace pacientů funkční třídy II</b>	<b>Riocigvát (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	25 -10 to 61	
<b>Populace inoperabilních pacientů</b>	<b>Riocigvát (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	54 29 až 79	
<b>Populace pacientů s CTEPH po PEA</b>	<b>Riocigvát (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]

Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	27 -10 až 63
--	-----------------

Současně se zvýšením zátěžové kapacity došlo ke zlepšení několika klinicky významných sekundárních cílových parametrů. Tato zjištění byla v souladu se zlepšeními v dalších hemodynamických parametrech.

**Tabulka 3:** Účinky riocigvátu na PVR, NT-proBNP a funkční třídu dle WHO ve studii CHEST-1 při poslední návštěvě

<b>PVR</b>	<b>Riocigvát (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Výchozí stav (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Průměrná změna od výchozího stavu (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdíl vztažený k placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % IS, [p-hodnota]	-246,4 -303,3 až -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocigvát (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Průměrná změna od výchozího stavu (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Rozdíl vztažený k placebo (ng/l) 95 % IS, [p-hodnota]	-444,0 -843,0 až -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Změna funkční třídy dle WHO</b>	<b>Riocigvát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Zlepšená	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabilní	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Zhoršená	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-hodnota	0,0026	

PVR: plicní vaskulární rezistence

Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení účasti ve studii se vyskytly v podobné frekvenci v obou léčebných skupinách (individuální titrace dávky riocigvátu (IDT) 1,0-2,5 mg, 2,9 %; placebo, 2,3 %).

#### Dlouhodobá léčba

Otevřená prodloužená studie (CHEST-2) zahrnovala 237 pacientů, kteří dokončili studii CHEST-1. Ve studii CHEST-2 dostávali všichni pacienti individuálně titrovanou dávku riocigvátu až 2,5 mg třikrát denně.

Průměrná změna v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) od výchozího stavu do týdne 12 (poslední pozorování v týdnu 12) ve studii CHEST-2 (28 týdnů sledování ve studii CHEST-1 + CHEST-2) byla 57 m v předchozí skupině s dávkou riocigvátu 1,0-2,5 mg a 35 m v předchozí skupině užívající placebo. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo ve 2 letech u pacientů ve studii CHEST-2. Průměrná změna od výchozího stavu u celkové populace (n=237) byla 57 m v 6 měsících (n=218), 51 m v 9 měsících (n=219), 52 m ve 12 měsících (n=209) a 48 m ve 24 měsících (n=193).

Pravděpodobnost přežití v 1. roce byla 97 %, ve 2. roce 93 % a ve 3. roce 89 %. Doba přežití pacientů s WHO funkční třídou II při zařazení byla v 1., 2. a 3. roce 97 %, 94 % a 90 %, a u pacientů s WHO funkční třídou III při zařazení 97 %, 93 % a 88 %.

### *Účinnost u pacientů s PAH*

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie fáze III (PATENT-1) u 443 dospělých pacientů s PAH (individuální titrace dávky riocigvátu až na dávku 2,5 mg třikrát denně: n=254, placebo: n=126, titrace dávky riocigvátu „omezená“ na dávku 1,5 mg (explorativní dávkovací rameno, bez provedení statistického testování; n=63)). Pacienti byli buď dosud neléčení (50 %) nebo dříve léčení ERA (43 %) nebo analogem prostacyklinu (inhalační (iloprost), perorální (beraprost) nebo podkožní (treprostnil); 7 %) a měli diagnózu idiopatické nebo familiární PAH (63,4 %), PAH související s onemocněním pojivové tkáně (25,1 %) a s vrozenými srdečními vadami (7,9 %). Během prvních 8 týdnů byl riocigvát titrován každé 2 týdny podle systolického krevního tlaku pacienta a známek nebo příznaků hypotenze na optimální individuální dávku (rozmezí 0,5 mg až 2,5 mg třikrát denně), která pak byla udržována další 4 týdny. Primárním cílovým parametrem studie byla změna v šestiminutovém testu chůze (6MWD) hodnocená při poslední návštěvě (týden 12), vztažená k výchozímu stavu ve srovnání s placebem.

Při poslední návštěvě došlo k prodloužení v šestiminutovém testu chůze (6MWD) u individuální titrace dávky (IDT) riocigvátu 36 m (95 % IS: 20 m až 52 m;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání s placebem. U dosud neléčených pacientů (n=189) došlo k prodloužení o 38 m, a u dříve léčených pacientů (n=191) došlo k prodloužení o 36 m (ITT analýza, viz tabulka 4). Další analýza podskupiny odhalila léčebný účinek s prodloužením o 26 m (95 % IS: 5 m až 46 m) u pacientů předléčených ERA (n=167) a léčebný účinek s prodloužením o 101 m (95 % IS: 27 m až 176 m) u pacientů předléčených analogy prostacyklinu (n=27).

**Tabulka 4:** Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na šestiminutový test chůzí (6MWD) při poslední návštěvě

<b>Celková populace pacientů</b>	<b>Riocigvát IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocigvát CT (n=63)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS, [p-hodnota]	36 20 až 52 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Populace pacientů funkční třídy III</b>	<b>Riocigvát IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocigvát CT (n=39)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	58 35 to 81		
<b>Populace pacientů funkční třídy II</b>	<b>Riocigvát IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocigvát CT (n=19)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	10 -11 to 31		
<b>Populace dosud neléčených pacientů</b>	<b>Riocigvát IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocigvát CT (n=32)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	38 14 až 62		
<b>Předléčená populace pacientů</b>	<b>Riocigvát IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocigvát CT (n=31)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	36 15 m až 56 m		

Zlepšení funkční zdatnosti bylo doprovázeno konzistentním zlepšením více klinicky významných sekundárních cílových parametrů. Tato zjištění byla v souladu se zlepšeními v dalších hemodynamických parametrech (viz tabulka 5).

**Tabulka 5:** Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 NA PVR a NT-proBNP při poslední návštěvě

<b>PVR</b>	<b>Riocigvát IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocigvát CT (n=58)</b>
Výchozí stav (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Průměrná změna od PVR výchozího stavu (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Rozdíl vztahený k placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % IS, [p-hodnota]	-225,7 -281,4 až -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocigvát IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocigvát CT (n=54)</b>
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1 189,7 [1 404,7]
Průměrná změna od výchozího stavu (ng/l) [SD]	-197,9 [1 721,3]	232,4 [1 011,1]	-471,5 [913,0]
Rozdíl vztahený k placebo (ng/l) 95 % IS, [p-hodnota]	-431,8 -781,5 až -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Změna funkční třídy dle WHO</b>	<b>Riocigvát IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocigvát CT (n=63)</b>
Zlepšená	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabilní	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Zhoršená	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-hodnota	0,0033		

Pacienti léčení riocigvátem měli významné prodloužení doby do klinického zhoršení v porovnání s pacienty na placebo (p=0,0046; stratifikovaný log-rank test) (viz tabulka 6).

**Tabulka 6:** Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na příhody klinického zhoršení

<b>Příhody klinického zhoršení</b>	<b>Riocigvát IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocigvát CT (n=63)</b>
Pacienti s jakýmkoli klinickým zhoršením	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Úmrtí	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalizace v důsledku PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Zkrácení šestiminutového testu chůzí (6MWD) v důsledku PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Trvalé zhoršení funkční třídy v důsledku PH	0	1 (0,8 %)	0
Začátek nové léčby PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Pacienti léčení riocigvátem měli významné zlepšení skóre dušnosti na škále Borg CR 10 (průměrná změna skóre od výchozího stavu (SD): riocigvát -0,4 (2), placebo 0,1 (2); p = 0,0022).



Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení účasti pacienta ve studii se vyskytly méně často v obou léčebných skupinách riocigvátu než ve skupině placebo (riocigvát IDT 1,0-2,5 mg, 3,1 %; riocigvát CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

### Dlouhodobá léčba

Otevřená prodloužená studie (PATENT-2) zařadila 396 pacientů, kteří dokončili studii PATENT-1 k cut-off datu. Ve studii PATENT-2 dostávali všichni pacienti individualizovanou dávkou riocigvátu až 2,5 mg třikrát denně. Průměrná změna v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) od výchozího stavu do týdne 12 (poslední pozorování v týdnu 12) ve studii PATENT-2 (24 týdnů sledování pro studie PATENT-1 + PATENT-2) byla 52 m v původní skupině léčené dávkou riocigvátu 1,0-2,5 mg, 45 m v původní skupině užívající placebo a 52 m v původní skupině pacientů užívajících dávku 1,0-1,5 mg riocigvátu. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo ve 2 letech u pacientů ve studii PATENT-2. Průměrná změna od výchozího stavu u celkové populace (n=396) byla 53 m v 6 měsících (n=366), 52 m v 9 měsících (n=354), 50 m ve 12 měsících (n=351) a 46 m ve 24 měsících (n=316).

Pravděpodobnost přežití v 1. roce byla 97 %, ve 2. roce 93 % a ve 3. roce 88 %. Doba přežití pacientů s WHO funkční třídou II při zařazení byla v 1., 2. a 3. 98 %, 96 % a 93 %, a u pacientů s WHO funkční třídou III při zařazení 96 %, 91 % a 84 %.

### *Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP)*

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II (RISE-IIP), která hodnotí účinnost a bezpečnost riocigvátu u pacientů se symptomatickou plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP), byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika mortality a závažných nežádoucích příhod u pacientů, kteří byli léčeni riocigvátem, a z důvodu nedostatečné účinnosti. Více pacientů dostávajících riocigvát zemřelo (11 % vs 4 %) a mělo závažné nežádoucí účinky (37 % vs 23 %) během hlavní fáze studie. V dlouhodobém prodloužení studie zemřelo více pacientů, kteří byli převedeni z placebo skupiny na riocigvát (21 %), než těch, kteří pokračovali ve skupině dostávající riocigvát (3 %).

Riocigvát je proto kontraindikován u pacientů s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (viz bod 4.3).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Adempas u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě plicní hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost riocigvátu je vysoká (94 %). Riocigvát je rychle absorbován, maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) se objeví za 1-1,5 hodiny po užití tablety. Užívání s jídlem mírně snížilo AUC riocigvátu,  $C_{max}$  se snížila o 35 %.

Biologická dostupnost (AUC a  $C_{max}$ ) je srovnatelná u přípravku Adempas podávaného perorálně jako rozdrčená tableta rozmíchaná v jablečném pyré nebo ve vodě v porovnání s celou tabletou (viz bod 4.2).

## Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny u lidí je vysoká, přibližně 95 %, přičemž převážná část se váže na sérový albumin a alfa 1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem je střední a při ustáleném stavu je přibližně 30 l.

## Biotransformace

N-demetylace, katalyzovaná CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavní cesta biotransformace riocigvátu a jejím hlavním cirkulujícími aktivním metabolitem je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riocigvátu), který je dále metabolizován na farmakologicky neaktivní N-glukuronid. CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu v játrech a plicích a je známo, že je indukována polycyklickými aromatickými uhlovodíky, které jsou například přítomny v cigaretovém kouři.

## Eliminace

Riocigvát (mateřská látka a metabolity) je vylučován jak ledvinami (33-45 %), tak ve žluči/stolici (48-59 %). Přibližně 4-19 % podané dávky riocigvátu je vyloučeno v nezměněné formě ledvinami. Přibližně 9-44 % podané dávky riocigvátu bylo nalezeno v nezměněné formě ve stolici. Na základě *in vitro* dat jsou riocigvát a jeho hlavní metabolit substráty transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a BCRP. Riocigvát, se systémovou clearance přibližně 3-6 l/hod, může být klasifikován jako lék s nízkou clearance. Eliminační poločas je přibližně 7 hodin u zdravých subjektů a asi 12 hodin u pacientů.

## Linearita

Farmakokinetika riocigvátu je lineární od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuální variabilita (CV) expozice riocigvátu (AUC) napříč všemi dávkami je přibližně 60 %.

## Zvláštní populace

### *Pohlaví*

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v závislosti na pohlaví.

### *Pediatrická populace*

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící farmakokinetiku riocigvátu u pediatrických pacientů.

### *Starší populace*

Starší pacienti (65 let a starší) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, a to s průměrnými hodnotami AUC přibližně o 40 % vyššími u starších pacientů, což bylo hlavně v důsledku snížené (zjevné) celkové a renální clearance.

### *Rozdíly mezi rasami*

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v závislosti na rase.

### *Různé hmotnostní kategorie*

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v důsledku tělesné hmotnosti.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou (nekuřáci) s lehkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh A) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 35 % v porovnání se zdravými kontrolami, což je v rámci normální intra-individuální variability. U pacientů s cirhózou (nekuřáci) se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh B) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 51 % v

porovnání se zdravými kontrolami. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh C) nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti s hladinou ALT >3násobek ULN a bilirubinu >2násobek ULN nebyli hodnoceni (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Celkové hodnoty expozice riocigvátu, upravené pro průměrnou dávku a tělesnou hmotnost, byly vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání pacienty s normální funkcí ledvin. Odpovídající hodnoty pro hlavní metabolit byly vyšší u osob s poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravou populací. U nekuřáků s mírnou (clearance kreatininu 80-50 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu < 50-30 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin se plazmatické koncentrace riocigvátu (AUC) zvýšily o 53 %, 139 % nebo 54 %, v uvedeném pořadí. Údaje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u riocigvátu neočekává možnost odstranění dialýzou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, kancerogenního potenciálu neodhalily žádné specifické riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studii toxicity při opakovaném podání byly způsobeny hlavně zesílenou farmakodynamickou aktivitou riocigvátu (hemodynamické účinky a relaxační účinky na hladké svalstvo).

U rostoucích mláďat a dospívajících potkanů byly pozorovány účinky na tvorbu kosti. U juvenilních potkanů zahrnovaly změny ztlustění trabekulární kosti a hyperostózu a remodelaci metafyzální a diafyzální kosti, zatímco u dospívajících potkanů bylo pozorováno celkové zvýšení kostní hmoty. Takové účinky nebyly pozorovány u dospělých potkanů.

Ve studii fertility u potkanů došlo ke snížení testikulární hmotnosti při systémové expozici asi 7krát vyšší než u člověka, při které nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců a samic. Byl pozorován středně silný přechod přes placentární bariéru. Studie vývojové toxicity u potkanů a králíků odhalily reprodukční toxicitu riocigvátu. U potkanů byl pozorován zvýšený výskyt srdečních malformací a rovněž snížení gestace v důsledku časného vstřebání při maternální systémové expozici přibližně 7krát vyšší než u člověka (2,5 mg třikrát denně). U králíků od systémové expozice přibližně 3krát vyšší než u člověka (2,5 mg třikrát denně) byl pozorován výskyt potratů a fetální toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Krospondon (typ B)

Hypromelóza 2910/5

Magnesium-stearát

Monohydrát laktózy

Natrium-lauryl-sulfát

Potah:

Hyprolóza

Hypromelóza 2910/3

Propylenglykol (E 1520)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E172) (pouze v 1mg, 1,5mg, 2mg a 2,5mg tableť)

Červený oxid železitý (E172) (pouze v 2mg a 2,5mg tableť)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PP/Al blistr

Velikosti balení: 42, 84, 90 nebo 294 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Adempas 0,5 mg potahované tablety

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg potahované tablety

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg potahované tablety  
EU/1/13/907/007  
EU/1/13/907/008  
EU/1/13/907/009  
EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg potahované tablety  
EU/1/13/907/010  
EU/1/13/907/011  
EU/1/13/907/012  
EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg potahované tablety  
EU/1/13/907/013  
EU/1/13/907/014  
EU/1/13/907/015  
EU/1/13/907/020

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. března 2014  
Datum posledního prodloužení:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Adempas 1 mg potahované tablety  
Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Adempas 2 mg potahované tablety  
Adempas 2,5 mg potahované tablety  
riociguatum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg nebo 2,5 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další podrobnosti najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
294 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Německo

Bayer (logo)

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg nebo 2,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 42, 84, 90, 294 POTAHOVANÝCH TABLET**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Adempas 0,5 mg tablety  
Adempas 1 mg tablety  
Adempas 1,5 mg tablety  
Adempas 2 mg tablety  
Adempas 2,5 mg tablety  
riociguatum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

PO  
ÚT  
ST  
ČT  
PÁ  
SO  
NE



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: Informace pro uživatele

**Adempas 0,5 mg potahované tablety**

**Adempas 1 mg potahované tablety**

**Adempas 1,5 mg potahované tablety**

**Adempas 2 mg potahované tablety**

**Adempas 2,5 mg potahované tablety**

riociguatum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Adempas a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Adempas užívat
3. Jak se přípravek Adempas užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Adempas uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Adempas a k čemu se používá

Přípravek Adempas obsahuje léčivou látku riociguát. Riociguát je lék nazývaný stimulator enzymu guanylátcyklázy (sGC). Působí rozšíření plicních tepen (krevní cévy, které spojují srdce s plícemi), čímž usnadňuje srdci pumpovat krev do plic. Léčba přípravkem Adempas se může používat u dospělých, kteří mají určitý typ plicní hypertenze, onemocnění, u kterého dochází k zúžení těchto cév, takže pro srdce je těžší pumpovat skrz ně krev, což vede ke zvýšenému krevnímu tlaku v těchto cévách. Protože srdce je takto víc namáháno, pacienti s plicní hypertenzí se cítí unavení, mají závratě a dušnost. Rozšířením zúžených tepen zlepšuje Adempas Vaši fyzickou výkonnost.

Přípravek Adempas se užívá u těchto forem plicní hypertenze:

- **chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH).**  
U CTEPH jsou krevní cévy v plicích ucpané nebo zúžené krevními sraženinami. Přípravek Adempas může být užíván u pacientů s CTEPH, které nelze operovat nebo po operaci u pacientů, u kterých zůstal krevní tlak v plicích vyšší nebo se opět zvýšil.
- **Určité typy plicní arteriální hypertenze (PAH).**  
U PAH je stěna krevních cév v plicích zbytnělá a cévy jsou zúžené. Přípravek Adempas může být užíván jen u některých forem PAH, tj. u idiopatické PAH (příčina PAH není známa), vrozené PAH a PAH způsobené onemocněním pojivové tkáně. Váš lékař toto posoudí. Přípravek Adempas se může užívat samotný nebo spolu s dalšími léky používanými k léčbě PAH.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Adempas užívat

### Neužívejte přípravek Adempas:

- jestliže užíváte léky zvané **inhibitory PDE5** (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tyto léky se používají k léčbě vysokého krevního tlaku v plicních tepnách (PAH) nebo k léčbě erektilní dysfunkce.
- jestliže máte **závažné problémy s játry** (závažná porucha funkce jater, Child-Pugh C).
- jestliže jste **alergický(á)** na riocigvát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste **těhotná**.
- jestliže **užíváte nitráty** nebo **látky uvolňující oxid dusnatý** (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, léky často užívané k léčbě vysokého krevního tlaku, bolesti na hrudi nebo onemocnění srdce. Patří sem také rekreační drogy, takzvané „poppers“.
- jestliže máte **nízký krevní tlak** (systolický krevní tlak pod 95 mmHg) před zahájením léčby přípravkem Adempas.
- jestliže máte zvýšený tlak v plicním oběhu v souvislosti se zjizvením plic z neznámé příčiny (idiopatická plicní pneumonie).

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **porad'te se nejprve se svým lékařem** a neužívejte přípravek Adempas.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Adempas se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- jste měl(a) v nedávné době **závažné krvácení z plic** nebo pokud jste podstoupil(a) léčbu s cílem zastavit **vykašlávání krve** (bronchiální arteriální embolizace).
- užíváte **léky na ředění krve** (antikoagulancia), protože to může způsobit krvácení z plic. Váš lékař Vás bude pravidelně sledovat.
- pociťujete **dušnost** během léčby přípravkem Adempas, což může být způsobeno nahromaděním tekutiny v plicích. Informujte svého lékaře, pokud k tomu dojde.
- máte jakékoliv příznaky **nízkého krevního tlaku** (hypotenze) jako jsou závratě, slabost nebo mdloby, nebo pokud užíváte léky ke snížení krevního tlaku nebo léky, které způsobují zvýšení močení, nebo máte problémy se srdcem nebo krevním oběhem. Váš lékař se může rozhodnout sledovat Váš krevní tlak. Pokud jste starší než 65 let, máte zvýšené riziko vzniku nízkého krevního tlaku.
- Vaše **ledviny nepracují správně** (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pokud jste **na dialýze**, protože užívání tohoto přípravku není doporučeno.
- máte **středně závažné problémy s játry** (porucha funkce jater, Child Pugh B).
- začnete nebo přestanete **kouřit** během léčby tímto přípravkem, protože to může ovlivnit množství riocigvátu ve Vaší krvi.

Přípravek Adempas budete dostávat pouze pro zvláštní typy plicní arteriální hypertenze (PAH), viz bod 1. S používáním přípravku Adempas u jiných typů PAH nejsou zkušenosti. Proto se použití přípravku Adempas u jiných typů PAH nedoporučuje. Váš lékař posoudí, zda je pro Vás přípravek Adempas vhodný.

### Děti a dospívající

U dětí a dospívajících (do 18 let věku) je třeba se používání přípravku Adempas vyvarovat, protože účinnost a bezpečnost nebyly u této věkové skupiny stanoveny.

### Další léčivé přípravky a přípravek Adempas

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště o lécích používaných k:

- léčbě vysokého krevního tlaku nebo onemocnění srdce (jako jsou nitráty a amylnitrit) v jakékoli formě, protože byste je neměl(a) užívat současně s přípravkem Adempas.
- léčbě vysokého krevního tlaku v plicních cévách (plicních tepnách), protože byste neměl(a) užívat některé z těchto léků (sildenafil a tadalafil) současně s přípravkem Adempas. Jiné léky k



- léčbě vysokého krevního tlaku v plicních cévách (PAH), jako je bosentan a iloprost, mohou být s přípravkem Adempas užívány, ale měl(a) byste to sdělit svému lékaři.
- léčbě erektilní dysfunkce (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil), protože byste je neměl užívat současně s přípravkem Adempas.
  - léčbě plísňových infekcí (jako je ketokonazol, itrakonazol).
  - léčbě HIV infekce (jako je ritonavir).
  - léčbě epilepsie (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital).
  - deprese (třezalka tečkovaná).
  - prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů (cyklosporin).
  - léčbě bolesti kloubů a svalů (kyselina niiflumová).
  - léčbě rakoviny (jako je erlotinib, gefitinib).
  - léčbě onemocnění žaludku nebo pálení žáhy (antacida, jako je hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý). Tato antacida by měla být užitá nejpozději dvě hodiny před užitím nebo jednu hodinu po užití přípravku Adempas.
  - léčbě pocitu na zvracení (nevolnosti), zvracení (jako je granisetron).

### **Kouření**

Pokud kouříte, je doporučeno ukončit kouření, protože kouření může snižovat účinnost těchto tablet. Informujte prosím svého lékaře, pokud kouříte nebo pokud ukončíte kouření během léčby.

### **Těhotenství a kojení**

#### *Těhotenství*

Neužívejte přípravek Adempas během těhotenství. Pokud existuje možnost, že můžete otěhotnět, používejte spolehlivé metody antikoncepce během užívání těchto tablet. Rovněž se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### *Kojení*

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože může poškodit Vaše dítě. Pokud užíváte tento lék, neměla byste kojit. Váš lékař rozhodne spolu s Vámi, zda byste měla buď přestat kojit nebo ukončit léčbu přípravkem Adempas.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Adempas má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobit nežádoucí účinky, jako jsou závratě. Měl(a) byste vědět o nežádoucích účincích tohoto přípravku před řízením nebo obsluhou strojů (viz bod 4).

### **Adempas obsahuje laktózu**

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento lék užívat.

### **Adempas obsahuje sodík**

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Adempas užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Léčba má být zahájena a sledována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou CTEPH nebo PAH. Během prvních týdnů léčby bude Váš lékař měřit Váš krevní tlak v pravidelných intervalech. Přípravek Adempas je k dispozici v různých silách a pomocí pravidelné kontroly Vašeho krevního tlaku na začátku léčby Váš lékař zajistí, že budete užívat vhodnou dávku.

### Rozdrcené tablety

Pokud máte problémy s polknutím celé tablety, promluvte si se svým lékařem o jiných způsobech užívání přípravku Adempas. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo měkkým jídlem, jako je jablečné pyré, bezprostředně před jejím užitím.

### **Dávka**

Doporučená úvodní dávka je 1 mg tableta užívaná 3krát denně po dobu 2 týdnů.

Tablety se mají užívat 3krát denně přibližně s odstupem 6 až 8 hodin. Mohou se užívat nezávisle na jídle.

Pokud však máte sklony k nízkému krevnímu tlaku (hypotenzi), neměl(a) byste přecházet od užívání přípravku Adempas s jídlem na užívání přípravku Adempas na lačno, protože by to mohlo ovlivnit, jak budete na tento lék reagovat.

Váš lékař bude zvyšovat dávku každé 2 týdny na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně (maximální denní dávka 7,5 mg), pokud se u Vás nevyskytnou žádné nežádoucí účinky nebo velmi nízký krevní tlak. V tomto případě Vám lékař předepíše přípravek Adempas v nejvyšší dávce, která pro Vás bude vhodná. U některých pacientů mohou být dostačující nižší dávky třikrát denně, optimální dávku určí Váš lékař.

### *Zvláštní opatření u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater*

Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud máte poruchu funkce ledvin nebo jater. Může být nutné upravit Vaši dávku. Pokud máte závažnou poruchu funkce jater (Child Pugh C), neužívejte přípravek Adempas.

### *65 let a starší*

Pokud je Vám 65 let nebo více, Váš lékař bude s opatrností přizpůsobovat dávku přípravku Adempas, protože u Vás může existovat vyšší riziko nízkého krevního tlaku.

### *Zvláštní upozornění pro pacienty, kteří kouří*

Měl(a) byste informovat lékaře, pokud začnete nebo přestanete kouřit během léčby tímto přípravkem. Vaše dávka může být upravena.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Adempas, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a) a objeví se u Vás nežádoucí účinky (viz bod 4), kontaktujte prosím svého lékaře. Pokud Váš krevní tlak klesne (což může způsobit závratě), pak je nutné okamžitě kontaktovat lékaře.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Adempas**

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, pokračujte v další dávce podle plánu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Adempas**

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek bez porady se svým lékařem, protože tento lék může zabránit postupu onemocnění. Pokud musí být Vaše léčba zastavena na 3 dny nebo déle, informujte prosím před opětovným zahájením léčby svého lékaře.

### **Jestliže dochází ke změně léčby mezi sildenafilem nebo tadalafilem a přípravkem Adempas**

- pokud přestanete užívat sildenafil, musíte počkat ještě nejméně 24 hodin, než začnete užívat Adempas
- pokud přestanete užívat tadalafil, musíte počkat ještě nejméně 48 hodin, než začnete užívat Adempas
- pokud přestanete užívat Adempas v případě změny za jiné léky zvané PDE5 inhibitory (např. sildenafil nebo tadalafil), musíte počkat ještě nejméně 24 hodin od Vaší poslední dávky přípravku Adempas, než začnete užívat PDE5 inhibitory.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Nejzávažnějšími** nežádoucími účinky jsou:

- **vykašlávání krve** (hemoptýza) (častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu z 10),
- **akutní krvácení z plic** (plicní krvácení) může způsobit vykašlávání krve, byly pozorovány případy, které vedly k úmrtí (méně častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu ze 100). Pokud se objeví, **kontaktujte ihned svého lékaře**, protože může být nutná akutní léčba.

**Celkový seznam možných nežádoucích účinků:**

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- bolest hlavy
- závratě
- porucha trávení (dyspepsie)
- otok končetin (periferní edém)
- průjem
- nevolnost nebo pocit na zvracení (nauzea a zvracení)

**Časté:** mohou postihnout až 1 osobu z 10

- zánět žaludku (gastritis)
- zánět trávicího systému (gastroenteritis)
- snížení počtu červených krvinek (anémie) projevují se jako bledá kůže, slabost nebo dušnost
- pocit nepravidelného, silného nebo rychlého srdečního tepu (palpitace)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- obtížné dýchání nosem (nosní kongesce)
- bolest žaludku, střeva nebo břicha (gastrointestinální bolest, bolest břicha)
- pálení žáhy (gastroesofageální reflux)
- problémy s polykáním (dysfagie)
- zácpa
- nadýmání (břišní distenze)

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### 5. Jak přípravek Adempas uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Adempas obsahuje

- Léčivou **látkou je** riociguatum.  
*Adempas 0,5 mg potahované tablety*  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg.  
  
*Adempas 1 mg potahované tablety*  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1 mg.  
  
*Adempas 1,5 mg potahované tablety*  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1,5 mg.  
  
*Adempas 2 mg potahované tablety*  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2 mg.  
  
*Adempas 2,5 mg potahované tablety*  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2,5 mg.
- Dalšími **složkami** jsou:  
*Jádro tablety:* mikrokryсталická celulóza, krospovidon (typ B), hypromelóza 2910/5, monohydrát laktózy, magnesium-stearát a natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 pro další informace o laktóze).  
*Potah:* hyprolóza, hypromelóza 2910/3, propylenglykol (E 1520) a oxid titaničitý (E 171)  
Adempas 1 mg, 1,5 mg tablety obsahují také žlutý oxid železitý (E 172)  
Adempas 2 mg a 2,5 mg tablety obsahují také žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172)

### Jak přípravek Adempas vypadá a co obsahuje toto balení

Adempas je potahovaná tableta:

*Adempas 0,5 mg potahované tablety*

- *0,5mg tableta:* bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 0,5 a „R“ na druhé straně.

*Adempas 1 mg potahované tablety*

- *1mg tableta:* světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1 a „R“ na druhé straně.

*Adempas 1,5 mg potahované tablety*

- *1,5mg tableta:* žlutooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1,5 a „R“ na druhé straně.

*Adempas 2 mg potahované tablety*

- *2mg tableta:* světle oranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2 a „R“ na druhé straně.

*Adempas 2,5 mg potahované tablety*

- *2,5mg tableta:* červenooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2,5 a „R“ na druhé straně.

Jsou k dispozici v baleních obsahujících:

- 42 tablet: dva průhledné kalendářní blistry po 21 tabletách
- 84 tablet: čtyři průhledné kalendářní blistry po 21 tabletách
- 90 tablet: pět průhledných blisterů po 18 tabletách
- 294 tablet: čtrnáct průhledných kalendářních blisterů po 21 tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Německo

#### **Výrobce**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

#### **België / Belgique / Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel/Tél: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: + 359 2 819 37 37  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg / Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tel/Tél: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 888-5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: + 372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

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

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD FRANCE  
TEL : + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: + 421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: + 46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.