

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg riocigvata.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg riocigvata.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg riocigvata.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg riocigvata.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg riocigvata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 0,5 mg sadrži 37,8 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 1 mg sadrži 37,2 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 1,5 mg sadrži 36,8 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 2 mg sadrži 36,3 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 2,5 mg sadrži 35,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

- *tableta od 0,5 mg*: bijele, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 0.5 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 1 mg*: blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 1,5 mg*: žuto-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1.5 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 2 mg*: blijedonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2 i slovom "R" s druge strane.

- *tableta od 2,5 mg*: crveno-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2.5 i slovom “R” s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH)

Adempas je indiciran za liječenje odraslih bolesnika funkcionalnog razreda II do III prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) s

- inoperabilnim KTEPH-om,
- perzistentnim ili recidivirajućim KTEPH-om nakon kirurškog liječenja, za poboljšanje tolerancije napora (vidjeti dio 5.1).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Adempas, kao monoterapija ili u kombinaciji s antagonistima endotelinskih receptora, indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog razreda II do III prema SZO-u za poboljšanje tolerancije napora.

Djelotvornost je dokazana u populaciji s PAH-om koja etiološki uključuje idiopatski ili nasljedni PAH ili PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju KTEPH-a ili PAH-a.

Doziranje

Titracija doze

Preporučena početna doza je 1 mg tri puta na dan tijekom 2 tjedna. Tablete se moraju uzimati tri puta na dan u razmaku od približno 6 do 8 sati (vidjeti dio 5.2).

Dozu se mora povećavati za 0,5 mg tri puta na dan svaka dva tjedna do najviše 2,5 mg tri puta na dan, ako je sistolički krvni tlak ≥ 95 mmHg i bolesnik nema znakove ili simptome hipotenzije. U nekih bolesnika s PAH-om može se postići zadovoljavajući odgovor na liječenje procijenjen testom 6-minutnog hoda (6MWD) pri dozi od 1,5 mg tri puta na dan (vidjeti dio 5.1). Ako se sistolički krvni tlak snizi na manje od 95 mmHg, dozu se mora održati na istoj razini pod uvjetom da bolesnik ne pokazuje nikakve znakove ili simptome hipotenzije. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom faze postupnog povećavanja doze sistolički krvni tlak snizi na manje od 95 mmHg i bolesnik pokazuje znakove ili simptome hipotenzije, trenutnu dozu se mora sniziti za 0,5 mg tri puta na dan.

Doza održavanja

Uspostavljenu individualnu dozu potrebno je održavati osim ako se jave znakovi i simptomi hipotenzije. Maksimalna ukupna dnevna doza je 7,5 mg, odnosno 2,5 mg 3 puta na dan. Ako se propusti doza, liječenje se mora nastaviti sljedećom dozom prema rasporedu.

Ako se lijek ne podnosi, potrebno je razmotriti sniženje doze, u bilo kojem trenutku.

Hrana

Tablete se općenito mogu uzimati s hranom ili bez nje. Za bolesnike sklone hipotenziji, kao mjera predostrožnosti, ne preporučuju se izmjene između uzimanja lijeka Adempas s hranom pa natašte zbog povišenih vršnih razina u plazmi ricigvata uzetog natašte u usporedbi s onima nakon uzimanja hrane (vidjeti dio 5.2).

Prekid liječenja

U slučaju da liječenje treba prekinuti na 3 dana ili dulje, liječenje je potrebno ponovno započeti dozom od 1 mg tri puta na dan tijekom 2 tjedna pa nastaviti uz titraciju doze kako je opisano gore.

Prelazak između inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) i riocigvata

Najmanje 24 sata prije primjene riocigvata mora se prekinuti s primjenom sildenafil. Najmanje 48 sati prije primjene riocigvata mora se prekinuti s primjenom tadalafil. Najmanje 24 sata prije primjene inhibitora PDE5 mora se prekinuti s primjenom riocigvata.

Preporučuje se praćenje znakova i simptoma hipotenzije nakon bilo kojeg prijelaza (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Individualna titracija doze na početku liječenja omogućuje prilagodbu doze potrebama bolesnika.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i starijih) postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom individualne titracije doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) nisu ispitani i stoga je primjena lijeka Adempas u ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) povećana (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Adempas u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od < 80-30 ml/min) povećana (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost riocigvata u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka. Neklinički podaci pokazuju neželjene učinke na rast kostiju (vidjeti dio 5.3). Dok se ne sazna više o značenju ovih nalaza potrebno je izbjegavati primjenu riocigvata u djece i adolescenata koji rastu.

Pušači

Aktivnim pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti zbog rizika od slabijeg odgovora. U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebno povisiti dozu na najvišu dnevnu od 2,5 mg tri puta na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Sniženje doze može biti potrebno kod bolesnika koji prestanu pušiti.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Zdrobljene tablete

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete lijeka Adempas mogu se zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom kao što je kaša od jabuke neposredno prije peroralne primjene (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Istodobna primjena s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).
- Istodobna primjena s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“ (vidjeti dio 4.5).
- Bolesnici sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg na početku liječenja.
- Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U plućnoj arterijskoj hipertenziji, ispitivanja s riocigvatom provedena su većinom u idiopatskom ili nasljednom PAH-u i PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva. Ne preporučuje se primjena riocigvata u drugim oblicima PAH-a koji nisu ispitani (vidjeti dio 5.1).

U kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji, izbor liječenja je plućna endarterektomija jer je to potencijalno kurativna opcija. Prema standardnoj medicinskoj praksi, prije liječenja riocigvatom mora se učiniti stručna procjena o mogućnosti izvođenja operativnog zahvata.

Plućna venookluzivna bolest

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularno stanje bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću (PVOB). Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u takvih bolesnika. Ako nastanu znakovi plućnog edema, potrebno je razmotriti mogućnost povezanosti s PVOB-om i prekinuti liječenje riocigvatom.

Krvarenje u dišnom sustavu

U bolesnika s plućnom hipertenzijom povećana je vjerojatnost krvarenja u dišnom sustavu, osobito u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju. Preporučuje se pažljiv nadzor bolesnika koji uzimaju antikoagulanse, sukladno uobičajenoj medicinskoj praksi.

Liječenje riocigvatom može dodatno pojačati rizik od ozbiljnog i smrtonosnog krvarenja u dišnom sustavu, osobito ako su prisutni čimbenici rizika, kao što su nedavne epizode ozbiljne hemoptize uključujući one liječene embolizacijom bronhalnih arterija. Riocigvat je potrebno izbjegavati u bolesnika s ozbiljnom hemoptizom u anamnezi ili onih u kojih je prethodno napravljena embolizacija bronhalnih arterija. U slučaju krvarenja u dišnom sustavu, liječnik koji propisuje lijek mora redovito procjenjivati omjer koristi i rizika od nastavka liječenja.

Ozbiljno krvarenje nastupilo je u 2,4% (12/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna hemoptiza nastupila je u 1% (5/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo, uključujući jedan događaj sa smrtnim ishodom. Ozbiljni hemoragijski događaji također su uključivali 2 bolesnice s vaginalnom hemoragijom, 2 bolesnika s krvarenjem na mjestu katetera i po jednog s subduralnim hematomom, hematomezom i intraabdominalnim krvarenjem.

Hipotenzija

Riocigvat ima vazodilatacijska svojstva koja mogu dovesti do sniženja krvnog tlaka. Prije propisivanja riocigvata, liječnici moraju pažljivo razmotriti mogu li vazodilatacijski učinci štetno utjecati na bolesnike s određenim osnovnim bolestima (npr. bolesnike na antihipertenzivnoj terapiji ili s hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom izgonskog dijela lijeve klijetke ili poremećajem funkcije autonomnog živčanog sustava).

Riocigvat se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sistoličkim krvnim tlakom nižim od 95 mmHg (vidjeti dio 4.3). Bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik od hipotenzije. Stoga je potreban oprez kad se riocigvat primjenjuje u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema, pa se stoga riocigvat ne preporučuje u tih bolesnika. Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su uključeni u glavna ispitivanja. U tih je bolesnika povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Postoji veći rizik od hipotenzije u ovih bolesnika pa je titraciji doze u pojedinog bolesnika potrebno pristupiti osobito pažljivo.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C); riocigvat je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički podaci pokazuju da je u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) opažena povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema kliničkog iskustva s riocigvatom u bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza (> 3 x gornje granice normale (GGN)) ili povećanim direktnim bilirubinom (> 2 x GGN) prije početka liječenja; riocigvat se ne preporučuje u ovih bolesnika.

Trudnoća/kontracepcija

Adempas je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Stoga bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Pušači

U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebna prilagodba doze tijekom liječenja riocigvatom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

- Ne preporučuje se istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima višestrukih puteva citokroma P450 (CYP) i P-glikoproteina (P-gp)/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP) poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, itrakonazol) ili inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir) zbog izrazitog povećanja izloženosti riocigvatu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).
- Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima CYP1A1, kao što je inhibitor tirozin-kinaze erlotinib, i jakim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP), kao što je imunosupresiv ciklosporin A, može povećati izloženost riocigvatu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Ovi lijekovi moraju se primjenjivati s oprezom. Krvni tlak mora se nadzirati i razmotriti sniženje doze riocigvata.

Adempas sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Nitrati

U jednom kliničkom ispitivanju najviša doza lijeka Adempas (tablete od 2,5 mg tri puta na dan) pojačala je učinak na sniženje krvnog tlaka sublingualnog nitroglicerina (0,4 mg) uzetog 4 i 8 sati kasnije. Stoga je istodobna primjena lijeka Adempas s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“, kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori PDE-5

Pretklinička ispitivanja na životinjskim modelima pokazala su aditivni učinak riocigvata u kombinaciji sa sildenafilom ili vardenafilom na sniženje sistemskog krvnog tlaka. Kod viših su doza u nekim slučajevima bili opaženi i više nego aditivni učinci na sistemski krvni tlak.

U jednom eksplorativnom ispitivanju interakcija u 7 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg tri puta na dan) pokazalo se da jednostruke doze riocigvata (0,5 mg i 1 mg uzastopno) imaju aditivne hemodinamske učinke. Doze iznad 1 mg riocigvata nisu bile ispitane u ovom ispitivanju.

Provedeno je 12-tjedno kombinirano ispitivanje u 18 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg tri puta na dan) i riocigvatom (1,0 mg do 2,5 mg tri puta na dan) u usporedbi sa samo sildenafilom. U dugoročnom nastavku ovog ispitivanja (nekontroliranom) istodobna primjena sildenafil i riocigvata dovela je do visoke stope prekida liječenja, pretežno zbog hipotenzije. Nije bilo dokaza da ova kombinacija ima povoljan klinički učinak u ispitivanoj populaciji.

Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil) je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

RESPITE je bilo nekontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna, kojim se ispitivao prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, u 61 odraslog bolesnika s PAH-om na stabilnoj terapiji inhibitorima PDE-5. Svi bolesnici bili su WHO funkcionalna klasa III i njih 82% primilo je osnovnu terapiju antagonistom endotelinskog receptora (ERA). Za prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, medijan vremena bez liječenja za sildenafil bio je 1 dan, a za tadalafil 3 dana. Sveukupno, sigurnosni profil opažen u ispitivanju bio je usporediv s onim iz pivotalnih ispitivanja, bez ozbiljnih štetnih događaja zabilježenih tijekom prijelaznog razdoblja.

Šest bolesnika (10%) imalo je najmanje jedan događaj kliničkog pogoršanja, uključujući 2 smrtna slučaja nevezana uz ispitivani lijek. Promjene u odnosu na početne vrijednosti navode na korisno djelovanje u određenih bolesnika, npr. poboljšanje u 6MWD (+31m), vrijednostima N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (od engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (-347 pg/ml), WHO funkcionalne klase I/II/III/IV, % (2/52/46/0) i srčanog indeksa (+0.3 l/min/m²).

Varfarin/fenprokumon

Istodobno liječenje riocigvatom i varfarinom nije promijenilo protrombinsko vrijeme inducirano antikoagulantom. Ne očekuje se ni da će istodobna primjena riocigvata s drugim derivatima kumarina (npr. fenprokumonom) promijeniti protrombinsko vrijeme.

Nedostatak farmakokinetičkih interakcija između riocigvata i supstrata CYP2C9 varfarina dokazan je *in vivo*.

Acetilsalicilatna kiselina

Riocigvat nije pojačao učinak acetilsalicilatne kiseline na vrijeme krvarenja niti utjecao na agregaciju trombocita u ljudi.

Učinci drugih lijekova na riocigvat

Riocigvat se uglavnom uklanja putem oksidativnog metabolizma posredovanog citokromom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), izravnim izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku putem žuči/stolice i izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku preko bubrega putem glomerularne filtracije.

In vitro se pokazalo da ketokonazol, koji se klasificira kao jaki inhibitor CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp), inhibira metabolizam i izlučivanje riocigvata preko višestrukih puteva CYP i P-gp/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP) (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena 400 mg ketokonazola jedanput na dan dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC-a riocigvata za 150% (u rasponu do 370%) i povećanja srednje vrijednosti C_{max} za 46%. Poluvijek se produljio sa 7,3 na 9,2 sati, a ukupni klirens iz tijela smanjio sa 6,1 na 2,4 l/sat.

Stoga se ne preporučuje istodobna primjena jakih inhibitora višestrukih puteva CYP i P-gp/BCRP, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol) ili inhibitori HIV-proteaze (npr. ritonavir) (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji jako inhibiraju P-gp/BCRP, poput imunosupresiva ciklosporina A, moraju se primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Inhibitori UDP-glikoziltransferaza (UGT) 1A1 i 1A9 mogu potencijalno povećati izloženost metabolitu riocigvata M1, koji je farmakološki aktivan (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 riocigvata). Kod istodobne primjene ovih tvari slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Od rekombinantnih izooblika CYP ispitivanih *in vitro*, CYP1A1 najučinkovitije je katalizirao stvaranje glavnog metabolita riocigvata. Ustanovljeno je da je razred inhibitora tirozin kinaze jak inhibitor CYP1A1, među kojima su erlotinib i gefitinib pokazali najveću inhibicijsku potentnost *in vitro*. Stoga bi interakcije između lijekova putem inhibicije CYP1A1 mogle dovesti do povećane izloženosti riocigvatu, osobito u pušača (vidjeti dio 5.2). Jaki inhibitori CYP1A1 moraju se primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Riocigvat pokazuje smanjenu topljivost u neutralnom pH naspram kiselog medija. Istodobno liječenje lijekovima koji povećavaju pH u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava mogu dovesti do smanjene bioraspodivnosti riocigvata nakon peroralne primjene. Istodobna primjena antacida aluminijevog hidroksida / magnezijevog hidroksida smanjila je srednju vrijednost AUC riocigvata za 34%, a srednju vrijednost C_{max} za 56% (vidjeti dio 4.2). Primijenite antacide u razmaku od najmanje 2 sata prije ili 1 sata nakon riocigvata.

Bosentan, zabilježen kao umjereni induktor CYP3A4, doveo je do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s PAH-om za 27% (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1). Kod istodobne primjene s bosentanom slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena riocigvata s jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili gospinom travom) također može dovesti do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi. Kod istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A4 slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Pušenje

U pušača je izloženost riocigvatu smanjena za 50-60% (vidjeti dio 5.2). Stoga se bolesnicima savjetuje da prestanu pušiti (vidjeti dio 4.2).

Učinci riocigvata na druge lijekove

Riocigvat i njegov glavni metabolit jaki su inhibitori CYP1A1 *in vitro* i stoga se ne mogu isključiti klinički važne interakcije između istodobno primijenjenih lijekova koji se u značajnoj mjeri uklanjaju biotransformacijom posredovanom CYP1A1, kao što su erlotinib ili granizetron.

Riocigvat i njegov glavni metabolit nisu inhibitori niti induktori glavnih izooblika CYP-a (uključujući CYP3A4) ili transportere (npr. P-gp/BCRP) *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Bolesnice ne smiju zatrudniti za vrijeme liječenja lijekom Adempas (vidjeti dio 4.3). Riocigvat (2,5 mg tri puta na dan) nije imao klinički značajan učinak na plazmatsku razinu kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol kada se istodobno primijenio zdravim ispitanicama. S obzirom na ovo ispitivanje i na to da riocigvat nije induktor ikojeg značajnog metaboličkog enzima, također se ne očekuju farmakokinetičke interakcije s drugim hormonskim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Adempas.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni riocigvata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost i prijenos preko posteljice (vidjeti dio 5.3). Stoga je Adempas kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primjeni riocigvata u dojilja. Podaci pokazuju da se riocigvat izlučuje u majčino mlijeko kod životinja. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, Adempas se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja riocigvata u ljudi da bi se procijenili učinci na plodnost. U ispitivanju reproduktivne toksičnosti na štakorima opažena je smanjena težina testisa, ali nije bilo učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3). Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Adempas umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zabilježena je omaglica koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju biti svjesni kako reaguju na ovaj lijek prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Adempas procijenjena je u ispitivanjima faze III u 681 bolesnika s KTEPH-om i PAH-om koji su primili najmanje jednu dozu riocigvata (vidjeti dio 5.1).

Većina nuspojava uzrokovana je opuštanjem stanica glatkih mišića u krvnim žilama ili gastrointestinalnom traktu.

Najčešće zabilježene nuspojave, koje nastaju u $\geq 10\%$ bolesnika liječenih lijekom Adempas (u dozi do 2,5 mg tri puta na dan), bile su glavobolja, omaglica, dispepsija, periferni edemi, mučnina, proljev i povraćanje.

U bolesnika s KTEPH-om ili PAH-om liječenih lijekom Adempas opaženi su ozbiljna hemoptiza i krvarenje u pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Čini se da Adempas ima sličan sigurnosni profil u bolesnika s KTEPH-om i PAH-om pa su stoga nuspojave utvrđene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 i 16 tjedana prikazane objedinjenom učestalosti u niže navedenoj tablici (vidjeti tablicu 1).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz Adempas navedene su u sljedećoj tablici prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene uz Adempas u ispitivanjima faze III

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Gastroenteritis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija (uklj. odgovarajuće laboratorijske parametre)	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, Glavobolja		
Srčani poremećaji		Palpitacije	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Hemoptiza, Epistaksa, Kongestija nosa	Plućno krvarenje*
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, Proljev, Mučnina, Povraćanje	Gastritis, Gastroezofagealna refluksna bolest, Disfagija, Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, Konstipacija, Abdominalna distenzija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem		

* u dugotrajnim nekontroliranim nastavcima ispitivanja zabilježeno je plućno krvarenje sa smrtnim ishodom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zabilježeno je nehotično predoziranje ukupnim dnevnim dozama od 9 do 25 mg riocigvata između 2 i 32 dana. Nuspojave su bile slične onima koje se opažaju pri nižim dozama (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi.

U slučaju naglašene hipotenzije, može biti potrebna aktivna kardiovaskularna potpora.

Budući da se riocigvat u visokom postotku veže za proteine plazme, ne očekuje se da se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju)
ATK oznaka: C02KX05

Mehanizam djelovanja

Riocigvat je stimulator topljive gvanilat-ciklaze (sGC), enzima u kardiopulmonalnom sustavu i receptora za dušikov oksid (NO). Kad se NO veže za sGC, taj enzim katalizira sintezu signalne molekule cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Unutarstanični cGMP igra važnu ulogu u procesu regulacije koji utječe na tonus krvnih žila, proliferaciju, fibrozu i upalu.

Plućna hipertenzija povezana je s poremećajem funkcije endotela, oštećenom sintezom NO i nedostatnom stimulacijom puta NO-sGC-cGMP.

Riocigvat ima dvojni način djelovanja. Senzibilizira sGC na endogeni NO tako što stabilizira vezu NO-sGC. Riocigvat također izravno stimulira sGC neovisno o NO.

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP i dovodi do povećanog stvaranja cGMP.

Farmakodinamički učinci

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP, što rezultira značajnim poboljšanjem plućne vaskularne hemodinamike i poboljšanjem tolerancije fizičke aktivnosti.

Postoji izravan odnos između koncentracije riocigvata u plazmi i hemodinamičkih parametara kao što su sistemski i plućni vaskularni otpor, sistolički krvni tlak i srčani minutni volumen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u bolesnika s KTEPH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze III (CHEST-1) bilo je provedeno u 261 odraslih bolesnika s inoperabilnom kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (KTEPH) (72%) ili perzistentnim ili recidivirajućim KTEPH-om nakon plućne endarterektomije (PEA; 28%). Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna na temelju bolesnikovog sistoličkog krvnog tlaka i znakova ili simptoma hipotenzije do optimalne individualne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg tri puta na dan) koja se onda održavala tijekom daljnjih 8 tjedana. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je promjena prevaljenog puta tijekom 6-minutnog hoda (6MWD) kod posljednjeg posjeta (16. tjedan) u odnosu na početnu vrijednost, prilagođena za placebo.

Na posljednjem posjetu, 6MWD u bolesnika liječenih riocigvatom povećao se za 46 m (95% interval pouzdanosti (CI): 25 m do 67 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebom. Rezultati u glavnim podskupinama koje su bile procijenjene bili su sukladni tome (ITT analiza, vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju CHEST-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat (n=173)	Placebo (n=88)
Početna vrijednost (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI, [p-vrijednost]	46 25 do 67 [$< 0,0001$]	
Populacija bolesnika funkcionalnog razreda III	Riocigvat (n=107)	Placebo (n=60)
Početna vrijednost (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	56 29 do 83	
Populacija bolesnika funkcionalnog razreda II	Riocigvat (n=55)	Placebo (n=25)
Početna vrijednost (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	25 -10 do 61	
Populacija inoperabilnih bolesnika	Riocigvat (n=121)	Placebo (n=68)
Početna vrijednost (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
Populacija bolesnika s KTEPH-om nakon-PEA	Riocigvat (n=52)	Placebo (n=20)
Početna vrijednost (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je praćeno višestrukim klinički važnim sekundarnim mjerama ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima u dodatnim hemodinamskim parametrima.

Tablica 3: Učinci riocigvata u ispitivanju CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i funkcionalni razred prema SZO-u na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat (n=151)	Placebo (n=82)
Početna vrijednost (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebom prilagođena razlika (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% CI, [p-vrijednost]	-246,4 -303,3 do -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riocigvat (n=150)	Placebo (n=73)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-444,0 -843,0 do -45,0 [$< 0,0001$]	
Promjena funkcionalnog razreda prema SZO-u	Riocigvat (n=173)	Placebo (n=87)
Poboljšano	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilno	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogoršano	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-vrijednost	0,0026	

PVR=plućna vaskularna rezistencija (od engl. *pulmonary vascular resistance*)

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je slična u obje terapijske skupine (riocigvat individualna titracija doze (IDT) 1,0-2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Dugotrajno liječenje

Otvoreni produžetak ispitivanja (CHEST-2) uključio je 237 bolesnika koji su završili ispitivanje CHEST-1. U ispitivanju CHEST-2, svi su bolesnici primili riocigvat u pojedinačnoj dozi do 2,5 mg tri puta na dan.

Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti 6MWD-a do 12. tjedna (zadnje zapažanje do 12. tjedna) u CHEST-2 (28 tjedana u ispitivanju za CHEST-1 + CHEST-2) bila je 57 m u skupini koja je prethodno primala riocigvat u dozi od 1,0 do 2,5 mg i 43 m u skupini koja je prethodno primala placebo. Poboljšanje 6MWD-a nastavilo se tijekom 2 godine u ispitivanju CHEST-2. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za sveukupnu populaciju (N=237) bila je 57 m nakon 6 mjeseci (n=218), 51 m nakon 9 mjeseci (N=219), 52 m nakon 12 mjeseci (n=209) te 48 m nakon 24 mjeseca (n=193).

Vjerojatnost jednogodišnjeg preživljenja bila je 97%, dvogodišnjeg 93%, a trogodišnjeg 89%. Preživljenje u bolesnika funkcionalnog razreda II prema SZO na početku liječenja, nakon 1, 2 i 3 godine, bilo je 97%, 94% odnosno 90%, a za bolesnike funkcionalnog razreda III prema SZO na početku liječenja bilo je 97%, 93% odnosno 88%.

Djelotvornost u bolesnika s PAH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze III (PATENT-1) bilo je provedeno u 443 odraslih bolesnika s PAH-om (titracija pojedinačne doze riocigvata do 2,5 mg tri puta na dan: n=254, placebo: n=126, riocigvat titriran do "ograničene" doze do 1,5 mg (krak koji je primao eksplorativnu dozu, bez provedenog statističkog testiranja; n=63).

Bolesnici nisu prethodno primali nikakvo liječenje (50%) ili su prethodno bili liječeni ERA-om (43%) ili analogom prostaciklina (inhalacijski (iloprost), peroralno (beraprost) ili supkutano (treprostiril); 7%) i bio im je dijagnosticiran idiopatski ili nasljedni PAH (63,4%), PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (25,1%) i kongenitalna srčana bolest (7,9%).

Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna prema bolesnikovom sistoličkom krvnom tlaku i znakovima ili simptomima hipotenzije do optimalne pojedinačne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg tri puta na dan), koja se onda održavala tijekom sljedeća 4 tjedna. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je placebo prilagođena promjena od početne vrijednosti u 6MWD na posljednjem posjetu (12. tjedan).

Na posljednjem posjetu, povećanje 6MWD uz individualnu titraciju doze riocigvata (IDT) bilo je 36 m (95% CI: 20 m do 52 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebo. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ($n=189$) poboljšanje je iznosilo 38 m, a kod prethodno liječenih bolesnika ($n=191$) iznosilo je 36 m (ITT analiza, vidjeti tablicu 4). Daljnja eksplorativna analiza podskupina otkrila je učinak liječenja od 26 m, (95% CI: 5 m do 46 m) u bolesnika prethodno liječenih ERA-ovima ($n=167$) i učinak liječenja od 101 m (95% CI: 27 m do 176 m) u bolesnika prethodno liječenih analogima prostaciklina ($n=27$).

Tablica 4: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju PATENT-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Početna vrijednost (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebu prilagođena razlika (m) 95% CI, [p-vrijednost]	36 20 do 52 [$< 0,0001$]		
Bolesnici funkcionalnog razreda III	Riocigvat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	58 35 do 81		
Bolesnici funkcionalnog razreda II	Riocigvat IDT (n=108)	Placebo (n=25)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacija bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni	Riocigvat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocigvat CT (n=32)
Početna vrijednost (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacija prethodno liječenih bolesnika	Riocigvat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvat CT (n=31)
Početna vrijednost (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebom prilagođena razlika(m) 95% CI	36 15 do 56		

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je popraćeno dosljednim poboljšanjem većeg broja klinički važnih sekundarnih mjera ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima dodatnih hemodinamičkih parametara (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na PVR i NT-proBNP na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvat CT (n=58)
Početna vrijednost (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti PVR (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebom prilagođena razlika (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% CI, [p-vrijednost]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvat CT (n=54)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$< 0,0001$]		
Promjena u funkcionalnom razredu prema SZO-u	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvat CT (n=63)
Poboljšano	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilno	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogoršano	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-vrijednost	0,0033		

U bolesnika liječenih riocigvatom kliničko pogoršanje nastupilo je značajno kasnije naspram bolesnika koji su primali placebo (p=0,0046; stratificirani log-rang test) (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na događaje koji pokazuju kliničko pogoršanje

Događaji koji pokazuju kliničko pogoršanje	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Bolesnici s bilo kakvim kliničkim pogoršanjem	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
smrt	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
hospitalizacije zbog PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
smanjenje 6MWD zbog PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
uporno pogoršavanje funkcionalnog razreda zbog PH	0	1 (0,8%)	0
početak novog liječenja PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Bolesnici liječeni riocigvatom pokazali su značajno poboljšanje dispneje prema rezultatu na Borg CR 10 (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SD): riocigvat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); p=0,0022).

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je manja u obje terapijske skupine koje su primale riocigvat nego u placebo skupini (riocigvat IDT 1,0-2,5 mg, 3,1%; riocigvat CT 1,6%; placebo, 7,1%).

Dugotrajno liječenje

Otvoreni produžetak ispitivanja (PATENT-2) uključio je 396 bolesnika koji su dovršili ispitivanje PATENT-1 do datuma završetka ispitivanja. U ispitivanju PATENT-2, svi su bolesnici primali individualiziranu dozu riocigvata do 2,5 mg tri puta na dan. Srednja vrijednost promjene od početne

vrijednosti 6MWD-a do 12. tjedna (zadnje opažanje do 12. tjedna) u PATENT-2 (24 tjedna u ispitivanju za PATENT-1 + PATENT-2) iznosila je 52 m u skupini koja je prethodno primala 1,0-2,5 mg riocigvata, 45 m u skupini koja je prethodno primala placebo i 52 m u skupini koja je prethodno primala 1,0-1,5 mg riocigvata. Poboljšanje 6MWD-a nastavilo se tijekom 2 godine u ispitivanju PATENT-2. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti za sveukupnu populaciju (N=396) bila je 53 m nakon 6 mjeseci (n=366), 52 m nakon 9 mjeseci (N=354), 50 m nakon 12 mjeseci (n=351) te 46 m nakon 24 mjeseca (n=316).

Vjerojatnost jednogodišnjeg preživljenja bila je 97%, dvogodišnjeg 93%, a trogodišnjeg 88%. Preživljenje u bolesnika funkcionalnog razreda II prema SZO na početku liječenja, nakon 1, 2 i 3 godine, bilo je 98%, 96% odnosno 93%, a za bolesnike funkcionalnog razreda III prema SZO na početku liječenja bilo je 96%, 91% odnosno 84%.

Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze II (RISE-IIP) u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost riocigvata u bolesnika sa simptomatskom plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) prekinuto je ranije zbog povećanog rizika od smrtnosti i ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika liječenih riocigvatom i izostanka djelotvornosti. Tijekom osnovne faze više bolesnika koji su dobivali riocigvat je umrlo (11% nasuprot 4%) i imalo ozbiljne nuspojave (37% nasuprot 23%). U dugoročnom produžetku ispitivanja, umrlo je više bolesnika koji su prešli iz skupine s placebo na riocigvat (21%) nego onih koji su nastavili primati riocigvat (3%).

Stoga je riocigvat kontraindiciran u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Adempas u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju plućne hipertenzije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Riocigvat ima visoku apsolutnu bioraspoloživost (94%). Riocigvat se brzo apsorbira i postiže najveću koncentraciju (C_{max}) 1-1,5 sati nakon uzimanja tablete. Uzimanje riocigvata s hranom blago smanjuje njegov AUC, a C_{max} je bio smanjen za 35%.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) za Adempas primijenjen peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s kašom od jabuka ili vodom usporediva je s bioraspoloživosti pri primjeni cijele tablete (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Vežanje za proteine plazme u ljudi je visoko i iznosi približno 95%, s time da su serumski albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein glavne komponente za koje se veže. Volumen distribucije je umjeren i u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 30 l.

Biotransformacija

N-demetilacija, koju kataliziraju CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, glavni je put biotransformacije riocigvata kojim nastaje njegov glavni aktivni metabolit u cirkulaciji, M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 od riocigvata), koji se dalje metabolizira do farmakološki neaktivnog N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira stvaranje glavnog metabolita riocigvata u jetri i plućima, a poznato je da ga induciraju policiklički aromatski ugljikovodici, koji su prisutni, na primjer, u duhanskom dimu.

Eliminacija

Ukupni riocigvat (ishodišni spoj i metaboliti) izlučuje se putem bubrega (33-45%) i žuči/stolicom (48-59%). Približno 4-19% primijenjene doze bilo je izlučeno kao nepromijenjeni riocigvat putem bubrega. Približno 9-44% primijenjene doze pronađeno je kao nepromijenjeni riocigvat u stolici. Na temelju *in vitro* podataka, riocigvat i njegov glavni metabolit supstrati su transportnih proteina P-gp (P-glikoproteina) i BCRP (proteina rezistencije karcinoma dojke). Uz sistemski klirens od približno 3-6 l/sat, riocigvat se može klasificirati kao lijek niskog klirensa. Poluvrijeme eliminacije je približno 7 sati u zdravih ispitanika, a oko 12 sati u bolesnika.

Linearnost

Farmakokinetika riocigvata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna varijabilnost (CV) izloženosti riocigvatu (AUC) kod svih doza je približno 60%.

Posebne populacije

Spol

Farmakokinetički podaci ne pokazuju važne razlike između spolova u izloženosti riocigvatu.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike riocigvata u pedijatrijskoj populaciji.

Starija populacija

Stariji bolesnici (u dobi od 65 godina ili stariji) imali su veće koncentracije u plazmi nego mlađi bolesnici, s time da su srednje vrijednosti AUC bile približno 40% veća u starijih, uglavnom zbog smanjenog (privednog) ukupnog i bubrežnog klirensa.

Međuetničke razlike

Farmakokinetički podaci nisu pokazali važne međuetničke razlike.

Različite kategorije tjelesne težine

Farmakokinetički podaci nisu pokazali važne razlike zbog tjelesne težine u izloženosti riocigvatu.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom (nepušača) i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh A) srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 35% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, što je unutar normalne intraindividualne varijabilnosti. U bolesnika s cirozom (nepušača) i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh B), srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 51% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh C).

Bolesnici s ALT > 3 x GGN i bilirubinom > 2 x GGN nisu bili ispitani (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito su srednje vrijednosti izloženosti riocigvatu normalizirane prema dozi i tjelesnoj težini bile veće u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Odgovarajuće vrijednosti glavnog metabolita bile su veće u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega nego u zdravih ispitanika. U nepušača s blagim (klirens kreatinina 80-50 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina < 50-30 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije riocigvata u plazmi (AUC) bile su povećane za 53%, 139% odnosno 54%. Podaci za bolesnike s klirensom kreatinina < 30 ml/min su ograničeni, dok podataka za bolesnike na dijalizi nema.

Zbog visokog postotka vezanja riocigvata za proteine plazme, ne očekuje se da ga se može ukloniti dijalizom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uglavnom posljedica pretjeranog farmakodinamičkog djelovanja riocigvata (hemodinamički učinci i relaksirajući učinci na glatke mišiće).

U mladunčadi i adolescentnih štakora koji još rastu opaženi su učinci na stvaranje kosti. U mladunčadi štakora, promjene su se sastojale od zadebljanja trabekularne kosti i hiperostoze te remodeliranja metafiza i dijafiza kostiju, dok je u adolescentnih štakora opaženo općenito povećanje koštane mase. Takvi učinci nisu opaženi u odraslih štakora.

U ispitivanjima plodnosti na štakorima, smanjena težina testisa nastala je kod sistemske izloženosti koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti u ljudi, dok učinci na plodnost u mužjaka i ženki nisu bili opaženi. Opažen je umjereni prolazak riocigvata kroz placentalnu barijeru. Ispitivanja razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost riocigvata. U štakora je bila opažena povećana stopa srčanih malformacija, kao i smanjena stopa gestacije zbog rane resorpcije kod sistemske izloženosti majke koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti u ljudi (2,5 mg tri puta na dan). U kunića su opaženi pobačaji i fetalna toksičnost, počevši od razine sistemske izloženosti koja je bila približno 3 puta veća od one u ljudi (2,5 mg tri puta na dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krosprovidon (tip B)
hipromeloza 5 cP
magnezijev stearat
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza 3 cP
propilenglikol (E 1520)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172)

(samo u tabletama od 1 mg, 1,5 mg, 2 mg i 2,5 mg)

željezov oksid, crveni (E 172) (samo u tabletama od 2 mg i 2,5 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od PP/aluminijske folije.

Veličine pakiranja: 42, 84, 90 ili 294 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 1 mg filmom obložene tablete
Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 2 mg filmom obložene tablete
Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete
riocigvat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ili 2,5 mg riocigvata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
294 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Bayer (logo)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Adempas 0,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ili 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER - PAKIRANJA S 42, 84, 90, 294 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (Logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UT
SRI
ČET
PET
SUB
NED



B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

riocigvat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Adempas i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Adempas
3. Kako uzimati Adempas
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adempas
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adempas i za što se koristi

Adempas sadrži djelatnu tvar riocigvat. Riocigvat je vrsta lijeka koji se zove stimulator gvanilat-ciklaze (sGC). Djeluje tako da širi plućne arterije (krvne žile koje povezuju srce s plućima) čime olakšava srcu potiskivanje krvi kroz pluća. Adempas se može koristiti za liječenje odraslih bolesnika s određenim oblicima plućne hipertenzije, stanja u kojem su plućne krvne žile postale sužene, što otežava srcu pumpanje krvi kroz njih i vodi do povišenog krvnog tlaka u žilama. Budući da srce mora raditi jače nego uobičajeno, ljudi s povišenim tlakom u plućima osjećaju umor, omaglicu i nedostatak zraka. Širenjem suženih arterija, Adempas dovodi do poboljšanja Vaše sposobnosti obavljanja fizičkih aktivnosti.

Adempas se koristi u bilo kojem od dva tipa plućne hipertenzije:

- **kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH).**
Kod KTEPH-a, krvne žile pluća začepjene su ili sužene krvnim ugrušcima. Adempas se može primjenjivati kod bolesnika s KTEPH-om koje se ne može operirati ili nakon operacije kod bolesnika u kojih je krvni tlak u plućima ostao povišen ili se ponovno povisio.
- **određeni oblici plućne arterijske hipertenzije (PAH).**
Kod PAH-a, stijenke krvnih žila pluća su zadebljane te žile postaju sužene. Adempas se propisuje samo za određene oblike PAH-a, odnosno za idiopatski PAH (uzrok PAH-a je nepoznat), nasljedni PAH i PAH uzrokovan bolešću vezivnog tkiva. Vaš će liječnik ovo provjeriti.
Adempas se može uzimati sam ili zajedno s određenim drugim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje PAH-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Adempas

Nemojte uzimati Adempas:

- ako uzimate određene lijekove koji se zovu **PDE-5 inhibitori** (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama (PAH) ili erektilne disfunkcije.
- ako imate **teške tegobe s jetrom** (teško oštećenje funkcije jetre, Child-Pugh C).
- ako ste **alergični** na riocigvat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste **trudni**.
- ako uzimate **nitrate** ili **donore dušičnog oksida** (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, lijekove koji se često koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka, boli u prsima ili bolesti srca. To također uključuje i rekreacijske droge, tzv. „poppers“.
- ako imate **nizak krvni tlak** (sistolički krvni tlak niži od 95 mmHg) prije početka prvog liječenja ovim lijekom.
- ako imate povišen tlak u plućnoj cirkulaciji koji je povezan sa stvaranjem ožiljaka na plućima nepoznatog uzroka (idiopatska pneumonija).

Ako se nešto od ovoga odnosi na Vas, **prvo se obratite liječniku** i nemojte uzimati Adempas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Adempas ako:

- ste nedavno imali ozbiljno **krvarenje iz pluća** ili ste bili podvrgnuti liječenju da se zaustavi **iskašljavanje krvi** (embolizacija bronhijalnih arterija).
- uzimate **lijekove za razrjeđivanje krvi** (antikoagulanse) jer to može uzrokovati krvarenje iz pluća. Vaš će Vas liječnik redovito pratiti.
- osjetite **nedostatak zraka** tijekom liječenja lijekom Adempas, to može biti prouzročeno nakupljenom tekućinom u plućima. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- imate simptome **niskog krvnog tlaka** (hipotenzija) kao što su omaglica, ošamućenost ili nesvjestica ili ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka ili lijekove koji uzrokuju pojačano mokrenje ili ako imate problema sa srcem ili cirkulacijom. Liječnik Vam može odlučiti kontrolirati krvni tlak. Ako ste stariji od 65 godina, imate povišen rizik od pojave niskog tlaka.
- Vaši **bubregi ne rade ispravno** (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili ste **na dijalizi**, jer tada se ne preporučuje primjena ovog lijeka.
- imate **umjerene tegobe s jetrom** (oštećenje funkcije jetre, Child-Pugh B)
- počnete ili prestanete **pušiti** za vrijeme liječenja ovim lijekom, jer to može utjecati na razinu riocigvata u Vašoj krvi.

Primit ćete Adempas samo za posebne vrste plućne arterijske hipertenzije (PAH), pogledajte dio 1. Nema iskustva s primjenom lijeka Adempas kod drugih tipova PAH-a. Primjena lijeka Adempas kod drugih tipova PAH-a se stoga ne preporučuje. Vaš liječnik će provjeriti da li je Adempas prikladan za Vas.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Adempas u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) se mora izbjegavati jer djelotvornost i sigurnost primjene nisu utvrđene za ovu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Adempas

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito lijekove koji se primjenjuju kod:

- visokog krvnog tlaka ili srčane bolesti (kao što su nitrati i amilnitrit) u bilo kojem obliku, jer ih ne smijete uzimati zajedno s lijekom Adempas.
- visokog krvnog tlaka u krvnim žilama pluća (plućnim arterijama), jer ne smijete uzimati određene lijekove (sildenafil i tadalafil) zajedno s lijekom Adempas. Drugi lijekovi za povišen krvni tlak u krvnim žilama pluća (PAH), kao što su bosentan i iloprost, mogu se uzimati s lijekom Adempas, ali to morate reći Vašem liječniku.

- erektilne disfunkcije (kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil), jer ih ne smijete uzimati zajedno s lijekom Adempas.
- gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol, itrakonazol).
- HIV-infekcije (kao što je ritonavir).
- epilepsije (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton).
- depresije (gospina trava)
- sprječavanje odbacivanja presađenih organa (ciklosporin).
- boli u zglobovima i mišićima (niflumična kiselina)
- raka (kao što su erlotinib, gefitinib).
- želučane bolesti ili žgaravice (antacidi kao što su aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid). Ove lijekove protiv kiseline treba uzeti najmanje dva sata prije ili jedan sat nakon uzimanja lijeka Adempas.
- mučnine, povraćanja (kao što je granizetron).

Pušenje

Ako pušite, preporučuje se da prestanete, jer pušenje može smanjiti učinkovitost ovih tableta. Molimo obavijestite svog liječnika ako pušite ili ako prestanete pušiti tijekom liječenja.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nemojte uzimati Adempas tijekom trudnoće. Ako postoji šansa da biste mogli zatrudnjeti, koristite pouzdane oblike kontracepcije dok uzimate ove tablete. Također Vam se savjetuje da svaki mjesec radite testove na trudnoću. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek, zato što može naškoditi djetetu. Ne smijete dojiti dok uzimate ovaj lijek. Vaš će liječnik odlučiti zajedno s Vama hoćete li prestati dojiti ili prekinuti liječenje lijekom Adempas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Adempas umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može prouzročiti nuspojave kao što je omaglica. Trebate se upoznati s nuspojavama ovog lijeka prije upravljanja vozilima i rada sa strojevima (pogledajte dio 4).

Adempas sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Adempas

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje smije započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju KTEPH-a ili PAH-a. Tijekom prvih tjedana liječenja, liječnik će Vam morati mjeriti krvni tlak u redovnim vremenskim razmacima. Adempas je dostupan u različitim jačinama i redovitim provjeravanjem Vašeg krvnog tlaka u početku liječenja, Vaš će liječnik osigurati da uzimate odgovarajuću dozu.

Zdrobljene tablete:

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte sa svojim liječnikom o drugim načinima uzimanja lijeka Adempas. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom, kao što je kaša od jabuke, neposredno prije uzimanja.

Doza

Preporučena početna doza je 1 tableta od 1 mg koja se uzima 3 puta na dan tijekom 2 tjedna. Tablete treba uzimati 3 puta na dan, u razmaku od približno 6 do 8 sati. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ipak, ako ste skloni sniženom krvnom tlaku (hipotenziji), ne smijete prijeći s uzimanja lijeka Adempas s hranom na uzimanje lijeka Adempas bez hrane, jer to može utjecati na Vašu reakciju na lijek.

Liječnik će Vam povećavati dozu svaka 2 tjedna do najviše 2,5 mg 3 puta na dan (najviša dnevna doza od 7,5 mg) osim ako osjetite neke nuspojave ili Vam krvni tlak bude jako nizak. U tom slučaju, liječnik će Vam propisati Adempas u najvišoj dozi koju dobro podnosite. Nekim bolesnicima mogu biti dovoljne niže doze tri puta na dan, a optimalnu dozu odabrat će Vaš liječnik.

Posebne okolnosti koje treba uzeti u obzir kod bolesnika s bubrežnim i jetrenim tegobama

Morate obavijestiti svog liječnika ako imate tegobe s bubrežima ili jetrom. Možda će Vam trebati prilagoditi dozu. Ako imate teške tegobe s jetrom (Child Pugh C), nemojte uzimati Adempas.

U dobi od 65 godina ili stariji

Ako ste u dobi od 65 godina ili stariji, Vaš će liječnik obratiti dodatnu pažnju na prilagodbu Vaše doze lijeka Adempas, jer biste mogli biti pod povećanim rizikom od sniženog krvnog tlaka.

Posebne napomene za bolesnike koji puše

Morate reći svom liječniku ako počnete ili prestanete pušiti za vrijeme liječenja ovim lijekom. Možda će Vam prilagoditi dozu.

Ako uzmete više lijeka Adempas nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali i osjećate neke nuspojave (pogledajte dio 4), molimo obratite se Vašem liječniku. Ako Vam se snizi krvni tlak (zbog čega možete osjećati omaglicu), onda Vam možda treba hitna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Adempas

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite dozu, nastavite s uzimanjem sljedeće doze prema planiranom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Adempas

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom, zato što ovaj lijek sprječava napredovanje bolesti. Ako morate prekinuti liječenje na 3 dana ili dulje, molimo obavijestite svog liječnika prije nego što ponovno počnete s liječenjem.

Ako prelazite između sildenafilila ili tadalafila i lijeka Adempas

- Ako prestajete sa sildenafilom, morate pričekati najmanje 24 sata prije nego uzmete Adempas.
- Ako prestajete s tadalafilom, morate pričekati najmanje 48 sati prije nego uzmete Adempas.
- Ako prestajete s lijekom Adempas kako bi se prebacili na drugi lijek koji se naziva inhibitor PDE-5 (npr. sildenafil ili tadalafil), morate pričekati najmanje 24 sata od zadnje doze lijeka Adempas prije nego uzmete inhibitor PDE-5.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su:

- **iskašljavanje krvi** (hemoptiza) (česta nuspojava, može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- **akutno krvarenje iz pluća** (plućna hemoragija) može rezultirati iskašljavanjem krvi, zabilježeni su slučajevi sa smrtnim ishodom (manje česta nuspojava, može se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ako se to dogodi, **odmah se obratite liječniku** jer Vam možda treba hitno liječenje.

Pregledni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja
- omaglica
- probavne tegobe (dispepsija)
- oticanje udova (periferni edem)
- proljev
- mučnina ili povraćanje.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala želuca (gastritis)
- upala u području probavnog sustava (gastroenteritis)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) koje se očituje blijedom kožom, slabošću ili nedostatkom zraka
- svjesni osjećaj nepravilnih, jakih ili brzih otkucaja srca (palpitacija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- otežano disanje kroz nos (začepljen nos)
- bol u želucu, crijevima ili trbuhu (gastrointestinalna ili abdominalna bol)
- žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest)
- otežano gutanje (disfagija)
- zatvor
- nadutost.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Adempas**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adempas sadrži

- **Djelatna tvar** je riocigvat.
 - Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg riocigvata.
 - Adempas 1 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg riocigvata.
 - Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg riocigvata.
 - Adempas 2 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg riocigvata.
 - Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete*
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg riocigvata.
- **Drugi sastojci** su:
 - Jezgra tablete:* mikrokristalična celuloza, krosповidon (tip B), hipromeloza 5cP, laktoza hidrat, magnezijev stearat i natrijev laurilsulfat (vidjeti kraj dijela 2 za dodatne informacije o laktozi).
 - Film ovojnica:* hidroksipropilceluloza, hipromeloza 3cP, propilenglikol (E 1520) i titanijev dioksid (E 171)
 - Adempas tablete od 1 mg, 1,5 mg također sadrže: željezov oksid, žuti (E 172)
 - Adempas tablete od 2 mg i 2,5 mg također sadrže: željezov oksid, žuti (E 172) i željezov oksid, crveni (E 172).

Kako Adempas izgleda i sadržaj pakiranja

Adempas je filmom obložena tableta:

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

- *0,5 mg tableta:* bijele, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 0.5 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

- *1 mg tableta:* blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

- *1,5 mg tableta:* žuto-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1.5 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

- *2 mg tableta:* blijedonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

- *2,5 mg tableta:* crveno-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2.5 i slovom "R" s druge strane.

Dostupne su u pakiranjima od:

- 42 tablete: dva prozorna kalendarska blistera, svaki s 21 tabletom.
- 84 tablete: četiri prozorna kalendarska blistera, svaki s 21 tabletom.
- 90 tableta: pet prozirnih blistera, svaki s 18 tableta.
- 294 tablete: četrnaest prozirnih kalendarskih blistera, svaki s 21 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Polska

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

France

MSD France
Tél : + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.