

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety
Adempas 1 mg filmom obalené tablety
Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety
Adempas 2 mg filmom obalené tablety
Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg riociguátu.

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg riociguátu.

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg riociguátu.

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg riociguátu.

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg riociguátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá 0,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 37,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 37,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Každá 1,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 36,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Každá 2 mg filmom obalená tableta obsahuje 36,3 mg laktózy (ako monohydrát).

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

Každá 2,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 35,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

- *0,5 mg tableta*: biele, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 0,5 a „R“.
- *1 mg tableta*: svetložlté, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1 a „R“.
- *1,5 mg tableta*: žltlooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1,5 a „R“.
- *2 mg tableta*: svetlooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2 a „R“.
- *2,5 mg tableta*: červenooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2,5 a „R“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)

Adempas je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s funkčnou triedou WHO II-III

- s neoperovateľnou CTEPH,
- s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe, na zlepšenie tolerancie záťaže (pozri časť 5.1).

Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

Adempas, v monoterapii alebo v kombinácii s antagonistami endotelínových receptorov, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) s funkčnou triedou WHO II-III na zlepšenie tolerancie záťaže.

Účinnosť bola preukázaná u pacientov s PAH, vrátane PAH idiopatickej alebo dedičnej etiológie alebo PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou CTEPH alebo PAH.

Dávkovanie

Titrácia dávky

Odporúčaná počiatočná dávka je 1 mg trikrát denne po dobu 2 týždňov. Tablety sa majú užívať trikrát denne s odstupom približne 6 až 8 hodín (pozri časť 5.2).

Dávka sa má zvyšovať o 0,5 mg trikrát denne každé dva týždne až po maximálne 2,5 mg trikrát denne, ak je systolický krvný tlak ≥ 95 mmHg a pacient nemá žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie.

U niektorých pacientov s PAH sa dostatočná odpoveď meraná 6 minútovým testom chôdze (6MWD) môže dosiahnuť pri dávke 1,5 mg trikrát denne (pozri časť 5.1). Ak systolický krvný tlak klesne pod 95 mmHg, dávka sa má udržiavať pod podmienkou, že pacient nevykazuje žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie. Ak kedykoľvek počas fázy titrácie smerom nahor klesne systolický krvný tlak pod 95 mmHg a pacient vykazuje prejavy alebo príznaky hypotenzie, aktuálna dávka sa má znížiť o 0,5 mg trikrát denne.

Udržiavacia dávka

Stanovená individuálna dávka sa má udržiavať, pokiaľ sa nevyskytnú prejavy a príznaky hypotenzie. Maximálna celková denná dávka je 7,5 mg, t.j. 2,5 mg trikrát denne. Ak sa vynechá dávka, liečba má pokračovať nasledujúcou dávkou podľa plánu.

Ak pacient dávku netoleruje, má sa kedykoľvek zvážiť zníženie dávky.

Jedlo

Tablety sa vo všeobecnosti môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. U pacientov so sklonom k hypotenzii sa z preventívnych dôvodov neodporúča striedanie užívania Adempasu v režime nalačno a v režime po jedle, pretože plazmatické hladiny riociguátu sú po užití nalačno vyššie v porovnaní s užívaním po jedle (pozri časť 5.2).

Prerušenie liečby

Ak sa musí liečba prerušiť na 3 dni a viac, liečba sa má znovu začať dávkou 1 mg trikrát denne po dobu 2 týždňov a má pokračovať v režime titrácie dávky podľa popisu vyššie.

Prechod medzi inhibítormi fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riociguátom

Užívanie sildenafilu sa musí prerušiť najmenej 24 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie tadalafilu sa musí prerušiť najmenej 48 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie riociguátu sa musí prerušiť najmenej 24 hodín pred podaním inhibítora PDE5.

Po akejkolvek zmene sa odporúča sledovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.3, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Individuálna titrácia dávky pri začatí liečby umožňuje úpravu dávky podľa potrieb pacienta.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo starších) existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C) sa neskúmali, a preto je použitie Adempasu u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3). Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Poškodenie funkcie obličiek

Údaje o pacientoch so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie Adempasu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <80-30 ml/min) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). U pacientov s poškodením funkcie obličiek je vyššie riziko hypotenzie, preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť riociguátu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. Predklinické údaje ukazujú nežiaduce účinky na rast kostí (pozri časť 5.3). Kým nebudú známe dôsledky týchto zistení, riociguát sa nemá používať u detí a dospievajúcich, ktorí ešte rastú.

Fajčiari

Aktívnym fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť z dôvodu rizika nižšej odpovede. Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí fajčia alebo začnú fajčiť počas liečby, môže byť potrebné zvýšenie dávky na maximálnu dennú dávku 2,5 mg trikrát denne (pozri časti 4.5 a 5.2).

U pacientov, ktorí prestanú fajčiť, môže byť potrebné zníženie dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Rozdrvené tablety

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, sa tablety Adempasu môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je napríklad jablčné pyré, a podať perorálne (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Súbežné podávanie s inhibítormi PDE-5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) (pozri časti 4.2 a 4.5).
- Závažná porucha funkcie pečene (Child-Pugh C).
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).
- Súbežné podávanie s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ (pozri časť 4.5).
- Pacienti so systolickým krvným tlakom < 95 mmHg na začiatku liečby.
- Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP) (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii boli skúšania s riociguátom vykonané hlavne u foriem pľúcnej arteriálnej hypertenzie súvisiacich s idiopatickou alebo dedičnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Použitie riociguátu pri iných neskúmaných formách PAH sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Pri chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzii je liečbou prvej voľby pľúcna endarterektómia, keďže je potenciálne kuratívna. Na základe bežnej lekárskej praxe sa má pred začatím liečby riociguátom odborne zhodnotiť operabilita pacienta.

Pľúcne venookluzívne ochorenie

Pľúcne vazodilatátory môžu výrazne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcny venookluzívnym ochorením (PVOO). Preto sa neodporúča podávanie riociguátu takýmto pacientom. Ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému, má sa zväziť možnosť súvisiaceho PVOO a liečba riociguátom sa má ukončiť.

Krvácanie z dýchacích ciest

U pacientov s pľúcnou hypertenziou existuje zvýšená pravdepodobnosť krvácania z dýchacích ciest, najmä u pacientov dostávajúcich antikoagulačnú liečbu. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov užívajúcich antikoagulantia v súlade s bežnou lekárskou praxou.

Pri liečbe riociguátom sa môže ešte zvýšiť riziko závažného a fatálneho krvácania z dýchacích ciest, najmä v prítomnosti rizikových faktorov, ako sú napríklad nedávne epizódy závažnej hemoptýzy vrátane tých, ktoré sa liečili pomocou bronchiálnej arteriálnej embolizácie. Riociguát sa nemá používať u pacientov so závažnou hemoptýzou v anamnéze ani u pacientov, ktorí v minulosti

podstúpili bronchiálnu arteriálnu embolizáciu. V prípade krvácania z dýchacích ciest má lekár predpisujúci tento liek pravidelne vyhodnocovať pomer prínosov a rizík pokračovania v liečbe. Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo. Závažná hemoptýza sa vyskytla u 1 % (5/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo, vrátane jednej udalosti končiacej úmrtím. Závažné hemoragické udalosti zahŕňali aj 2 pacientky s vaginálnym krvácaním, 2 pacientov s krvácaním v mieste zavedenia katétra a jedného pacienta so subdurálnym hematómom, hematemézou a intraabdominálnym krvácaním.

Hypotenzia

Riociguát má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Pred predpísaním riociguátu majú lekári dôkladne zhodnotiť, či by pacienti s niektorými sprievodnými ochoreniami nemohli byť nežiaduco ovplyvnení vazodilatačnými účinkami (napríklad pacienti podstupujúci liečbu hypertenzie alebo s kľudovou hypotenziou, hypovolémiou, závažným obmedzením výtoky z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou).

Riociguát sa nesmie používať u pacientov so systolickým krvným tlakom nižším ako 95 mmHg (pozri časť 4.3). U pacientov starších ako 65 rokov existuje zvýšené riziko hypotenzie. Preto sa má postupovať pri podávaní u týchto pacientov s opatrnosťou.

Poškodenie funkcie obličiek

Údaje o pacientoch so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie riociguátu u týchto pacientov neodporúča. V pivotných skúšaní boli zahrnutí pacienti s mierne a stredne závažným poškodením funkcie obličiek. U týchto pacientov je zvýšená expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). U týchto pacientov existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Poškodenie funkcie pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C); riociguát je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Farmakokinetické údaje ukazujú, že u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh B) sa pozorovala vyššia expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím riociguátu u pacientov so zvýšenými hladinami pečňových aminotransferáz (>3 x hornej hranice normálu (ULN)) alebo so zvýšenou hladinou priameho bilirubínu (>2 x ULN) pred začatím liečby; riociguát sa neodporúča používať u týchto pacientov.

Gravidita/antikoncepcia

Adempas je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Preto musia pacientky, u ktorých je možné riziko gravidity, používať účinný spôsob antikoncepcie. Každý mesiac sa odporúča urobiť tehotenský test.

Fajčiari

Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí prestanú alebo začnú fajčiť počas liečby riociguátom, môže byť potrebná úprava dávky (pozri časti 4.5 a 5.2).

Súbežné používanie s inými liekmi

- Súbežné používanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh cytochrómu P450 (CYP) a P-glykoproteínu (P-gp) / proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ako sú napríklad azolové antimykotiká (napríklad ketokonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteázy (napríklad ritonavir), sa neodporúča z dôvodu výrazného zvýšenia expozície riociguátu (pozri časti 4.5 a 5.2).
- Súbežné používanie riociguátu so silnými inhibítormi CYP1A1, ako je napríklad inhibítor tyrozínkinázy erlotinib a so silnými inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp) / proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), ako je napríklad imunosupresívum cyklosporín A, môže zvyšovať expozície riociguátu (pozri časti 4.5 a 5.2). Tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou. Má sa sledovať krvný tlak a zvážiť zníženie dávky riociguátu.

Adempas obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Adempas obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Nitráty

V klinickom skúšaní sa zistilo, že najvyššia dávka Adempasu (2,5 mg tablety trikrát denne) zosilňovala hypotenzný účinok nitroglycerínu podávaného sublinguálne (0,4 mg) podaného 4 a 8 hodín po užití. Preto je súbežné podávanie Adempasu s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory PDE5

Predklinické skúšania na zvieracích modeloch preukázali aditívny účinok znižujúci systémový krvný tlak pri kombinácii riociguátu so sildenafilom alebo vardenafilom. So zvyšujúcimi sa dávkami sa v niektorých prípadoch pozorovali vyššie uvedené aditívne účinky na systémový krvný tlak. V prieskumnom skúšaní zameranom na interakcie u 7 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg trikrát denne) vykazovali jednorazové dávky riociguátu (0,5 mg a 1 mg podávané sekvenčne) aditívne hemodynamické účinky. Dávky nad 1 mg riociguátu sa v tomto skúšaní neskúmali.

Bolo vykonané 12-týždňové skúšanie kombinovanej liečby u 18 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg trikrát denne) a užívajúcich riociguát (1,0 mg až 2,5 mg trikrát denne) v porovnaní so samostatne podávaným sildenafilom. V dlhodobej pokračujúcej časti tohto skúšania (nekontrolovanom) malo súbežné používanie sildenafilu a riociguátu za následok vysokú mieru ukončení liečby, prevažne z dôvodu hypotenzie. Nezistil sa žiadny dôkaz priaznivého klinického účinku tejto kombinácie v skúmanej populácii.

Súbežné používanie riociguátu s inhibítormi PDE5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

RESPITE bolo 24 týždňové nekontrolované skúšanie sledujúce prechod z inhibítorov PDE5 na riociguát u 61 dospelých pacientov s PAH na stabilnej dávke inhibítorov PDE5. Všetci pacienti v skúšaní boli s funkčnou triedou III podľa WHO a 82 % dostalo základnú liečbu antagonistom endotelínového receptora (ERA). Pri prechode z inhibítorov PDE5 na riociguát bola stredná doba bez liečby 1 deň pre sildenafil a 3 dni pre tadalafil. Celkovo bol bezpečnostný profil pozorovaný v skúšaní porovnateľný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných skúšaní, pričom počas

prechodného obdobia neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti. Šesť pacientov (10 %) malo aspoň jednu udalosť klinického zhoršenia, vrátane 2 úmrtí, nesúvisiacich so skúšaným liekom. Zmeny oproti východiskovým hodnotám preukázali priaznivé účinky u vybraných pacientov, napr. zlepšenie v 6MWD (+31 m), hladiny N-terminálneho natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) a funkčná trieda podľa WHO I/II/III/IV, (2/52/46/0) %, srdcový index (+0,3 l/min/m²).

Warfarín/fenprokumón

Súbežná liečba riociguátu a warfarínu nezmenila protrombínový čas ovplyvnený antikoagulanciom. Taktiež sa neočakáva, že súbežné užívanie riociguátu s inými kumarínovými derivátmi (napríklad fenprokumón) ovplyvní protrombínový čas.

In vivo sa preukázala neprítomnosť farmakokinetických interakcií medzi riociguátom a substrátom enzýmu CYP2C9 warfarínom.

Kyselina acetylsalicylová

Riociguát neposilňoval vplyv kyseliny acetylsalicylovej na čas krvácania ani neovplyvňoval agregáciu trombocytov u ľudí.

Účinky iných látok na riociguát

Riociguát sa vylučuje hlavne prostredníctvom oxidačného metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), priamym biliárnym/fekálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu a renálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie.

In vitro sa preukázalo, že ketokonazol, klasifikovaný ako silný inhibítor CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp), je inhibítor viacerých dráh CYP a P-gp / proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) pre metabolizmus a vylučovanie riociguátu (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie 400 mg ketokonazolu jedenkrát denne viedlo u riociguátu ku zvýšeniu priemernej hodnoty AUC o 150 % (rozsah do 370 %) a ku zvýšeniu priemernej hodnoty C_{max} o 46 %. Terminálny polčas sa zvýšil zo 7,3 na 9,2 hodiny a celkový telesný klírens sa znížil zo 6,1 na 2,4 l/h.

Preto sa súbežné používanie so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P-gp / BCRP, ako sú napríklad azolové antimykotiká (napríklad ketokonazol, itraconazol) alebo inhibítory HIV proteázy (napríklad ritonavir), neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky silno inhibujúce P-gp / BCRP, ako napríklad imunosupresívny cyklosporín A, sa majú používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Inhibítory UDP glykozytransferáz (UGT) 1A1 a 1A9 môžu potenciálne zvýšiť expozíciu metabolitu riociguát M-1, ktorý je farmakologicky aktívny (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu). Pri súčasnom používaní týchto liečiv sa riadte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Spomedzi rekombinantných izoform CYP skúmaných *in vitro* enzým CYP1A1 najúčinnejšie katalyzoval tvorbu hlavného metabolitu riociguátu. Trieda inhibítorov tyrozínkinázy bola identifikovaná ako silné inhibítory enzýmu CYP1A1, pričom najvyšší inhibičný potenciál *in vitro* vykazujú erlotinib a gefitinib. Liekové interakcie spôsobené inhibíciou enzýmu CYP1A1 môžu mať preto za následok zvýšenú expozíciu riociguátu, najmä u fajčiarov (pozri časť 5.2). Silné inhibítory enzýmu CYP1A1 sa majú používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Riociguát vykazuje zníženú rozpustnosť pri neutrálnom pH v porovnaní s kyslým prostredím. Súbežná liečba liekmi zvyšujúcimi pH v hornom gastrointestinálnom trakte môže viesť k nižšej perorálnej biologickej dostupnosti. Súbežné podávanie antacida hydroxidu hlinitého / hydroxidu horečnatého znižovalo u riociguátu priemernú hodnotu AUC o 34 % a priemernú hodnotu C_{max} o 56 % (pozri časť 4.2). Antacidá sa majú podávať aspoň 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po riociguáte.

Bosentan, známy ako stredne silný induktor enzýmu CYP3A4, viedol u pacientov s PAH k poklesu ustálených plazmatických koncentrácií riociguátu o 27 % (pozri časti 4.1 a 5.1). Pri súčasnom používaní bosentanu sa riadte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie riociguátu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napríklad fenytoín, karbamazepín, fenobarbiton alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť ku zníženej plazmatickej koncentrácii riociguátu. Pri súčasnom používaní silných induktorov enzýmu CYP3A4 sa riadte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Fajčenie

U fajčiarov cigariet je expozícia riociguátu znížená o 50-60 % (pozri časť 5.2). Preto sa pacientom odporúča prestať fajčiť (pozri časť 4.2).

Účinky riociguátu na iné látky

Riociguát a jeho hlavný metabolit sú *in vitro* silnými inhibítormi enzýmu CYP1A1. Preto nemožno vylúčiť klinicky významné liekové interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sa výrazne eliminujú prostredníctvom biotransformácie sprostredkovanej enzýmom CYP1A1, ako sú napríklad erlotinib alebo granisetron.

Riociguát a jeho hlavný metabolit nie sú pri terapeutických plazmatických koncentráciách *in vitro* inhibítormi ani induktormi hlavných izoform CYP (vrátane CYP 3A4) ani transportérov (napríklad P-gp / BCRP).

Pacientky nesmú počas liečby Adempasom otehotnieť (pozri časť 4.3). Riociguát (2,5 mg trikrát denne) nemal klinicky významný účinok na plazmatické hladiny kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich levonorgestrel a etinylestradiol, keď bol súčasne podávaný zdravým subjektom ženského pohlavia. Na základe tohto skúšania a toho, že riociguát neindukuje žiadny významný metabolický enzým, sa taktiež neočakávajú žiadne farmakokinetické interakcie s inými hormonálnymi kontraceptívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikonцепcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Adempasom používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití riociguátu u gravidných žien. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a prechod cez placentu (pozri časť 5.3). Preto je Adempas počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Odporúčajú sa testy gravidity na mesačnej báze.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití riociguátu u žien počas dojčenia. Údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že riociguát sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu potenciálu závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí sa Adempas nemá používať počas dojčenia. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby týmto liekom sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické skúšania riociguátu u ľudí na vyhodnotenie vplyvov na fertilitu. V skúšaní reprodukčnej toxicity u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre ľudí je neznámy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Adempas má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bol hlásený závrat, ktorý môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti by si mali byť pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov vedomí toho, ako reagujú na tento liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Adempasu sa vyhodnocovala v skúšaniach fázy III u 681 pacientov s CTEPH a PAH, ktorí užili aspoň jednu dávku riociguátu (pozri časť 5.1).

Väčšinu z nežiaducich reakcií spôsobuje relaxácia buniek hladkých svalov v cievnom systéme alebo gastrointestinálnom trakte.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vyskytujúcimi sa u ≥ 10 % pacientov počas liečby Adempasom (až do 2,5 mg trikrát denne) boli bolesť hlavy, závrat, dyspepsia, periférny edém, nevoľnosť, hnačka a vracanie.

U pacientov s CTEPH alebo PAH liečených Adempasom sa pozorovali prípady závažnej hemoptýzy a krvácania z pľúc, vrátane prípadov končiacich úmrtím (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil Adempasu u pacientov s CTEPH a PAH sa zdal byť podobný, a preto sú nežiaduce reakcie identifikované z placebom kontrolovaných 12- a 16-týždňových klinických skúšaní uvedené v tabuľke nižšie ako združené frekvencie (pozri tabuľku 1).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené s Adempasom sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené s Adempasom v skúšaníach fázy III

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		gastroenteritída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia (vrát. príslušných lab. parametrov)	
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	
Poruchy ciev		hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza, epistaxa, upchatý nos	krvácanie z pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	gastritída, gastroezofageálne refluxné ochorenie, dysfágia, bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha, zápcha, abdominálna distenzia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém		

* v nekontrolovaných dlhodobých rozširujúcich skúšaníach bolo hlásené fatálne krvácanie z pľúc

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Bolo hlásené náhodné predávkovanie s celkovými dennými dávkami 9 až 25 mg riociguátu po dobu 2 až 32 dní. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorujú pri nižších dávkach (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia.

V prípade výraznej hypotenzie sa môže vyžadovať aktívna kardiovaskulárna podpora.

Z dôvodu vysokého naviazania riociguátu na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bol dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva (antihypertenzíva na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)

ATC kód: C02KX05

Mechanizmus účinku

Riociguát je stimulatorom rozpustnej guanylátcyklázy (sGC), enzýmu v srdcovo-pľúcnom systéme a receptora pre oxid dusnatý (NO). Keď sa NO naviaže na sGC, tento enzým katalyzuje syntézu signalizačnej molekuly cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Vnútrobnkový cGMP hrá dôležitú rolu v regulačných procesoch, ktoré ovplyvňujú vaskulárny tonus, proliferáciu, fibrózu a zápal. Pľúcna hypertenzia je spojená s dysfunkciou endotelu, poruchou syntézy NO a nedostatočnou stimuláciou dráhy NO-sGC-cGMP.

Riociguát má duálny režim účinku. Zvyšuje citlivosť sGC na endogénny NO prostredníctvom stabilizácie väzby NO-sGC. Riociguát tiež priamo stimuluje sGC nezávisle od NO.

Riociguát obnovuje dráhu NO-sGC-cGMP a vedie k zvýšenému generovaniu cGMP.

Farmakodynamické účinky

Riociguát obnovuje dráhu NO-sGC-cGMP, čo má za následok významné zlepšenie pľúcnych vaskulárnych hemodynamických parametrov a zvýšenie tolerancie záťaže.

Existuje priamy vzťah medzi plazmatickou koncentráciou riociguátu a hemodynamickými parametrami, ako sú napríklad systémová a pľúcna vaskulárna rezistencia, systolický krvný tlak a srdcový výdaj.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s CTEPH

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (CHEST-1) u 261 dospelých pacientov s neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) (72 %) alebo pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po pľúcnej endarterektómii (PEA, 28 %). Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg trikrát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 8 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena z východiskovej, na placebo upravenej, hodnoty vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) pri poslednej návšteve (16. týždeň).

Pri poslednej návšteve dosiahlo u pacientov liečených riociguátom zvýšenie 6MWD hodnotu 46 m (95 % interval spoľahlivosti (CI): 25 m až 67 m, $p < 0,0001$), v porovnaní s placebom. Výsledky boli v súlade s hlavnými vyhodnocovanými podskupinami (analýza ITT, pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní CHEST-1 pri poslednej návšteve

Celková populácia pacientov	Riociguát (n=173)	Placebo (n=88)
Východisková hodnota (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI, [hodnota p]	46 25 až 67 [$< 0,0001$]	
Pacienti s funkčnou triedou III	Riociguát (n=107)	Placebo (n=60)
Východisková hodnota (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	56 29 až 83	
Pacienti s funkčnou triedou II	Riociguát (n=55)	Placebo (n=25)
Východisková hodnota (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	25 -10 to 61	
Populácia neoperovateľných pacientov	Riociguát (n=121)	Placebo (n=68)
Východisková hodnota (m)[SD]	335 [83]	351 [75]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	54 29 až 79	
Populácia pacientov s CTEPH po PEA	Riociguát (n=52)	Placebo (n=20)
Východisková hodnota (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	27 -10 až 63	

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov.

Tabuľka 3: Účinky riociguátu v skúšaní CHEST-1 na PVR, NT-proBNP a funkčnú triedu WHO pri poslednej návšteve

PVR	Riociguát (n=151)	Placebo (n=82)
Východisková hodnota (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdiel v porovnaní s placebom (dyn·s·cm ⁻⁵) 95 % CI, [hodnota p]	-246,4 -303,3 až -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-pro BNP	Riociguát (n=150)	Placebo (n=73)
Východisková hodnota (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Rozdiel v porovnaní s placebom (ng/l) 95 % CI, [hodnota p]	-444,0 -843,0 až -45,0 [$< 0,0001$]	
Zmena funkčnej triedy podľa WHO	Riociguát (n=173)	Placebo (n=87)
Zlepšená	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabilná	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Zhoršená	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
Hodnota p	0,0026	

PVR= pľúcna vaskulárna rezistencia

Nežiaduce udalosti vedúce k predčasnému ukončeniu liečby sa vyskytovali s podobnou frekvenciou v oboch liečebných skupinách (individuálna titrácia dávky (ITD) riociguátu 1,0-2,5 mg: 2,9 %, placebo: 2,3 %).

Dlhodobá liečba

Otvorené pokračujúce skúšanie (CHEST-2) zahŕňalo 237 pacientov, ktorí ukončili skúšanie CHEST-1. V skúšaní CHEST-2 dostávali všetci pacienti individuálne titrovanú dávku riociguátu maximálne 2,5 mg trikrát denne.

Priemerná zmena hodnoty 6MWD z východiskovej hodnoty po 12. týždeň (posledné pozorovanie do 12. týždňa) v skúšaní CHEST-2 (28 týždňov v rámci skúšania CHEST-1 + CHEST-2) bola 57 m v skupine predtým liečenej 1,0-2,5 mg riociguátu a 43 m v skupine predtým liečenej placebom. Zlepšenia hodnoty 6MWD v skúšaní CHEST-2 pretrvávali počas 2 rokov. Priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola pre celkovú populáciu (n=237) 57 m po 6 mesiacoch (n=218), 51 m po 9 mesiacoch (n=219), 52 m po 12 mesiacoch (n=209) a 48 m po 24 mesiacoch (n=193).

Pravdepodobnosť ročného prežívania bola 97 %, dvojročného 93 % a trojročného 89 %. Ročné prežívanie pacientov s funkčnou triedou II (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 97 %, dvojročné 94 % a trojročné 90 %, a u pacientov s funkčnou triedou III (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 97 %, 93 % a 88 % v uvedenom poradí.

Účinnosť u pacientov s PAH

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (PATENT-1) u 443 dospelých pacientov s PAH (individuálna titrácia dávky riociguátu do 2,5 mg trikrát denne: n=254, placebo: n=126, „obmedzená“ titrácia dávky riociguátu (CT) do 1,5 mg (skupina na zhodnotenie dávky, bez vykonania štatistického testovania, n=63)). Pacienti boli buď

predtým neliečení (50 %) alebo predtým liečení ERA (43 %) alebo prostacyklínovým analógom inhalovaným (iloprost), perorálnym (beraprost) alebo subkutánnym (treprostinil); 7 %) a mali diagnostikovanú idiopatickú alebo hereditárnu PAH (63,4 %), PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (25,1 %) a kongenitálne ochorenie srdca (7,9 %).

Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg trikrát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 4 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena hodnoty 6MWD od vstupnej do poslednej návštevy (12. týždeň) porovnaná so zmenou u placeba.

Pri poslednej návšteve dosiahlo zvýšenie 6MWD s individuálnou titráciou dávky (ITD) riociguátu hodnotu 36 m (95 % CI: 20 m až 52 m; $p < 0,0001$) v porovnaní s placebom. Predtým neliečení pacienti ($n=189$) sa zlepšili o 38 m a predtým liečení pacienti ($n=191$) o 36 m (analýza ITT, pozri tabuľku 4). Ďalšia exploratívna analýza podskupín odhalila liečebný účinok s hodnotou 26 m, (95 % CI: 5 m až 46 m) u pacientov predtým liečených pomocou ERA ($n=167$) a liečebný účinok s hodnotou 101 m (95 % CI: 27 m až 176 m) u pacientov predtým liečených prostacyklínovými analógmi ($n=27$).

Tabuľka 4: Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní PATENT-1 pri poslednej návšteve

Celková populácia pacientov	Riociguát ITD (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguát CT (n=63)
Východisková hodnota (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI, [hodnota p]	36 20 m až 52 m [$< 0,0001$]		
Pacienti s funkčnou triedou III	Riociguát ITD (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguát CT (n=39)
Východisková hodnota (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	58 35 to 81		
Pacienti s funkčnou triedou II	Riociguát ITD (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguát CT (n=19)
Východisková hodnota (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	10 -11 to 31		
Populácia predtým neliečených pacientov	Riociguát ITD (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguát CT (n=32)
Východisková hodnota (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Zmena v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	38 14 m až 62 m		
Populácia predtým liečených pacientov	Riociguát ITD (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguát CT (n=31)
Východisková hodnota (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Zmena v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	36 15 m až 56 m		

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané konzistentným zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Účinky riociguátu v skúšaní PATENT-1 na PVR a NT-proBNP pri poslednej návšteve

PVR	Riociguát ITD (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguát CT (n=58)
Východisková hodnota (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty PVR (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Zmena v porovnaní s placebom (dyn·s·cm ⁻⁵) 95 % CI, [hodnota p]	-225,7 -281,4 až -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguát ITD (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguát CT (n=54)
Východisková hodnota (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1 189,7 [1 404,7]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD]	-197,9 [1 721,3]	232,4 [1 011,1]	-471,5 [913,0]
Zmena v porovnaní s placebom (ng/l) 95 % CI, [hodnota p]	-431,8 -781,5 až -82,1 [$< 0,0001$]		
Zmena funkčnej triedy podľa WHO	Riociguát ITD (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguát CT (n=63)
Zlepšená	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabilná	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Zhoršená	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
Hodnota p	0,0033		

U pacientov liečených riociguátom dochádzalo k významnému oneskoreniu času do klinického zhoršenia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom ($p=0,0046$; rozvrstvený log-rank test) (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Účinky riociguátu v skúšaní PATENT-1 na udalosti klinického zhoršenia

Udalosti klinického zhoršenia	Riociguát ITD (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguát CT (n=63)
Pacienti s akýmkoľvek klinickým zhoršením	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)‡	2 (3,2 %)
Úmrtie	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalizácia z dôvodu PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Zníženie hodnoty 6MWD z dôvodu PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Pretrvávajúce zhoršenie funkčnej triedy z dôvodu PH	0	1 (0,8 %)	0
Začiatok novej liečby PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Pacienti liečení riociguátom vykazovali významné zlepšenie skóre dyspnoe Borg CR 10 (priemerná zmena z východiskovej hodnoty (SD): riociguát -0,4 (2), placebo 0,1 (2), $p=0,0022$).

Nežiaduce udalosti vedúce k predčasnemu ukončeniu liečby sa vyskytovali v oboch liečebných skupinách s riociguátom menej často než v skupine s placebom (riociguát ITD 1,0-2,5 mg: 3,1 %, riociguát CT: 1,6 %, placebo: 7,1 %).

Dlhodobá liečba

Otvorené pokračujúce skúšanie (PATENT-2) zahŕňalo 396 pacientov, ktorí ukončili skúšanie PATENT-1 k určenému dátumu. V skúšaní PATENT-2 dostávali všetci pacienti individuálne stanovenú dávku riociguátu do 2,5 mg trikrát denne. Priemerná zmena hodnoty 6MWD

z východiskovej hodnoty po 12. týždeň (posledné pozorovanie do 12. týždňa) v skúšaní PATENT-2 (24 týždňov v rámci skúšania PATENT-1 + PATENT-2) bola 52 m v skupine predtým liečenej 1,0-2,5 mg riociguátu, 45 m v skupine predtým liečenej placebom a 52 m v skupine predtým liečenej 1,0-1,5 mg riociguátu. Zlepšenia hodnoty 6MWD v skúšaní PATENT-2 pretrvávali počas 2 rokov. Priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola pre celkovú populáciu (n=396) 53 m po 6 mesiacoch (n=366), 52 m po 9 mesiacoch (n=354), 50 m po 12 mesiacoch (n=351) a 46 m po 24 mesiacoch (n=316)

Pravdepodobnosť ročného prežívania bola 97 %, dvojročného 93 % a trojročného 88 %. Ročné prežívanie pacientov s funkčnou triedou II (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 98 %, dvojročné 96 % a trojročné 93 %, a u pacientov s funkčnou triedou III (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 96 %, 91 % a 84 % v uvedenom poradí.

Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP)

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy II, kontrolovaná placebom (RISE-IIP), ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť riociguátu u pacientov so symptomatickou pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP), bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika úmrtia a závažných nežiaducich udalostí u pacientov liečených riociguátom a nedostatočnej účinnosti. Viac pacientov užívajúcich riociguát zomrelo (11 % oproti 4 %) a malo závažné nežiaduce udalosti (37 % oproti 23 %) počas hlavnej fázy skúšania. V dlhodobom pokračovaní zomrelo viac pacientov v skupine, kde bolo placebo zmenené na riociguát (21 %), ako v tej, kde pokračovali v liečbe riociguátom (3%).

Riociguát je preto kontraindikovaný u pacientov s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s Adempasom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe pľúcnej hypertenzie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť riociguátu je vysoká (94 %). Riociguát sa rýchlo absorbuje s maximálnymi koncentráciami (C_{max}) dosahovanými 1-1,5 hodiny po užití tablety. Užívanie s jedlom mierne znižovalo hodnotu AUC riociguátu, hodnota C_{max} bola znížená o 35 %.

Biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) Adempasu podávaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej v jablčnom pyré alebo vo vode je porovnateľná s celou tabletou (pozri časť 4.2).

Distribúcia

U ľudí je väzba na plazmatické bielkoviny vysoká a dosahuje úroveň približne 95 %, pričom hlavnými väzbovými zložkami sú sérový albumín a alfa 1-kyslý glykoproteín. Distribučný objem je stredne veľký, pričom v ustálenom stave dosahuje približne 30 l.

Biotransformácia

N-demetylácia, katalyzovaná enzýmami CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavnou dráhou biotransformácie riociguátu majúcou za následok to, že jeho hlavným aktívnym metabolitom v obehu je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu), ktorý sa ďalej metabolizuje na farmakologicky neaktívny N-glukuronid.

CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavného metabolitu riociguátu v pečeni a pľúcach a je o ňom známe, že je indukovateľný prostredníctvom polycyklických aromatických uhľovodíkov, ktoré sú prítomné napríklad v cigaretovom dyme.

Eliminácia

Celkový riociguát (východisková zlúčenina a metabolity) sa vylučuje prostredníctvom renálnych (33-45 %) aj biliárno/fekálnych ciest (48-59 %). Približne 4-19 % z podanej dávky sa vylúčilo ako nezmenený riociguát prostredníctvom obličiek. Približne 9-44 % z podanej dávky sa zistilo ako nezmenený riociguát v stolici.

Na základe údajov *in vitro* sa zistilo, že riociguát a jeho hlavný metabolit sú substrátmi transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, proteín rezistencie voči rakovine prsníka). Riociguát so systémovým klírensom približne 3-6 l/h možno klasifikovať ako liek s nízkym klírensom. Počas eliminácie je približne 7 hodín u zdravých subjektov a približne 12 hodín u pacientov.

Linearita

Farmakokinetické vlastnosti riociguátu sú lineárne od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuálna variabilita (CV) expozície riociguátu (AUC) naprieč všetkými dávkami je približne 60 %.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu ovplyvnené pohlavím.

Pediatrická populácia

Neboli vykonané žiadne skúšania skúmajúce farmakokinetické vlastnosti riociguátu u pediatrických pacientov.

Starší pacienti

Starší pacienti (65 rokov alebo starší) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladší pacienti, s priemernými hodnotami AUC približne o 40 % vyššími, predovšetkým z dôvodu zníženého (zdanlivého) celkového a renálneho klírnsu.

Rozdiely medzi etnikami

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely medzi etnikami.

Rôzne hmotnostné kategórie

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu z dôvodu hmotnosti.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s cirhózou (nefajčiarov) s miernym poškodením funkcie pečene (klasifikovanou ako Child-Pugh A) bola priemerná hodnota parametra AUC riociguátu zvýšená o 35 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi, čo je v rámci bežnej intraindividuálnej variability. U pacientov s cirhózou (nefajčiarov) so stredne závažným poškodením funkcie pečene (klasifikovanou ako Child-Pugh B) bola priemerná hodnota parametra AUC riociguátu zvýšená o 51 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažným poškodením funkcie pečene (klasifikovanou ako Child-Pugh C).

Pacienti s ALT >3 x ULN a bilirubínom >2 x ULN sa neskúmali (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek

Celkovo boli priemerné dávkovo a hmotnostne normalizované hodnoty expozície riociguátu vyššie u pacientov s poškodením funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Zodpovedajúce hodnoty pre hlavný metabolit boli vyššie u pacientov s poškodením funkcie obličiek v porovnaní so zdravými subjektmi. U nefajčiarov s miernym (klírens kreatinínu 80-50 ml/min), stredne závažným (klírens kreatinínu < 50-30 ml/min) alebo závažným (klírens kreatinínu < 30 ml/min) poškodením funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie riociguátu (AUC) zvýšené o 53 %, 139 % alebo 54 %, v uvedenom poradí.

Údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Z dôvodu vysokej väzbovosti riociguátu na plazmatické proteíny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických skúšaní bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, fototoxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne špecifické riziko pre ľudí.

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní, boli väčšinou spôsobené zvýšenou farmakodynamickou aktivitou riociguátu (hemodynamické účinky a relaxačné účinky na hladké svaly).

U rastúcich, mladých a dospievajúcich potkanov sa pozorovali účinky na tvorbu kostí. U mladých potkanov tieto zmeny pozostávali zo zhrubnutia hubovitej kosti a z hyperostózy a premodelovania metafýzovej a diafýzovej kosti, zatiaľ čo u dospievajúcich potkanov sa pozorovalo celkové zvýšenie kostnej hmoty. U dospelých potkanov sa nepozorovali žiadne takéto účinky.

V skúšaní fertility u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov pri systémovej expozícii na úrovni približne 7-násobku ľudskej expozície, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu samcov ani samíc. Pozoroval sa stredný prechod cez placentárnu bariéru. Skúšania vývojovej toxicity u potkanov a králikov preukázali reprodukčnú toxicitu riociguátu. U potkanov sa pozorovala zvýšená miera výskytu srdcových porúch, ako aj znížená miera breživosti z dôvodu predčasnej resorpcie pri systémovej expozícii matky na úrovni približne 7-násobku ľudskej expozície (2,5 mg trikrát denne). U králikov sa pozorovali počínajúc od systémovej expozície na úrovni približne 3-násobku ľudskej expozície (2,5 mg trikrát denne) výskyt potravy a fetálnej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
krospovidón (typ B)
hypromelóza 5 cP
magnéziumstearát
monohydrát laktózy
nátriumlaurylsulfát

Filmový obal:

hydroxypropylcelulóza
hypromelóza 3 cP
propylénglykol (E 1520)
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172) (len v 1 mg, 1,5 mg, 2 mg a 2,5 mg tabletách)
červený oxid železitý (E 172) (len v 2 mg a 2,5 mg tabletách)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PP/hliníkovej fólie.
Veľkosť balenia: 42, 84, 90 alebo 294 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmom obalené 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 filmom obalené tablety

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmom obalené 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 filmom obalené tablety

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. marec 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety
Adempas 1 mg filmom obalené tablety
Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety
Adempas 2 mg filmom obalené tablety
Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety
riociguát

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg alebo 2,5 mg riociguátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
294 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Bayer (logo)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg alebo 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER - BALENIA OBSAHUJÚCE 42, 84, 90, 294 FILMOM OBALENÝCH TABLET

1. NÁZOV LIEKU

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

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Bayer (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne



B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

riociguát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Adempas a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Adempas
3. Ako užívať Adempas
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Adempas
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Adempas a na čo sa používa

Adempas obsahuje liečivo riociguát. Riociguát je druh lieku nazývaný stimulátor guanylátcyklázy (sGC). Pôsobí tak, že rozširuje pľúcne tepny (krvné cievy, ktoré spájajú srdce s pľúcami), čím sa uľahčuje srdcu pumpovanie krvi cez pľúca. Adempas sa môže použiť u dospelých pacientov na liečbu niektorých foriem pľúcnej hypertenzie, stavu, kedy sa tieto krvné cievy zúžia, čo sťažuje srdcu pumpovanie krvi cez pľúca a to vedie k vysokému tlaku v cievach. Pretože srdce musí pracovať viac, ako je bežné, ľudia s pľúcnou hypertenziou sa cítia unavení, mávajú závraty a ťažšie sa im dýcha. Adempas rozšírením zúžených tepien zlepšuje vašu schopnosť vykonávať fyzickú námahu.

Adempas sa používa pri dvoch typoch pľúcnej hypertenzie:

- **chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)**
Pri CTEPH sú krvné cievy pľúc upchaté alebo zúžené krvnými zrazeninami. Adempas sa môže používať u pacientov s CTEPH, ktorých nemožno operovať alebo u pacientov po operácii, u ktorých sa vyšší krvný tlak v pľúcach neupravil alebo sa opäť zvýšil.
- **určité druhy pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH)**
Pri PAH sú steny krvných ciev v pľúcach zhrubnuté a cievy sú zúžené. Adempas je určený len na niektoré formy PAH, t.j. na idiopatickú PAH (príčina PAH je neznáma), dedičnú PAH a PAH spôsobenú ochorením spojivových tkanív. Váš lekár to preverí. Adempas sa môže užívať samostatne alebo spolu s niektorými inými liekmi používanými na liečbu PAH.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Adempas

Neužívajte Adempas:

- ak užívate niektoré lieky nazývané **inhibítory PDE5** (napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tieto lieky sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku v tepnách pľúc (PAH) alebo erektilnej dysfunkcie,
- ak máte **závažné problémy s pečeňou** (závažné poškodenie funkcie pečene, Child-Pugh C),
- ak ste **alergický** na riociguát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste **tehotná**,
- ak užívate **nitráty** alebo **donory oxidu dusnatého** (ako je amylnitrit) v akejkoľvek forme, lieky často používané na liečbu vysokého krvného tlaku, bolesti na hrudníku alebo ochorenia srdca. To zahŕňa aj rekreačné drogy nazývané „poppers“,
- ak máte **nízky krvný tlak** (systolický krvný tlak nižší ako 95 mmHg) pred prvým začatím liečby týmto liekom.
- ak máte zvýšený tlak v pľúcnom obehú súvisiaci so zjazvením pľúc neznámej príčiny (idiopatická pľúcna pneumónia).

Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, neužívajte Adempas a **najprv sa poradte so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Adempas, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik, ak:

- u vás došlo nedávno k závažnému **krvácaniu z pľúc** alebo ak ste podstúpili liečbu na zastavenie **vykašliavania krvi** (bronchiálna arteriálna embolizácia),
- užívate **lieky na riedenie krvi** (antikoagulanciá), pretože môžu spôsobiť krvácanie z pľúc. Váš lekár vás bude pravidelne sledovať.
- pociťujete **dýchavičnosť** počas liečby týmto liekom, môže to byť spôsobené nahromadením tekutiny v pľúcach. Ak k tomuto dôjde, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak máte príznaky **nízkeho krvného tlaku** (hypotenzie), ako sú závrat, točenie hlavy alebo mdloby, alebo ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku alebo lieky na odvodnenie, alebo ak máte problémy so srdcom alebo krvným obehom. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám bude kontrolovať krvný tlak. Ak ste starší ako 65 rokov, máte zvýšené riziko vzniku nízkeho krvného tlaku.
- **vaše obličky nefungujú správne** (klírens kreatinínu < 30 ml/minútu) alebo ak podstupujete **dialýzu**, pretože v takom prípade sa neodporúča používať tento liek,
- máte **stredne závažné ochorenie pečene** (poškodenie funkcie pečene, Child-Pugh B),
- ste začali alebo prestali **fajčiť** počas liečby týmto liekom, pretože to môže ovplyvniť hladinu riociguátu vo vašej krvi.

Adempas dostanete len na liečbu určitých druhov pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), pozri časť 1. S použitím Adempasu na liečbu iných druhov PAH nie sú žiadne skúsenosti. Adempas sa preto neodporúča na liečbu iných druhov PAH. Váš lekár preverí, či je Adempas pre vás vhodný.

Deti a dospelávajúci

Adempas sa nemá používať u detí a dospelávajúcich (vo veku do 18 rokov), pretože účinnosť a bezpečnosť sa v tejto vekovej skupine nestanovovali.

Iné lieky a Adempas

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä v prípade liekov používaných na liečbu:

- vysokého krvného tlaku alebo ochorenia srdca (napríklad nitráty a amylnitrit) v akejkoľvek forme, pretože by sa nemali užívať spolu s Adempasom,
- vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach (pľúcne tepny), pretože niektoré z týchto liekov (sildenafil a tadalafil) by sa nemali užívať spolu s Adempasom. Iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach (PAH), ako napríklad bosentan a iloprost, sa môžu používať s Adempasom, ale mali by ste to povedať vášmu lekárovi,

- erektilnej dysfunkcie (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil), pretože sa nemajú užívať spolu s Adempasom,
- plesňových infekcií (ako napríklad ketokonazol, itrakonazol),
- infekcie HIV (ako napríklad ritonavir),
- epilepsie (napríklad fenytoín, karbamazepín, fenobarbital),
- depresie (ľubovník bodkovaný),
- zabraňujúcu odmietnutiu transplantovaných orgánov (cyklosporín),
- bolesti kĺbov a svalov (kyselina niflumidová),
- rakoviny (ako napríklad erlotinib, gefitinib),
- ochorenia žalúdka alebo pálenia záhy (antacidá, ako napríklad hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý). Tieto antacidá sa majú užívať aspoň 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po užití Adempasu.
- nevoľnosti, vracania (pocit alebo napínanie na vracanie) (ako napríklad granisetron).

Fajčenie

Ak fajčíte, odporúča sa, aby ste prestali, pretože fajčenie môže znižovať účinnosť týchto tabliet. Ak fajčíte alebo ak prestanete fajčiť počas liečby, povedzte to vášmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Neužívajte Adempas počas tehotenstva. Ak existuje možnosť, že by ste počas užívania týchto tabliet mohli otehotnieť, používajte spoľahlivé formy antikoncepcie. Taktiež sa odporúča, aby ste si každý mesiac robili tehotenský test. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože by to mohlo uškodiť vášmu dieťaťu. Počas užívania tohto lieku nedojčíte. Váš lekár rozhodne, či máte prestať dojčiť alebo ukončiť liečbu Adempasom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Adempas má stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako napríklad závrat. Pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov je potrebné poznať vedľajšie účinky tohto lieku (pozri časť 4).

Adempas obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Adempas obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Adempas

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou CTEPH alebo PAH. Počas prvých týždňov liečby vám bude musieť váš lekár merať v pravidelných intervaloch krvný tlak. Adempas je k dispozícii s rôznymi silami a na základe pravidelnej kontroly vášho krvného tlaku na začiatku liečby váš lekár zabezpečí, aby ste užívali vhodnú dávku.

Rozdrvené tablety:

Ak máte problémy s prehltnutím celej tablety, poraďte sa so svojím lekárom o iných spôsoboch užívania Adempasu. Tabletu môžete pred jej užitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je napríklad jablčné pyré.

Dávka

Odporúčaná počiatočná dávka je 1 tableta obsahujúca 1 mg užívaná 3-krát denne po dobu 2 týždňov. Tablety sa majú užívať 3-krát denne, s odstupom približne 6 až 8 hodín. Vo všeobecnosti sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak ste však náchylný k nízkemu krvnému tlaku (hypotenzii), nemali by ste zmeniť užívanie Adempasu s jedlom na užívanie bez jedla, pretože to môže ovplyvniť vašu reakciu na liek.

Váš lekár bude zvyšovať dávku každé 2 týždne až po maximálne 2,5 mg 3-krát denne (maximálna denná dávka 7,5 mg), pokiaľ sa u vás nevyskytnú žiadne vedľajšie účinky alebo veľmi nízky krvný tlak. V takomto prípade vám váš lekár predpíše Adempas s najvyššou dávkou, akú bez problémov znášate. Pre niektorých pacientov môžu byť dostatočné nižšie dávky podávané trikrát denne, pričom optimálnu dávku zvolí váš lekár.

Špeciálne upozornenia pre pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo pečeňou

Ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné upraviť vašu dávku. Ak máte závažné problémy s pečeňou (Child-Pugh C), neužívajte Adempas.

Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší

Ak máte 65 rokov alebo viac, lekár vám bude veľmi opatrne upravovať dávku Adempasu, pretože riziko nízkeho krvného tlaku je u vás vyššie.

Zvláštne upozornenie pre pacientov, ktorí fajčia

Ak začnete alebo prestanete fajčiť počas liečby týmto liekom, povedzte to svojmu lekárovi. Vaša dávka môže vyžadovať úpravu.

Ak užijete viac Adempasu, ako máte

Ak ste užili viac tabliet a pociťujete akékoľvek vedľajšie účinky (pozri časť 4), obráťte sa na svojho lekára. Ak sa vám zníži krvný tlak (čo môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat), môžete potrebovať okamžité lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Adempas

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak vynecháte dávku, pokračujte s nasledujúcou dávkou podľa plánu.

Ak prestanete užívať Adempas

Neprestávajúce užívať Adempas bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom, pretože tento liek zabraňuje postupu vášho ochorenia. Ak vašu liečbu treba prerušiť na 3 dni alebo dlhšie, pred opätovným začatím vašej liečby to oznámte vášmu lekárovi.

Ak u vás dochádza k zmene liečby medzi sildenafilom alebo tadalafilom a Adempasom

- Ak prestanete užívať sildenafil, musíte počkať najmenej 24 hodín, kým začnete užívať Adempas.
- Ak prestanete užívať tadalafil, musíte počkať najmenej 48 hodín, kým začnete užívať Adempas.
- Ak prestanete užívať Adempas a prechádzate na iný liek nazývaný inhibítor PDE5 (napr. sildenafil alebo tadalafil), musíte počkať najmenej 24 hodín od vašej poslednej dávky Adempasu, kým začnete užívať inhibítor PDE5.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Najzávažnejšími vedľajšími účinkami sú:

- **vykašliavanie krvi** (hemoptýza) (častý vedľajší účinok, môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb),
- **akútne krvácanie z pľúc** (pľúcna hemorágia) môže mať za následok vykašliavanie krvi, pozorovali sa prípady končiace smrťou (menej častý vedľajší účinok, môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb).

V takomto prípade **okamžite kontaktujte vášho lekára**, pretože môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

Celkový zoznam možných vedľajších účinkov:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- bolesť hlavy,
- závrat,
- problémy s trávením (dyspepsia),
- opuch končatín (periférny edém),
- hnačka,
- pocit na vracanie (nauzea) a vracanie.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- zápal žalúdka (gastritída),
- zápal v tráviacom systéme (gastroenteritída),
- zníženie počtu červených krviniek (anémia), ktorého príznakmi sú bledá pokožka, slabosť alebo dýchavičnosť,
- uvedomovanie si nepravidelného, silného alebo rýchleho búšenia srdca (palpitácia),
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- ťažkosti s dýchaním cez nos (upchatý nos),
- bolesť žalúdka, čriev alebo brucha (gastrointestinálna a abdominálna bolesť),
- pálenie záhy (gastroezofágová refluxná choroba),
- problémy s prehĺtaním (dysfágia),
- zápcha,
- plynatosť (abdominálna distenzia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Adempas

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Adempas obsahuje

- **Liečivo** je riociguát.

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg riociguátu.

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg riociguátu.

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg riociguátu.

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg riociguátu.

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg riociguátu.

- **Ďalšie zložky** sú:

Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, krospovidón (typ B), hypromelóza 5 cP, monohydrát laktózy, magnéziumstearát a natriumlaurylsulfát (ďalšie informácie o laktóze nájdete na konci časti 2).

Filmový povlak: hydroxypropylcelulóza, hypromelóza 3cP, propylénglykol (E 1520) a oxid titaničitý (E 171).

Adempas 1 mg a 1,5 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E 172).

Adempas 2 mg a 2,5 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Adempas a obsah balenia

Adempas je filmom obalená tableta:

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

- *0,5 mg tableta:* biele, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 0,5 a „R“.

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

- *1 mg tableta:* svetložlté, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1 a „R“.

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

- *1,5 mg tableta:* žltlooranžové, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1,5 a „R“.

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

- *2 mg tableta:* svetlooranžové, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2 a „R“.

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

- *2,5 mg tableta:* červenooranžové, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2,5 a „R“.

Tablety sú k dispozícii v nasledovných baleniach:

- 42 tabliet: dva priehľadné kalendárové blistre, každý s 21 tabletami.
- 84 tabliet: štyri priehľadné kalendárové blistre, každý s 21 tabletami.
- 90 tabliet: päť priehľadných blistrov, každý s 18 tabletami.
- 294 tabliet: štrnásť priehľadných kalendárových blistrov, každý s 21 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.