I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Adempas 0,5 mg filmtabletta
Adempas 1 mg filmtabletta
Adempas 1,5 mg filmtabletta
Adempas 2 mg filmtabletta
Adempas 2,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Adempas 0,5 mg filmtabletta
0,5 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 1 mg filmtabletta
1 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 1,5 mg filmtabletta
Adempas 1,5 mg: 1,5 mg riociguát filmtablettánként.

Adempas 2 mg filmtabletta
2 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 2,5 mg filmtabletta
2,5 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

Adempas 0,5 mg filmtabletta
37,8 mg laktózt (monohidrátként) tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 1 mg filmtabletta
37,2 mg laktózt (monohidrátként) tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 1,5 mg filmtabletta
36,8 mg laktózt (monohidrátként) tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 2 mg filmtabletta
36,3 mg laktózt (monohidrátként) tartalmaz filmtablettánként.

Adempas 2,5 mg filmtabletta
35,8 mg laktózt (monohidrátként) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

- *Adempas 0,5 mg filmtabletta:* fehér, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 0,5 és “R” jelzésekkel.
- *Adempas 1 mg filmtabletta:* halványsárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1 és “R” jelzésekkel.

- *Adempas 1,5 mg filmtabletta:* sárgás narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1,5 és "R" jelzésekkel.
- *Adempas 2 mg filmtabletta:* halványnarancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2 és "R" jelzésekkel.
- *Adempas 2,5 mg filmtabletta:* vöröses narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2,5 és "R" jelzésekkel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertensio (CTEPH)

Az Adempas a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartozó felnőtt betegek kezelésére javallt
- inoperábilis CTEPH-ban,
- műtéti kezelés után persistens vagy recurrens CTEPH-ban,

a fizikai terhelhetőség javítására (lásd 5.1 pont).

Pulmonalis arteriás hypertonia (PAH)

Felnőttek
Az Adempas - monoterápiában vagy endotelin receptor antagonistákkal együttesen adva - a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartozó felnőtt betegek kezelésére javallt pulmonalis arteriás hypertoniában (PAH) a fizikai terhelhetőség javítására.
A hatásosságot olyan PAH betegcsoportban igazolták, amelyben etiológia szerint idiopathias és örökletes PAH-ban, valamint kötőszöveti betegséghez társuló PAH-ban szenvedő betegek vettek részt (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők
Az Adempas a WHO szerinti II-III-as funkcionális osztályba (FC) tartozó, 18 év alatti és ≥50 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek PAH kezelésére javallt endotelin receptor antagonistákkal kombinációban (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a CTEPH vagy a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

Adagolás

Kezdőadag
Az ajánlott kezdőadag napi 3-szor 1 mg, 2 héten keresztül. A tablettát napi 3-szor, körülbelül 6-8 órás időközökkel kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Adagbeállítás

Felnőttek
Az adagot 2 hetente, napi 3-szor 0,5 mg-mal kell növelni, a maximális, napi 3-szor 2,5 mg-os adagig, ha a szisztolés vérnyomás ≥95 Hgmm, és a betegnél nem észlelhetők alacsony vérnyomásra utaló tünetek. Egyes, PAH-ban szenvedő betegeknél, napi 3-szor 1,5 mg-os adag mellett megfelelő javulás érhető el a 6 perces sétatesztben (6-minute walk distance, 6MWD) (lásd 5.1 pont). Ha a szisztolés vérnyomás 95 Hgmm alá csökken, akkor az adag csak akkor tartható fenn, ha a betegnél nem

észlelhetők alacsony vérnyomásra utaló jelek és tünetek. Ha az adag növelése során a szisztolés vérnyomás bármikor 95 Hgmm alá csökken, és a betegnél megjelennek az alacsony vérnyomás jelei vagy tünetei, akkor az aktuális adagot csökkenteni kell napi 3-szor 0,5 mg-mal.

Gyermekek és serdülők 6 éves életkortól
Az Adempas gyermekgyógyászati felhasználásra ≥50 kg testtömegű betegek részére tabletta formájában elérhető.
A riociguát adagjának beállítását a beteg szisztolés vérnyomása és a kezelőorvos/egészségügyi személyzet megítélése szerinti általános tolerálhatóság alapján kell elvégezni. Ha a szisztolés vérnyomás a 6. életévét betöltött, de 12 év alatti korosztályban ≥90 Hgmm, illetve a 12. életévét betöltött, de 18 év alatti korosztályban ≥95 Hgmm, és a betegnél nem észlelhetők alacsony vérnyomásra utaló jelek és tünetek, az adagot 2 hetente 0,5 mg-mal kell növelni, a maximális napi 3-szor 2,5 mg-os adagig.
Ha a szisztolés vérnyomás ezen meghatározott szintek alá csökken, akkor az adag csak akkor tartható fenn, ha a betegnél nem észlelhetők alacsony vérnyomásra utaló jelek és tünetek. Ha az adag növelése során a szisztolés vérnyomás bármikor ezen meghatározott szintek alá csökken, vagy a betegnél megjelennek az alacsony vérnyomás jelei vagy tünetei, akkor az aktuális adagot csökkenteni kell napi 3-szor 0,5 mg-mal.
(Az egyéb javallatokra és korcsoportokra vonatkozó további információkat lásd alább.)

Fenntartó adag

Az egyénileg megállapított adagot kell fenntartani, hacsak nem jelentkeznek alacsony vérnyomásra utaló jelek és tünetek.
A felnőttek, valamint a legalább 50 kg testtömegű gyermekek és serdülők maximális napi adagja 7,5 mg (azaz napi 3-szor 2,5 mg).
Ha egy adag kimarad, akkor a kezelést a terv szerinti, soron következő adaggal kell folytatni.
Ha a beteg nem tolerálja a kezelést, akkor minden esetben megfontolandó az adag csökkentése.

A kezelés megszakítása

Ha a kezelést 3 napra vagy annál hosszabb időre fel kell függeszteni, akkor 2 héten keresztül, napi 3 - szor 1 mg-os adaggal kell újrakezdeni a kezelést, és a fent leírt adagnövelés szerint kell folytatni.

Átállás foszfodieszteráz-5 (PDE-5) inhibitorok és riociguát között

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetében a szildenafil szedését legalább 24 órával a riociguát bevétele előtt meg kell szakítani.
A tadalafil szedését felnőttek esetében legalább 48 órával, gyermekek és serdülők esetében legalább 72 órával a riociguát bevétele előtt meg kell szakítani.
Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetében a riociguát szedését legalább 24 órával a PDE-5 inhibitor bevétele előtt meg kell szakítani.
Javasolt a vérnyomáscsökkenés jeleinek és tüneteinek megfigyelése bármely átállást követően (lásd 4.3, 4.5 és 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

A kezelés kezdetekor az egyéni adagbeállítás lehetővé teszi, hogy az adagot a beteg igényeihez igazítsák.

Idősek
Idős betegeknél (65 éves vagy idősebb) az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért a riociguát alkalmazása ellenjavallt ezeknél a betegeknél (lásd 4.3 pont). Közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedő betegeknél a gyógyszer magasabb expozícióját észlelték (lásd 5.2 pont). Különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során.
Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan.

Vesekárosodás
Súlyos vesekárosodásban (<30 ml/perces kreatinin-clearance) szenvedő betegeknél korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok, míg dializált betegekkel kapcsolatban nincsenek adatok. Ezért a riociguát alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél (lásd 4.4 pont).
Enyhe és közepesen súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance: <80 - 30 ml/perc) szenvedő betegeknél a gyógyszer magasabb expozícióját észlelték (lásd 5.2 pont). Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során.
Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok vesekárosodásban szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan.

Beállított dózisú, több CYP útvonalat / P-glycoproteint (P-gp) és emlőrák rezisztencia proteint (BCRP - breast cancer resistance protein) erősen gátló gyógyszerekkel történő kezelés alatt álló betegek
A riociguát egyidejű alkalmazása több CYP útvonalat és P-gp-t / BCRP-t erősen gátló szerekkel, úgymint a gombaellenes azolokkal (pl. ketokonazol, itrakonazol) vagy a HIV proteáz gátlókkal (pl. ritonavir), emelik a riociguát expozícióját (lásd 4.5 pont). Amikor a riociguát-kezelést olyan betegeknél kezdik el, akik beállított dózisú, több CYP útvonalat és P-gp / BCRP-t erősen gátló gyógyszerekkel végzett kezelés alatt állnak, javasolt a napi 3-szori 0,5 mg kezdődózis alkalmazása, hogy mérsékelni lehessen hypotonia kockázatát. Figyelemmel kell kísérni a beteget a kezelés kezdeténél és a kezelés folyamán a hypotonia jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Javasolt a dózis csökkentése olyan betegek esetében, akik 1,0 mg vagy ennél nagyobb dózisban kapják a riociguátot, ha a betegnél kialakulnak a hypotonia jelei vagy tünetei (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok gyermekek és serdülők CYP útvonalat / P-gp-t és BCRP-t erősen gátló szerekkel történő együttes szisztémás kezelésére vonatkozóan.

Gyermekek és serdülők
A riociguát biztonságosságát és hatásosságát az alábbi gyermekgyógyászati populációkban nem igazolták:
- 6 év alatti gyermekek (lásd 4.1 pont) biztonsági aggályok miatt. A nem klinikai adatok a csont növekedésére gyakorolt nemkívánatos hatásokat mutatnak (lásd 5.3 pont).
- PAH-ban szenvedő, 6. életévét betöltött, de 12 év alatti gyermekek, akiknél a kezelés kezdetekor a szisztolés vérnyomás <90 Hgmm volt (lásd 4.3 pont),
- PAH-ban szenvedő, 12. életévét betöltött, de 18 év alatti gyermekek és serdülők, akiknél a kezelés kezdetekor a szisztolés vérnyomás <95 Hgmm volt (lásd 4.3 pont),
- CTEPH-ban szenvedő, 18 év alatti gyermekek és serdülők (lásd 4.1 pont).

Klinikai vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre, ezért nem javasolt a riociguát ezekben a populációkban..

Dohányzók
Az aktív dohányzóknak a dohányzás abbahagyását kell javasolni a kezelésre adott kisebb válasz kockázata miatt. A riociguát plazmakoncentrációja dohányzóknál alacsonyabb a nem dohányzókhoz képest. Dohányzóknál, illetve a kezelés ideje alatt dohányozni kezdőknél szükséges lehet az adag növelése a maximális napi adagra, azaz napi 3-szor 2,5 mg-ra (lásd 4.5 és 5.2 pont).
A dohányzást abbahagyó betegeknél az adag csökkentésére szükség lehet.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Étel
A tabletták általában étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők. A hipotenzióra hajlamos betegeknél elővigyázatosságból, nem javasolt a riociguát éhomi vagy étkezés utáni bevételi módját váltogatni, mert a riociguát éhomi plazma-csúcskoncentrációja az éhgyomri állapotaban magasabb lehet, mint az étkezés utániban (lásd 5.2 pont).

A tabletták összetört formában történő alkalmazása
A tabletta egészben történő lenyelésére képtelen betegek számára az Adempas tabletta közvetlenül az alkalmazást megelőzően összetörhető, és vízzel vagy pépes étellel, például almapürével elkeverhető, és szájon át beadható (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Egyidejű alkalmazás PDE-5 gátlókkal (mint például szildenafil, tadalafil, vardenafil) (lásd 4.2 és 4.5 pont).
- Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C).
- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.4, 4.5 és 4.6 pont).
- Egyidejű alkalmazás bármilyen gyógyszerformájú nitráttal vagy nitrogén-monoxid-donor vegyületekkel (mint például amil-nitrit), beleértve a „poppers”-nek nevezett partidrogokat is (lásd 4.5 pont).
- Egyidejű alkalmazás más szolubilis guanilát-cikláz stimulátorokkal.
- A kezelés megkezdése
  - 6. életévét betöltött, de 12 év alatti gyermekek esetében <90 Hgmm-es szisztolés vérnyomás fennállása mellett,
  - 12 éves és ennél idősebb betegeknél <95 Hgmm-es szisztolés vérnyomás mellett.
- Idiopátiás intersticiális pneumonitisszel társuló pulmonális hipertóniában (IIP-PH) szenvedő betegek (lásd 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pulmonalis arteriás hypertoniában a riociguáttal végzett vizsgálatok főleg idiopathias vagy örökletes PAH és kötőszöveti betegséghez társuló PAH formákkal történtek. A riociguát alkalmazása egyéb, nem vizsgált PAH formáknál nem javasolt (lásd 5.1 pont).
Chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertoniában a választandó kezelés a pulmonalis endarterectomia, mivel ez potenciálisan kuratív megoldás lehet. A riociguát-kezelés előtt, az elfogadott klinikai gyakorlatnak megfelelően, szakértőnek kell elbírálni, hogy operálható-e az elváltozás.

<u>Pulmonalis venoocclusiv betegség</u>

A pulmonalis értágítók szignifikánsan ronthatják a pulmonalis venooclusiv betegségben (PVOD) szenvedők cardiovascularis állapotát. Ezért a riociguát alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt. Amennyiben pulmonalis oedema jelei lépnek fel, akkor meg kell fontolni a társuló PVOD lehetőségét, és a riociguát-kezelést abba kell hagyni.

Légúti vérzés

Pulmonalis hypertoniában szenvedő betegeknél megnő a légúti vérzés valószínűsége, különösen a véralvadásgátló kezelésben részesülő betegek körében. A véralvadásgátlókat szedő betegeknek a mindennapos orvosi gyakorlatnak megfelelő, körültekintő ellenőrzése javasolt.
A súlyos és halálos légúti vérzés kockázata tovább emelkedhet riociguát-kezelés során, különösen olyan rizikófaktorok fennállása esetén, mint például a közelmúltban előforduló súlyos, haemoptoés epizódok, amelyekbe az arteria bronchialis embolisatióval kezelt esetek is beletartoznak. A riociguát alkalmazása kerülendő olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében súlyos haemoptoe szerepel, vagy akiknél korábban arteria bronchialis embolisatiót végeztek. Légúti vérzés esetén a gyógyszert felíró orvosnak rendszeresen értékelni kell a kezelés folytatásának előnyét és kockázatát.
A riociguátot szedő betegek között súlyos vérzés 2,4%-ban (12/490) lépett fel, szemben a placebót kapott betegek 0/214-es arányával. Súlyos haemoptoe a riociguátot szedő betegek 1%-ánál (5/490) - ideértve egy végzetes eseményt is -, míg a placebót kapóknál 0/214 arányban fordult elő. A súlyos vérzéses események között 2 betegnél vaginalis vérzés, 2 esetén a katéter bevezetésnek a helyén fellépő haemorrhagia és 1-1 esetben subduralis haematoma, haematemesis és intraabdominalis vérzés jelentkezett.

Alacsony vérnyomás

A riociguát értágító tulajdonsággal rendelkezik, ami vérnyomáscsökkenéshez vezethet. A riociguát felírása előtt az orvosnak alaposan meg kell fontolnia, hogy bizonyos alapbetegségek fennállása esetén a betegnek káros lehet-e az értágító hatás (pl. vérnyomáscsökkentő kezelésben részesül vagy alacsony a nyugalmi vérnyomása, hypovolaemiában, súlyos balkamrai kiáramlási akadály vagy autonóm funkciózavar esetén).
A riociguát nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknek a szisztolés vérnyomása 95 Hgmm alatt van (lásd 4.3 pont). A 65 évesnél idősebb betegeknél az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért a riociguát elővigyázatossággal alkalmazandó ezeknél a betegeknél.

Vesekárosodás

Súlyos fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő felnőtt betegeknél korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok, míg dializált betegekkel kapcsolatban nincsenek adatok, ezért a riociguát alkalmazása nem javasolt e betegek körében. Enyhe vagy közepesen súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeket bevontak a pivotális vizsgálatokba. Ezeknél a betegeknél a riociguát expozíciója emelkedik (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél az alacsony vérnyomás kockázata fokozott, ezért különös óvatossággal kell eljárni az egyedi adagbeállítás során.

Májkárosodás

Súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő felnőtt betegekkel nincs tapasztalat; a riociguát alkalmazása ellenjavallt ezeknél a betegeknél (lásd 4.3 pont). Farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B) szenvedőknél emelkedett a riociguát-expozíció (lásd 5.2 pont). Különös óvatossággal kell eljárni az egyéni adagbeállítás során.

Nincs klinikai tapasztalat a riociguáttal olyan betegeknél, akiknél a kezelés megkezdése előtt emelkedett volt a máj aminotranszferázok (>a normáltartomány felső határértékének (ULN) 3-szorosa), vagy a direkt bilirubin (>2 × ULN) szintje. Ezeknél a betegeknél a riociguát alkalmazása nem javasolt.

Terhesség/fogamzásgátlás

A riociguát ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Ezért azon nőknek, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Minden hónapban javasolt a terhességi teszt elvégzése.

Dohányzók

A riociguát plazmakoncentrációja dohányzóknál alacsonyabb a nem dohányzókhoz képest. A riociguát-kezelés ideje alatt dohányozni kezdőknél, illetve a dohányzást abbahagyóknál szükséges lehet az adag módosítása (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

- Több CYP útvonalat és a P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszerekkel, mint például az azol-típusú gombaellenes szerekkel (pl. ketokonazol, pozakonazol, itrakonazol) vagy HIV proteáz gátlókkal (pl. ritonavir) történő egyidejű alkalmazás a riociguát-expozíció kifejezett növekedését eredményezi (lásd 4.5 és 5.2 pontok).
- Az olyan beteg esetében, akik beállított dózisú, több CYP útvonalat és P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszereket kapnak, a riociguát felírása előtt egyéni előny-kockázat értékelés szükséges. A hypotonia kockázatának csökkentése érdekében javasolt a dózis csökkentése és a hypotonia jeleinek és tüneteinek monitorizálása (lásd 4.2 és 4.5 pontok).
- Beállított dózisú riociguát -kezelés alatt álló betegek esetében a több CYP útvonalat és P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése nem javasolt, mivel a korlátozott számú adatok miatt nem lehet javasolt dózist megadni. Más készítménnyel végzett kezelések megfontolása javasolt.
- A riociguát a CYP1A1 erős gátlóival, mint például a tirozin-kináz gátló erlotinibbel és a P-glikoprotein (P-gp)/emlőrák rezisztencia protein (BCRP) erős gátlóival, mint például az immunszuppresszáns ciklosporin A-val történő egyidejű alkalmazása növelheti a riociguát-expozíciót (lásd 4.5 és 5.2 pont). Ezek a gyógyszerek elővigyázatossággal alkalmazandók. A vérnyomást ellenőrizni kell és meg kell fontolni a riociguát adagjának csökkentését.

Az Adempas laktózt tartalmaz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Az Adempas nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek. Gyermekek és serdülők esetén az interakciók nem ismertek teljes mértékben. A felnőttek vizsgálatából származó interakciós vizsgálatok adatait, valamint a 4.4 pontban található figyelmeztetéseket figyelembe kell venni a gyermekgyógyászati populáció esetében.

Farmakodinámiás interakciók

Nitrátok
Egy klinikai vizsgálatban a legnagyobb adag riociguát (napi 3-szor alkalmazott 2,5 mg-os tabletta)

potencírozta az Adempas bevétele után 4 és 8 órával sublingualisan alkalmazott nitroglicerin (0,4 mg) vérnyomáscsökkentő hatását. Ezért a riociguát egyidejű alkalmazása ellenjavallt bármilyen gyógyszerformájú nitráttal vagy nitrogén-monoxid-képző vegyületekkel (mint például amil-nitrit), beleértve a „poppers”-nek nevezett partidrogokat is (lásd 4.3 pont).

PDE-5 gátlók
Állatmodellekkel végzett preklinikai vizsgálatok a riociguát szildenafillal vagy vardenafillal történő kombinációja esetén additív vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak. Egyes esetekben az adag növelésével a szisztémás vérnyomásra kifejtett additív hatást meghaladó választ észleltek.
Egy feltáró jellegű interakciós vizsgálatban 7, PAH-ban szenvedő, stabil szildenafil-kezelésben (napi 3-szor 20 mg) részesülő betegnél alkalmazott egyszeri adag riociguát (0,5 mg és 1 mg, egymás után) additív hemodinamikai hatást mutatott. Az 1 mg-ot meghaladó riociguát-adagokat ebben a vizsgálatban nem tanulmányozták.
Egy olyan, 12 hetes vizsgálatot végeztek, amelyben 18, PAH-ban szenvedő, stabil szildenafil-kezelésben (napi 3-szor 20 mg) részesülő és riociguátot (napi 3-szor 1,0-2,5 mg) kapó betegeket hasonlítottak össze a csak szildenafilt szedő betegekkel. Ennek a vizsgálatnak a hosszú távú kiterjesztése során (nem kontrollos), a szildenafil és a riociguát egyidejű alkalmazása a kezelés nagy arányban történő megszakításához vezetett, elsősorban alacsony vérnyomás miatt. A vizsgált populációban nem volt bizonyíték a kombináció kedvező klinikai hatására.
A riociguát és a PDE-5 gátlók egyidejű alkalmazása (mint például szildenafil, tadalafil, vardenafil) ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).
A RESPITE egy 24 hetes, nem kontrollos vizsgálat volt, melyben 61, stabil PDE-5 inhibitorokkal kezelt PAH betegnél vizsgálták a PDE-5 inhibitorokról riociguátra való átállást. Mindegyik beteg WHO funkcionális beosztás szerinti III. stádiumú volt, és 82%-uk háttérterápiaként endothelin receptor antagonista (ERA) terápiában részesült. A PDE-5 inhibitorokról riociguátra való átmenet terápiamentes medián ideje szildenafil esetében 1 nap, tadalafil esetében pedig 3 nap volt. Összességében a vizsgálat során megfigyelt biztonságossági profil összehasonlítható volt azzal, amelyet a pivotális vizsgálatok során figyeltek meg, és az átállási időszakban semmilyen súlyos nemkívánatos eseményt nem jelentettek. 6 beteg (10%) legalább egy klinikai állapot romlását tapasztalta, beleértve kettő, nem a vizsgálati gyógyszerhez kapcsolódó halálesetet. A kiindulási értékekhez viszonított változások kedvező hatásokat mutattak bizonyos betegeknél, pl. a 6MWD (+31m), az agy nátriureticus peptidjének N-terminális prohormon (NT-proBNP) szintjének (-347 pg/ml), valamint a WHO FC I/II/III/IV% (2/52/46/0) kardiális indexének (+0,3 l/perc/m^2) javulása.

Szolubilis guanilát-cikláz stimulátorok
Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt más szolubilis guanilát-cikláz stimulátorokkal (*lásd 4.3 pont*).

Warfarin/fenprokumon
A riociguáttal és warfarinnal történő egyidejű kezelés nem változtatta meg a protrombin idő véralvadásgátló által kiváltott megnyúlását. A riociguát egyidejű alkalmazása más kumarinszármazékokkal (pl. fenprokumon) várhatóan nem változtatja meg a protrombin időt.
In vivo körülmények között a farmakokinetikai interakció hiányát igazolták a riociguát és a CYP2C9 szubsztrát warfarin között.

Acetilszalicilsav
Embernél a riociguát nem fokozta a vérzési idő acetilszalicilsav által kiváltott megnyúlását, illetve nem befolyásolta a thrombocyta aggregációt.

Más anyagok hatása a riociguátra

A riociguát főleg a citokróm P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) által mediált oxidatív metabolizmuson keresztül ürül, a riociguát változatlan formában, közvetlenül az epével/széklettel, illetve glomeruláris filtráció útján, a vesében választódik ki.

Több CYP útvonalat vagy P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás

Nagy hatékonyságú antiretrovirális terápia (HAART- Highly active antiretroviral therapy)

Az abakavirról, az rilpivirinről, az efavirenzről, a ritonavirról, a kobicisztátról és az elvitegravirról *in vitro* igazolták, hogy gátoltják a CYP1A1-t és a riociguát metabolizmusát, melyből a felsorolás szerint az abakavir volt a legerősebb inhibitor. A kobicisztát, a ritonavir, az atazanavir és a darunavir emelett CYP3A inhibitorként vannak osztályozva. Ezen kívül a ritonavir P-gp gátlást mutatott.

A HAART hatását (beleértve az abakavir, az atazanavir, a kobicisztát, a darunavir, a dolutegravir, az efavirenz, az elvitegravir, az emtricitabin, a lamuvidin, a rilpivirin, a ritonavir és a tenofovir különböző kombinációit) HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél vizsgálták a riociguátra. HAART kombinációkkal történő egyidejű alkalmazás a riociguát átlagos AUC értékének 160%-os és a C_{max} értékének körülbelül 30%-os növekedéséhez vezetett. Az egyszeri dozisú 0,5 mg riociguátot a HAART-ban alkalmazott HIV elleni gyógyszerekkel kombinációban szedő, HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil általánosságokban hasonló a más beteg populációknál megfigyelttel.

Annak érdekében, hogy mérsékelni lehessen a hypotonia kockázatát a riociguát alkalmazásának megkezdésénél olyan betegek esetében, akik beállított dózisú, több CYP útvonalat (főleg a CYP1A1 és CYP3A4) és P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszereket kapnak, mint pl. a HAART esetében, egy csökkentett kezdődózis javasolt. Javasolt ezen betegek megfigyelése hypotonia jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Gombaellenes készítmények

A CYP3A4 és P-glikoprotein (P-gp) erős gátlószereként osztályozott ketokonazolról *in vitro* azt igazolták, hogy a riociguát metabolizmusának és kiválasztódásának tekintetében több úton is gátolja a CYP-et és a P-gp-t/emlőrák rezisztencia proteint (BCRP) (lásd 5.2 pont). Napi egyszer 400 mg ketokonazol egyidejű alkalmazása a riociguát átlagos AUC-értékének 150%-os (akár 370%-os), míg az átlagos C_{max}-értékének 46%-os növekedéséhez vezetett. A terminális felezési idő 7,3 óráról 9,2 órára nőtt, míg a teljestest-clearance 6,1 l/h-ról 2,4 l/h-ra csökkent.

Annak érdekében, hogy mérsékelni lehessen a hypotonia kockázatát a riociguát alkalmazásának a megkezdésénél olyan betegek esetében, akik beállított dózisú, több CYP útvonalat (főleg a CYP1A1 és CYP3A4) és P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszereket kapnak, mint pl. a ketokonazol, a pozakonazol vagy az itrakonazol, egy csökkentett kezdődózis javasolt. Javasolt ezen betegek megfigyelése hypotonia jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Egyéb CYP és P-gp/BCRP gátlókkal való együttes alkalmazás

A P-gp/BCRP-t erősen gátló gyógyszerek, mint például az immunszuppresszív ciklosporin A, elővigyázatossággal alkalmazandók (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az UDP-glikoziltranszferáz (UGT) 1A1 és 1A9 inhibitorok potenciálisan megnövelhetik a riociguát farmakológiailag aktív (farmakológiai aktivitás: a riociguát hatásának 1/10-e - 1/3-a) M1 metabolitjának az expozícióját. Ezekkel a hatóanyagokkal történő egyidejű alkalmazás esetén kövesse a javasolt adagbeállítást (lásd 4.2 pont).

Az *in vitro* vizsgált rekombináns CYP izoformák közül a CYP1A1 katalizálta leghatékonyabban a riociguát átalakulását a fő metabolittá. A tirozin-kináz gátlók osztályát a CYP1A1 erős gátlóiként azonosították, és ezek közül, *in vitro* körülmények között, az erlotinib és gefitinib mutatta a legnagyobb gátló hatást. Ezért egyes gyógyszerek közötti interakciók a CYP1A1 gátlásán keresztül, a riociguát-expozíció emelkedését eredményezhetik, különösen dohányzóknál (lásd 5.2 pont). Az erős CYP1A1 gátlók elővigyázatossággal alkalmazandók (lásd 4.4 pont).

Gyomor pH-t növelő készítményekkel való együttes alkalmazás

Savas közeggel összevetve a riociguát csökkent oldhatóságot mutat semleges pH-értéken. A gyomor-bél rendszer felső szakaszán a pH-t növelő gyógyszerek egyidejű alkalmazása alacsonyabb orális biológiai hasznosuláshoz vezethet. Az alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid antacidok egyidejű alkalmazása 34%-kal csökkentette a riociguát átlagos AUC-értékét, míg 56%-kal az átlagos C_{max}-értékét (lásd 4.2 pont). Az antacidokat a riociguát alkalmazása előtt legalább 2 órával vagy utána legalább 1 órával kell bevenni.

CYP3A4 induktorokkal való együttes alkalmazás

Boszentán – amely beszámolók alapján a CYP3A4 közepesen erős induktora – hatására PAH-ban szenvedő betegeknél a riociguát dinamikus egyensúlyi koncentrációja 27%-al csökkent (lásd 4.1 és 5.1 pont). Boszentánnal való egyidejű alkalmazás esetén kövesse a javasolt adagbeállítást (lásd 4.2 pont).

A riociguát egyidejű alkalmazása a CYP3A4 erős induktoraival (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál vagy közönséges orbáncfű) szintén a riociguát plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. Erős CYP3A4 induktorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén kövesse a javasolt adagbeállítást (lásd 4.2 pont).

Dohányzás

Cigarettázóknál a riociguát-expozíció 50-60%-kal csökken (lásd 5.2 pont). Ezért a dohányzás abbahagyása javasolt a betegeknek (lásd 4.2 pont).

A riociguát hatása más anyagokra

A riociguát és a fő metabolitja a CYP1A1 erős gátlószerei *in vitro* körülmények között. Ezért a jelentős mértékben a CYP1A1 által mediált biotranszformáció útján eltávolított gyógyszerek, mint például az erlotinib vagy a graniszetron és a riociguát közötti klinikailag releváns interakció nem zárható ki.

Terápiás plazmakoncentrációk esetén, *in vitro* körülmények között a riociguát és a fő metabolitja nem gátolja és nem is indukálja a CYP főbb izomformáit (ideértve a CYP3A4-et) vagy transzportereket (pl. P-gp/BCRP).

A betegeknek tilos teherbe esniük a riociguáttal történő kezelés időszaka alatt (lásd 4.3 pont). A riociguátnak (napi 3-szor 2,5 mg) nem volt klinikailag jelentős hatása egészséges nők által egyidejűleg szedett levonorgesztrelt és etinilösztradiolt tartalmazó kombinált orális fogamzásgátlók plazmaszintjére. Ezen a vizsgálaton alapulva, és mivel a riociguát nem indukálja egyik releváns metabolikus enzimet sem, más hormonális fogamzásgátlóval sem lehet farmakokinetikai interakcióra számítani.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás

Fogamzóképes felnőtt és serdülőkorú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a riociguát -kezelés alatt.

Terhesség

A riociguát terhes nőknél történő alkalmazásáról nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást és placentán történő átjutást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ezért a riociguát ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Havonta javasolt terhességi tesztet végezni.

Szoptatás

A riociguát szoptató nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletekből származó adatok azt jelzik, hogy a riociguát kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatott csecsemőkre kifejtett potenciálisan súlyos mellékhatások miatt a riociguát nem alkalmazható a szoptatás alatt. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A gyógyszer alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A termékenységre kifejtett hatások értékelésére embereknél nem végeztek a riociguáttal kapcsolatos, specifikus vizsgálatokat. Egy patkányokkal végzett reprodukciós toxicitási vizsgálat során, a here tömegének csökkenését észlelték, de termékenységre kifejtett hatás nem volt (lásd 5.3 pont). Ennek a felismerésnek az emberekre vonatkozó klinikai jelentősége nem ismert.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A riociguát közepes mértékben befolyásolja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Szédülésről számoltak be, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Kerékpározás, gépjárművezetés vagy gépek üzemeltetése előtt a betegnek tisztában kell lenni azzal, hogy ő hogyan reagál erre a gyógyszerre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A riociguát biztonságosságát III. fázisú vizsgálatokban értékelték 650, CTEPH-ban vagy PAH-ban szenvedő, legalább egy adag riociguátot kapott felnőtt beteg részvételével (lásd 5.1 pont). A nem kontrollos, hosszú távú, kiterjesztett vizsgálatokban végzett hosszabb megfigyelés során a biztonságossági profil hasonló volt a placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatokban megfigyelthez.

A legtöbb mellékhatást az érrendszerben vagy a gyomor-bél rendszerben található simaizomsejtek elernyedése okozza.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás, amely a riociguát-kezelésben (legfeljebb napi háromszor 2,5 mg) részesülő betegek ≥10%-ánál fordul elő, a fejfájás, szédülés, emésztési zavar, perifériás ödéma, hányinger, hasmenés és hányás volt.

A riociguát-kezelésben részesülő, CTEPH-ban vagy PAH-ban szenvedő betegeknél megfigyeltek súlyos haemoptoét és tüdővérzést, köztük végzetes kimenetelű eseteket is (lásd 4.4 pont).

Az Adempas biztonságossági profilja CTEPH-ban vagy PAH-ban szenvedő betegeknél hasonlónak mutatkozott, ezért a 12 és 16 hetes, placebokontrollos klinikai vizsgálatok alapján azonosított mellékhatások az alábbi táblázatban, összevont előfordulási gyakoriság szerint kerültek feltüntetésre (lásd 1. táblázat).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Adempas-szal kapcsolatban jelentett mellékhatások az alábbi táblázatban MedDRA szervrendszerenként és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥ 1/10 000–< 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a rendelkezésekre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

1. táblázat: Az Adempas alkalmazása mellett felnőtt betegekben jelentett mellékhatások a III. fázisú vizsgálatok során (egyesített CHEST 1 és PATENT 1 adatok)

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Gastroenteritis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia (beleértve a vonatkozó laboratóriumi paramétereket)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés, Fejfájás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio	
Érbetegségek és tünetek		Alacsony vérnyomás	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe, Epistaxis, Orrdugulás	Tüdővérzés*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztési zavar, Hasmenés, Hányinger, Hányás	Gastritis, Gastrooesophagealis reflux betegség, Dysphagia, Gyomor-bél rendszeri és hasi fájdalom, Székrekedés, Hasfeszülés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma		

* végzetes tüdővérzést a nem kontrollos, hosszú távú, kiterjesztett vizsgálatokban jelentettek

Gyermekek és serdülők

A riociguát biztonságosságát 24, 6. életévét betöltött, de 18 év alatti gyermek és serdülő beteg bevonásával vizsgálták 24 héten keresztül egy nyílt, nem kontrollos vizsgálatban (PATENT-CHILD), amely egy 8 hétig tartó, 1 mg-mal (testtömegre igazítottan) kezdett egyéni adagbeállítási fázisból, egy 16 hétig tartó fenntartó fázisból (lásd 4.2 pont) és az azt követő opcionális hosszú távú kiterjesztett

fázisból áll. A leggyakoribb mellékhatások, a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatot is ide számítva, a 24 betegből 4-nél jelentkező alacsony vérnyomás, és a 24 betegből 2-nél előforduló fejfájás voltak.

A biztonságossági adatok összességében megegyeznek a felnőttek esetén megfigyelt biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Felnőtteknél véletlen túladagolásról számoltak be, amely 2-32 napig, napi 9-25 mg-os riociguát összadagokkal történt. A mellékhatások hasonlóak voltak a kisebb adagoknál megfigyeltekhez (lásd 4.8 pont).

Túladagolás esetén standard szupportív kezelést kell alkalmazni, szükség szerint.
Jelentősen alacsony vérnyomás esetén aktív cardiovascularis támogatás válhat szükségessé.
A riociguát magas plazmafehérje-kötődése alapján várhatóan nem dializálható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antihypertensivumok (antihypertensivumok pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére)
ATC kód: C02KX05

Hatásmechanizmus

A riociguát a cardiopulmonalis rendszerben található enzim és nitrogén-monoxid (NO) receptor, a szolubilis guanilát-cikláz (sGC) stimulátora. Amikor a NO kötődik az sGC-hez, az enzim a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) jelátvivő molekula szintézisét katalizálja. Az intracelluláris cGMP fontos szerepet játszik az értónust, proliferációt, fibrózist és gyulladást befolyásoló folyamatok szabályozásában.
A pulmonalis hypertonia endothel dysfunctióval, a NO csökkent szintézisével és a NO-sGC-cGMP útvonal elégtelen stimulálásával jár.
A riociguát kettős hatásmechanizmussal rendelkezik. A NO-sGC kötés stabilizálásával érzékenyíti az sGC-t az endogén NO-ra. A riociguát továbbá az NO-tól függetlenül, közvetlenül is stimulálja az sGC-t.
A riociguát helyreállítja az NO-sGC-cGMP útvonalat, és fokozott cGMP termelődéséhez vezet.

Farmakodinámiás hatások

Az NO-sGC-cGMP útvonal helyreállításával a riociguát jelentős javulást eredményez a pulmonalis vascularis hemodinamikában, és fokozza a fizikai teljesítőképességet.
Közvetlen összefüggés van a riociguát plazmakoncentrációja és az olyan hemodinamikai paraméterek között, mint például a systemás és pulmonalis vascularis resistencia, szisztolés vérnyomás és perctérfogat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság CTEPH-ben szenvedő felnőtt betegeknél

Egy randomizált, kettős vak, nemzetközi, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatot (CHEST-1) végeztek 261 felnőtt beteg bevonásával, akik inoperábilis chronicus thromboemboliás pulmonalis hypertoniában (CTEPH) (72%), illetve pulmonalis endarterectomia (PEA) után persistens vagy recurrens CTEPH-ben (28%) szenvedtek. Az első 8 hét során a riociguát adagját 2 hetente, a beteg szisztolés vérnyomása, illetve az alacsony vérnyomás tünetei alapján állították be az optimális egyéni adagig (tartomány: napi 3-szor 0,5 - 2,5 mg), amelyet azután fenntartottak további 8 hétig. A vizsgálat elsődleges végpontja a 6 perces sétateszt során megtett távolság (6-minute walk distance, 6MWD) placebóval korrigált változása volt, a kiindulás és az utolsó vizit (16. hét) között.
Az utolsó vizit alkalmával a riociguáttal kezelt betegeknél a 6MWD növekedése 46 m volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 25 m - 67 m; $p<0,0001$) a placebóhoz képest. Az eredmények az értékelt fő alcsoportokban megegyeztek (ITT elemzés, lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A riociguát hatása a 6MWD-re a CHEST-1 utolsó vizitje során vizsgálva

Teljes betegpopuláció	**Riociguát (n=173)**	**Placebo (n=88)**
Kiindulás (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI, [p-érték]	46 25 – 67 [<0,0001]	
FC III betegpopuláció	**Riociguát (n=107)**	**Placebo (n=60)**
Kiindulás (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	56 29 - 83	
FC II betegpopuláció	**Riociguát (n=55)**	**Placebo (n=25)**
Kiindulás (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	25 -10 - 61	
Inoperábilis betegpopuláció	**Riociguát (n=121)**	**Placebo (n=68)**
Kiindulás (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	54 29 - 79	
PEA utáni CTEPH-ben szenvedő betegpopuláció	**Riociguát (n=52)**	**Placebo (n=20)**
Kiindulás (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	27 -10 - 63	

A fizikai terhelhetőség javulásához több, klinikai szempontból releváns másodlagos végpont javulása is társult. Ezek a felismerések összhangban voltak más hemodinamikai paraméterek javulásával.

3. táblázat: A riociguát CHEST-1 során észlelt hatásai a PVR, NT-proBNP és WHO funkcionális osztály tekintetében, az utolsó vizit során értékelve

PVR	**Riociguát (n=151)**	**Placebo (n=82)**
Kiindulás (dyn s cm^{-5}) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (dyn s cm^{-5}) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebóval korrigált különbség (dyn·s·cm^{-5}) 95%-os CI, [p-érték]	-246,4 -303,3 - -189,5 [<0,0001]	
NT-proBNP	**Riociguát (n=150)**	**Placebo (n=73)**
Kiindulás (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebóval korrigált különbség (ng/l) 95%-os CI, [p-érték]	-444,0 -843,0 - -45,0 [<0,0001]	
Változás a WHO funkcionális osztály tekintetében	**Riociguát (n=173)**	**Placebo (n=87)**
Javult	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Rosszabbodott	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-érték	0,0026	

PVR = pulmonalis vascularis rezisztencia

A kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események hasonló gyakorisággal fordultak elő mindkét kezelési csoportban (riociguát egyéni adagbeállítás (IDT): 1,0-2,5 mg: 2,9%; placebo: 2,3%).

Hosszú távú kezelés a CTEPH-ben szenvedő betegeknél

Egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (CHEST-2) 237 olyan felnőtt beteg vett részt, aki teljesítette a CHEST-1 vizsgálatot. A vizsgálat végén az átlagos (SD) kezelési időtartam a teljes csoportban 1285 (709) nap, a medián időtartam 1174 nap volt (15 és 3512 nap közötti tartományban). Összesen 221 beteg (93,2%) kezelésének időtartama körülbelül 1 év (de legalább 48 hét) volt; 205 betegé (86,5%) körülbelül 2 év (de legalább 96 hét) volt és 142 betegé (59,9%) körülbelül 3 év (de legalább 144 hét) volt. A kezelési expozíció összesen 834 személyév volt.
A CHEST-2 vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt a pivotális vizsgálatok során megfigyelthez. A riociguát-kezelést követően az átlagos 6MWD a teljes populációban 53 méterrel javult 12 hónap után (n=208), 48 m-rel 24 hónap után (n=182), és 49 m-rel 36 hónap után (n=117) a kiindulási értékhez képest. A 6MWD javulása a vizsgálat végéig fennmaradt.

A 4. táblázat azoknak a betegeknek* az arányát mutatja, akiknél a WHO szerinti funkcionális osztály megváltozott a riociguát-kezelés során a kiindulási állapothoz képest.

4. táblázat: CHEST-2: Változások a WHO szerinti funkcionális osztályban

	Változások a WHO szerinti funkcionális osztályban (betegszám: n (%))		
Kezelési időtartam a CHEST-2 vizsgálat alatt	Javulás	Stabil maradt	Rosszabbodás
1 év (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 év (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 év (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*A betegek addig vettek részt a vizsgálatban, amíg a gyógyszer engedélyezték, és forgalomba hozták az országaikban.			

A túlélés valószínűsége 97% volt 1 évvel, 93% 2 évvel, és 89% 3 évvel a riociguát-kezelés után.

Hatásosság PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknél

Egy randomizált, kettős vak, nemzetközi, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatot (PATENT-1) végeztek 443, PAH-ban szenvedő felnőtt beteggel (a riociguát adagját egyénileg állították be legfeljebb napi 3-szor 2,5 mg-ig: n=254, placebo: n=126, riociguát felső határértékes adagbeállítás (CT) legfeljebb 1,5 mg-ig (feltáró adag kar, nem végeztek statisztikai próbát; n=63)). A betegek korábban vagy nem részesültek kezelésben (50%) vagy valamilyen ERA-val (43%), illetve prosztaciklin analóggal (inhalációs (iloproszt), orális (beraproszt) vagy subcutan (treprosztinil); 7%) végzett előzetes kezelést kaptak, és idiopathiás vagy örökletes PAH-ot (63,4%), kötőszöveti betegséghez társuló PAH-ot (25,1%), és veleszületett szívbetegséget (7,9%) diagnosztizáltak náluk. Az első 8 hét során a riociguát adagját 2 hetente, a beteg szisztolés vérnyomása, illetve az alacsony vérnyomás tünetei alapján állították be az optimális egyéni adagig (tartomány: napi 3-szor 0,5 - 2,5 mg), amelyet aztán további 4 hétig tartottak fent. A vizsgálat elsődleges végpontja a 6MWD placebóval korrigált változása volt, a kiindulás és az utolsó vizit (12. hét) között.

Az utolsó vizit alkalmával a 6MWD növekedése az egyéni adagbeállítást alkalmazó (IDT) riociguát csoportban 36 m volt (95%-os CI: 20 m - 52 m; p<0,0001) a placebóhoz képest. A korábban nem kezelt betegek (n=189) 38 m-t javultak, míg az előzetesen kezelt betegek (n=191) 36 m-t (ITT elemzés, lásd 5. táblázat). További feltáró alcsoportelemzés 26 m-es (95%-os CI: 5 - 46 m) kezelési hatást mutatott az ERA-kal előzetesen kezelt betegeknél (n=167), míg 101 m-es (95%-os CI: 27 - 176 m) kezelési hatást a prosztaciklin analógokkal előzetesen kezelt betegeknél (n=27).

5. táblázat: A riociguát hatása a 6MWD-re, a PATENT-1 utolsó vizitje során vizsgálva

Teljes betegpopuláció	**Riociguát IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguát CT (n=63)**
Kiindulás (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI, [p-érték]	36 20 - 52 [<0,0001]		

Teljes betegpopuláció	**Riociguát IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguát CT (n=63)**
FC III betegek	**Riociguát IDT (n=140)**	**Placebo (n=58)**	**Riociguát CT (n=39)**
Kiindulás (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	58 35 - 81		
FC II betegek	**Riociguát IDT (n=108)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguát CT (n=19)**
Kiindulás (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	10 -11 - 31		
Korábban nem kezelt betegpopuláció	**Riociguát IDT (n=123)**	**Placebo (n=66)**	**Riociguát CT (n=32)**
Kiindulás (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	38 14 - 62		
Előkezelt betegpopuláció	**Riociguát IDT (n=131)**	**Placebo (n=60)**	**Riociguát CT (n=31)**
Kiindulás (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebóval korrigált különbség (m) 95%-os CI	36 15 - 56		

A fizikai terhelhetőség javulásához több, klinikai szempontból releváns másodlagos végpont következetes javulása is társult. Ezek a felismerések összhangban voltak más hemodinamikai paraméterek javulásával (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A riociguát PVR-re és NT-proBNP-re kifejtett hatásai, a PATENT-1 vizsgálat utolsó vizitjén vizsgálva

PVR	**Riociguát IDT (n=232)**	**Placebo (n=107)**	**Riociguát CT (n=58)**
Kiindulás (dyn s cm^{-5}) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
A PVR átlagos változása a kiinduláshoz képest (dyn s cm^{-5}) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebóval korrigált különbség (dyn s cm^{-5}) 95%-os CI, [p-érték]	-225,7 -281,4 - -170,1 [<0,0001]		
NT-proBNP	**Riociguát IDT (n=228)**	**Placebo (n=106)**	**Riociguát CT (n=54)**
Kiindulás (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Átlagos változás a kiinduláshoz képest (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebóval korrigált különbség (ng/l) 95%-os CI, [p-érték]	-431,8 -781,5 - -82,1 [<0,0001]		
Változás a WHO funkcionális osztály tekintetében	**Riociguát IDT (n=254)**	**Placebo (n=125)**	**Riociguát CT (n=63)**
Javult	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Rosszabbodott	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-érték	0,0033		

A riociguáttal kezelt betegeknél szignifikánsan később lépett fel klinikai rosszabbodás a placebóval kezelt betegekhez képest (p=0,0046, rétegzett log-rank próba) (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: A riociguát hatásai a klinikai rosszabbodásra utaló eseményekre a PATENT-1 során

Klinikai rosszabbodásra utaló események	**Riociguát IDT (n=254)**	**Placebo (n=126)**	**Riociguát CT (n=63)**
Bármilyen klinikai rosszabbodást mutató betegek	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Halálozás	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Kórházi felvétel PH miatt	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
A 6MWD csökkenése PH miatt	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
A funkcionális osztály tartós rosszabbodása PH miatti	0	1 (0,8%)	0
Új PH kezelés kezdése	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

A riociguáttal kezelt betegeknél szignifikánsan javult a Borg CR 10 dyspnoe pontérték (átlagos változás a kiinduláshoz képest (SD): riociguát -0,4 (2), placebo 0,1 (2); p=0,0022).

A kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események ritkábban fordultak elő a riociguát mindkét kezelési csoportjában, mint a placebocsoportban (riociguát IDT 1,0-2,5 mg: 3,1%; riociguát CT: 1,6%; placebo: 7,1%).

Hosszú távú kezelés a PAH-ban szenvedő betegeknél

Egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban (PATENT-2) 396 olyan felnőtt beteg vett részt, aki a záródátumkor teljesítette a PATENT-1 vizsgálatot. A PATENT-2 vizsgálat során az átlagos (SD) kezelés időtartama a teljes csoportban (a PATENT 1. expozíció nélkül) 1375 (772) nap volt, a medián időtartam pedig 1331 nap (1 és 3565 nap közötti tartományban). Összességében a kezelés expozíciója körülbelül 1 év (de legalább 48 hét) volt a betegek 90%-ánál, 2 év (de legalább 96 hét) volt a betegek 85%-ánál és 3 év (de legalább 144 hét) volt a betegek 70%-ánál. A kezelési expozíció összesen 1491 személyév volt.

A PATENT-2 vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt a pivotális vizsgálatok során megfigyelthez. A riociguát-kezelést követően az átlagos 6MWD a teljes populációban 50 méterrel javult 12 hónap után (n = 347), 46 méterrel 24 hónap után (n = 311) és 46 méterrel 36 hónap után (n = 238) a kiindulási értékhez képest. A 6MWD javulása a vizsgálat végéig fennmaradt.
A 8. táblázat azoknak a betegeknek* az arányát mutatja, akiknél a WHO szerinti funkcionális osztály megváltozott a riociguát-kezelés során a kiindulási állapothoz képest.

8. táblázat: PATENT-2: Változások a WHO szerinti funkcionális osztályban

	Változások a WHO szerinti funkcionális osztályban (betegszám: n (%))		
Kezelési időtartam a PATENT-2 vizsgálat alatt	Javulás	Stabil maradt	Rosszabbodás
1 év (n = 358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 év (n = 321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 év (n = 257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*A betegek addig vettek részt a vizsgálatban, amíg a klinikai gyógyszer engedélyezték és forgalomba hozták az országaikban.			

A túlélés valószínűsége 97% volt 1 évvel, 93% 2 évvel és 88% 3 évvel a riociguát-kezelés után.

Hatásosság PAH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél

PATENT-CHILD

A 24 hétig napi 3-szor alkalmazott riociguát biztonságosságát és tolerálhatóságát egy nyílt, nem kontrollos vizsgálatban értékelték 24 fő 6. életévét betöltött, de 18 év alatti (medián 9,5 életév) PAH-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegnél. Azok a betegek kerültek csak beválasztásra, akik állandó adag ERA-t (n = 15; 62,5%) vagy ERA-t + prosztaciklin analógot (PCA) (n = 9; 37,5%) kaptak, és a vizsgálat során folytatták a PAH kezelésüket. A vizsgálat fő feltáró hatásossági végpontja a fizikai terhelhetőség (6MWD) volt.
A PAH kóreredetei a következők voltak: idiopátiás (n = 18; 75,0%), a shunt zárása ellenére perzisztáló kongenitális PAH (n = 4; 16,7%), örökletes (n = 1; 4,2%) és fejlődési rendellenességgel összefüggő pulmonális hipertónia (n = 1; 4,2%). Két különböző korcsoport került bevonásra (⩾6 év és <12 év között [n = 6], valamint >12 év és <18 év között [n = 18]).
Kiinduláskor a betegek többsége a WHO szerinti II-es funkcionális osztályba (n = 18; 75%), egy beteg (4,2%) a WHO szerinti I-es funkcionális osztályba és öt beteg (20,8%) a WHO szerinti III-as funkcionális osztályba tartozott. Az átlag 6MWD a vizsgálat kezdetén 442,12 m volt.
A 24 hetes kezelési időszakot 21 beteg teljesítette, míg 3 beteg a nemkívánatos események miatt abbahagyta a vizsgálatot.
Kiinduláskor és a 24. héten értékelt betegek esetében:

- az átlagos 6MWD-változás a kiindulástól +23,01 m (SD 68,8) volt (n = 19),
- a WHO szerinti funkcionális osztályba való besorolás a kiinduláshoz képest állandó maradt

(n = 21),

- az NT-proBNP mediánjának változása -12,05 pg/ml volt; n = 14.

Két beteg kórházi kezelésre szorult a jobb szívfél elégtelensége miatt.

A hosszú távú adatokat annak a 21 betegnek az adataiból gyűjtötték, akik teljesítették a PATIENT-CHILD vizsgálatban az első 24 hetes kezelést. Minden betegnél folytatták a riociguát alkalmazását vagy ERA vagy ERA + PCA-k kombinációjával. A riociguát expozíció teljes időtartamának átlaga 109,79 ± 80,38 hét (legfeljebb 311,9 hét) volt úgy, hogy a betegek 37,5%-át (n = 9) legalább 104 hétig, 8,3%-át (n = 2) pedig legalább 208 hétig kezelték.
A hosszú távú kiterjesztett (long-term extension; LTE) időszak során a 6MWD javulása vagy stabilizálódása fennmaradt a kezelést kapó betegek esetében a kiinduláshoz (a [PATENT-CHILD] kezelés megkezdése előtti állapothoz) képest megfigyelt alábbi átlagos változásokkal: 6 hónapnál +5,86 m; 12 hónapnál -3,43 m; 18 hónapnál +28,98 m és 24 hónapnál -11,80 m.
A betegek többségének a kiindulás és a 24. hónap között állandó maradt a WHO szerinti II-es funkcionális osztályba való besorolása. Klinikai állapotromlást figyeltek meg összesen 8 alanynál (33,3%), beleértve a fő időszakot is. Jobbszívfél-elégtelenség miatti kórházi ellátást 5 alany (20,8%) esetében jelentettek. A megfigyelési időszak alatt halálesemény nem következett be.

Idiopátiás intersticiális pneumonitisszel társuló pulmonális hipertóniában (IIP-PH) szenvedő betegek

Egy, a riociguáttal folyó, randomizált, kettős vak, placebokontrollos II. fázisú vizsgálatot (RISE-IIP) a tervezettnél korábban kellett leállítani a riociguátot szedő felnőtt betegeknél a mortalitás és a súlyos nemkívánatos események kockázatának emelkedése és a hatékonyság hiánya miatt. A vizsgálatban a riociguát hatásosságát és biztonságosságát értékelték idiopátiás intersticiális pneumoniákkal társuló pulmonális hipertóniában (IIP-PH) szenvedő betegek körében. A fő fázisban több riociguátot szedő beteg halt meg (11% a 4%-hoz képest) és volt súlyos nemkívánatos eseménye (37% a 23%-hoz képest). A hosszú távú kiterjesztés során, több beteg halt meg, akik a placebocsoportról a riociguátra váltottak (21%), mint azok, akik folytatták a riociguát-csoportban (3%).

Ezért a riociguát ellenjavallt idiopátiás intersticiális pneumonitisszel társuló pulmonális hypertoniában szenvedő betegek esetében (lásd. 4.3 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Felnőttek
A riociguát abszolút biológiai hasznosulása magas (94%). A riociguát gyorsan felszívódik, és a maximális koncentráció (C_{max}) a tabletta bevétele után 1-1,5 órával alakul ki. Az étkezés közben történő bevétel kismértékben csökkentette a riociguát AUC-értékét, a C_{max} 35%-kal csökkent.
Az orálisan alkalmazott riociguát biohasznosulása (AUC és C_{max}) hasonló az összetört, majd almapürében vagy vízben szuszpendált tabletta, illetve az egészben lenyelt tabletta esetében (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A gyermekek a riociguát tablettát étellel és anélkül kapták. A populációs farmakokinetikai modell azt mutatta, hogy orális alkalmazást követően a riociguát könnyen felszívódik gyermekek esetében, akárcsak a felnőtteknél.

Eloszlás

Felnőttek
A plazmaprotein-kötődés felnőtteknél magas, körülbelül 95%-os, amiért a szérum albumin és az alfa-1 savas glikoprotein fő kötőfehérjék tehetők felelőssé. Az eloszlási térfogat közepes, az egyensúlyi eloszlási térfogat hozzávetőlegesen 30 l.

Gyermekek és serdülők
Nincsenek rendelkezésre álló, a riociguát plazmaprotein-kötődésére vonatkozó külön adatok gyermekek esetében. Gyermekekben (6. életévét betöltött, de 18 év alatti életkor között) a populációs farmakokinetikai modell alapján becsült eloszlási térfogat egyensúlyi állapotban a riociguát orális adagolását követően átlagosan 26 l-nek adódik.

Biotranszformáció

Felnőttek
A CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 és CYP2J2 által katalizált N-demetiláció a riociguát fő biotranszformációs útvonala, amelynek eredményeképpen létrejön az M-1, fő, keringő, aktív metabolit (farmakológiai aktivitás: a riociguát hatásának 1/10-e - 1/3-a), ami tovább metabolizálódik a farmakológiailag inaktív N-glükuroniddá.
A CYP1A1 katalizálja a riociguát fő metabolitjának képződését a májban és a tüdőben, és ismeretes, hogy ez az enzim például a cigarettafüstben is megtalálható policiklusos aromás szénhidrogénekkel indukálható.

Gyermekek és serdülők
Nincsenek rendelkezésre álló, metabolizmusra vonatkozó külön adatok gyermekek esetében.

Elimináció

Felnőttek
Az összes riociguát (az eredeti vegyület és a metabolitok) a vesében (33-45%) és az epével/széklettel (48-59%) is kiválasztódik. Az alkalmazott adag hozzávetőlegesen 4-19%-a változatlan riociguátként, a vesén keresztül ürült ki. Az alkalmazott adag körülbelül 9-44%-át változatlan riociguátként a székletben találták meg.
In vitro adatok alapján a riociguát és a fő metabolitja a P-gp (P-glikoprotein) és a BCRP (emlőrák rezisztencia protein) transzportfehérjék szubsztrátjai. Mivel a szisztémás clearance-e nagyjából 3-6 l/h, a riociguát alacsony clearance-ű gyógyszerként osztályozható. Az eliminációs felezési idő egészséges alanyoknál nagyjából 7 óra, míg betegeknél hozzávetőlegesen 12 óra.

Gyermekek és serdülők
Nincsenek rendelkezésre álló, tömegegyensúly-vizsgálatra és metabolizmusra vonatkozó adatok gyermekek esetében. Gyermekekben (6. életévét betöltött, de 18 év alatti életkor között) a populációs farmakokinetikai modell alapján becsült clearance az orális adagolást követően átlagosan 2,48 l/óranak adódik. A populációs farmakokinetikai modell alapján becsült felezési idő (t1/2) mértani középértéke 8,24 óra volt.

Linearitás/non-linearitás

A riociguát farmakokinetikája 0,5-2,5 mg között lineáris. A riociguát-expozíció (AUC) személyek közötti variabilitása (CV) az összes adag vonatkozásában hozzávetőlegesen 60%.
A farmakokinetikai profil gyermekek esetében a felnőttekéhez hasonló.

Különleges betegcsoportok

Nem
A farmakokinetikai adatok nem tártak fel releváns különbséget a riociguát-expozíció tekintetében az egyes nemek között.

Idősek
Idős betegeknél (65 éves vagy idősebb) magasabb plazmakoncentrációt észleltek, mint fiatalabb betegeknél, és az átlagos AUC-értékek hozzávetőlegesen 40%-kal voltak magasabbak az idősebbeknél, főleg a (látszólagos) csökkent össz- és vese-clearance miatt.

Etnikumok közötti különbségek
A farmakokinetikai adatok felnőttekben nem tártak fel etnikumok közötti releváns különbséget.

Különböző testtömeg-kategóriák
A farmakokinetikai adatok felnőttekben nem tártak fel testtömeg miatti releváns különbséget a riociguát-expozíció tekintetében.

Májkárosodás
Enyhe fokú májkárosodásban (Child-Pugh A-ként osztályozott) szenvedő, cirrhosisos felnőtt betegeknél (nem dohányzók) a riociguát átlagos AUC-értéke 35%-kal nőtt az egészséges kontrollokhoz képest, ami a személyek közötti variabilitás normál tartományába esik. Közepesen súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B-ként osztályozott) szenvedő, cirrhosisos betegeknél (nem dohányzók) a riociguát átlagos AUC-értéke 51%-kal nőtt az egészséges kontrollokhoz képest. Súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban (Child-Pugh C-ként osztályozott) nem áll rendelkezésre adat.
Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok májkárosodásban szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan.

Az GPT (ALAT)>3 × ULN és bilirubin>2 × ULN értékkel rendelkező betegeket nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás
Összességében, az adagra és testtömegre normalizált átlagos riociguát-expozíciós értékek magasabbak voltak a vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a normális vesefunkcióval rendelkezőkhöz képest. Ugyanígy, a fő metabolitra vonatkozó értékek magasabbak voltak a vesekárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges vesefunkcióval rendelkezőkhöz képest. Nem dohányzó, enyhe fokú (kreatinin-clearance: 80-50 ml/perc), közepesen súlyos fokú (kreatinin-clearance <50-30 ml/perc) vagy súlyos fokú (kreatinin-clearance: <30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő egyéneknél a riociguát plazmakoncentrációja (AUC) 53, 139 illetve 54%-kal emelkedett.
A <30 ml/perces kreatinin-clearance-szel rendelkező betegeknél korlátozott adatok állnak rendelkezésre, míg dializált betegekkel kapcsolatban nincsenek adatok.
A riociguát magas plazmafehérje-kötődése miatt várhatóan nem dializálható.
Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok vesekárosodásban szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeres dózistoxicitási, fototoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során megfigyelt hatások főleg a riociguát felfokozott farmakodinámiás aktivitásának (hemodinamikai és simaizom elernyesztő hatás) tulajdoníthatók.

Növekedésben lévő, fiatal és serdülő patkányoknál a csontképződésre kifejtett hatást észleltek. Fiatal patkányoknál a változás a trabecularis csont vastagodásából, hyperostosisból és a metaphysis valamint a diaphysis csont átépüléséből állt, míg serdülő patkányoknál az összcsonttömeg növekedését észlelték a gyermekgyógyászati populációnál alkalmazott, a nem kötött AUC 10-szeresének megfelelő dózisok mellett. Ennek a megállapításnak a klinikai jelentősége nem ismert. Ilyen hatásokat nem figyeltek meg fiatal vagy felnőtt patkányoknál a gyermekgyógyászati populációnál alkalmazott, a nem kötött AUC ≤2-szeresének megfelelő vagy ennél kisebb dózisok mellett. Új célszerveket nem azonosítottak.

Egy termékenységgel kapcsolatos vizsgálat során a patkányok mérhető heretömege csökkent, ha a humán expozíció 7-szeresének megfelelő szisztémás expozíciót alkalmaztak, ugyanakkor nem észleltek a termékenységre kifejtett hatást hím és nőstény patkányoknál. A méhlepény gáton a vegyület közepes mértékű átjutását figyelték meg. Patkányokkal és nyulakkal végzett fejlődéstoxicitási vizsgálatok a riociguát reprodukciós toxicitását igazolták. Patkányoknál, az anyaállatot érintő, a humán expozíció 8-szorosának (napi 3-szor 2,5 mg) megfelelő, szisztémás expozíció esetében a szívvel kapcsolatos malformációk előfordulásának emelkedését, továbbá korai felszívódás miatt a vemhességi arány csökkenését észlelték. Nyulaknál a humán expozíció 4- szeresétől (napi 3-szor 2,5 mg) kezdve vetélést és foetalis toxicitást tapasztaltak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz
kroszpovidon (B típus)
hipromellóz 5 cP
magnézium-sztearát
laktóz-monohidrát
nátrium-laurilszulfát

Filmbevonat:

hidroxipropil-cellulóz
hipromellóz 3 cP
propilén-glikol (E 1520)
titán-dioxid (E 171)
*sárga vas-oxid (E 172) (csak az 1 mg-os, 1,5 mg-os, 2 mg-os és 2,5 mg-os tablettában)
*vörös vas-oxid (E 172) (csak a 2 mg-os és 2,5 mg-os tablettában)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PP/alumínium buborékcsomagolás.
42, 84, 90 vagy 294 filmtablettás kiszerelésben.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Adempas 0,5 mg filmtabletta
EU/1/13/907/001
EU/1/13/907/002
EU/1/13/907/003
EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmtabletta
EU/1/13/907/004
EU/1/13/907/005
EU/1/13/907/006
EU/1/13/907/017

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

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

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. március 27.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. január 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg vagy 2,5 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

42 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
294 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Bayer (logó)

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA A RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg vagy 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS – 42, 84, 90, 294 FILMTABLETTÁT TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bayer (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

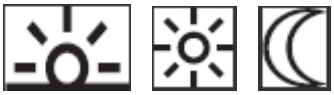
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
SZE.
CSÜT.
P.
SZO.
VAS.



B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Adempas 0,5 mg filmtabletta
Adempas 1 mg filmtabletta
Adempas 1,5 mg filmtabletta
Adempas 2 mg filmtabletta
Adempas 2,5 mg filmtabletta

riociguát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Ez a betegtájékoztató úgy készült, mintha a gyógyszert szedő személy olvasná. Ha Ön a gyermekének adja ezt a gyógyszert, akkor kérjük, hogy az „Ön” szót mindenhol „az Ön gyermeke” szavakkal helyettesítse.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Adempas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Adempas szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Adempas-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Adempas-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Adempas és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Adempas hatóanyagként riociguátot tartalmaz, ami egy guanilát-cikláz (sGC) stimulátor. Hatását a szívből a tüdőbe vezető erek tágításával fejti ki.

Az Adempas-t pulmonális hipertónia bizonyos típusaiban alkalmazzák felnőttek és gyermekek kezelésére. A pulmonalis hipertónia olyan állapot, amelyben a tüdő vérerei beszűkülnek, és ennek következtében a szívnek nehezebb a vért átpumpálni rajtuk, ami ezekben az erekben magas vérnyomáshoz vezet. Mivel a szívnek a normálisnál erősebben kell dolgoznia, pulmonális hipertóniában az emberek fáradtnak érzik magukat, szédülnek és légszomjuk alakul ki.

Az Adempas a beszűkült artériák tágításával a fizikai terhelhetőség javulásához, azaz hosszabb távú sétákhoz vezet.

Az Adempas a pulmonális hipertónia alábbi két típusában használható:

- **Krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (CTEPH)**
  Az Adempas tablettákat felnőttek CTEPH kezelésére alkalmazzák. CTEPH esetében a tüdő erei vérrögök miatt elzáródnak vagy beszűkülnek. Az Adempas olyan, CTEPH-ben szenvedő betegeknél alkalmazható, akiket nem lehet megműteni, vagy olyan betegeknél, akiknél a tüdőben észlelhető magasabb vérnyomás megmarad vagy visszatér a műtét után.

- **Pulmonális artériás hipertónia (PAH) bizonyos típusai**
  Az Adempas tablettákat PAH kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, valamint 18 év alatti, legalább 50 kg testtömegű gyermekeknél. PAH-ban a tüdő vérereinek a fala megvastagodik és az erek beszűkülnek. Az Adempas a PAH csak bizonyos formáiban, pl: idiopátiás PAH-ban (ismeretlen eredetű PAH), örökletes PAH-ban és kötőszöveti betegség miatt kialakuló PAH-ban alkalmazható. Kezelőorvosa ezt ellenőrizni fogja. Az Adempas önmagában, illetve a PAH kezelésére használt bizonyos egyéb gyógyszerekkel együtt is alkalmazható.

2. Tudnivalók az Adempas szedése előtt

Ne szedje az Adempas-t, ha Ön:
- úgynevezett **PDE-5 gátlókat** szed (mint például szildenafil, tadalafil, vardenafil). Ezeket a gyógyszereket a tüdő verőereiben (másnéven tüdőartériákban) lévő magas vérnyomás (PAH) vagy a merevedési zavar kezelésére alkalmazzák.
- **súlyos májproblémával küzd** (súlyos májkárosodás,).
- **allergiás** a riociguátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorol) egyéb összetevőjére.
- **terhes**.
- bármilyen formában **nitrátot** vagy **nitrogén-monoxid-képző vegyületeket** szed (például amil-nitrit); olyan gyógyszereket, amelyeket gyakran a magas vérnyomás, mellkasi fájdalom vagy szívbetegség kezelésére alkalmaznak. Ide tartoznak az ún. „poppers" partidrogok is.
- más, az Adempas-hoz hasonló gyógyszert szed (**szolubilis guanilát-cikláz stimulátort**, mint amilyen a vericiguát**)** szed. Amennyiben nem biztos ebben, kérdezze meg kezelőorvosát!
- **alacsony a vérnyomással küzd** (a szisztolés vérnyomás: 6. életévét betöltött, de 12 év alatti korú gyerekeknél kevesebb mint 90 Hgmm; a 12 éves vagy idősebb betegeknél kevesebb mint 95 Hgmm) azelőtt, hogy ezzel a gyógyszerrel az első kezelés megkezdenék.
- ismeretlen eredetű tüdőhegesedéssel társult **vérnyomás-növekedést** állapítottak meg tüdejében (idiopátiás pulmonális pneumonia).

Ha ezek közül bármelyik érvényes Önre, **akkor előbb beszéljen a kezelőorvosával**, és ne szedje az Adempas-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Adempas szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön:
- a közelmúltban súlyos **tüdővérzése volt**.
- olyan kezelésben részesült, ami a **véres köpet** megszüntetését célozta (hörgőartéria embolizációja).
- **vérhígító gyógyszereket** (véralvadásgátlókat) szed, mivel ezek tüdővérzést okozhatnak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vére labor értékeit és megméri a vérnyomását.
- **légszomjat** érez; mivel ezt a tüdőben felgyülemlő folyadék okozhatja. Ha ez előfordul, beszéljen kezelőorvosával.
- ha az **alacsony vérnyomás** (hipotenzió) bármely tünete fennáll Önnél, mint a szédülés, kábultság vagy ájulás, vagy vérnyomása csökkentésére szed gyógyszereket, vagy olyan gyógyszereket szed, amelyek növelik a vizelet kiválasztást, vagy szívproblémái vagy keringési problémái vannak. Kezelőorvosa dönthet arról, hogy megfigyeli az Ön vérnyomását. Ha 65 évesnél idősebb, nagyobb kockázata van alacsony vérnyomás kialakulására.
- ha **gombafertőzés elleni készítményt** (pl. ketokonazol, pozakonazol, itrakonazol) vagy **HIV fertőzés kezelésére szolgáló** készítményt szed (pl. abakavir, atazanavir, kobicisztát, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir és tenofovir).

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja egészségi állapotát, és mérlegelnie kell, hogy az Adempas-t alacsonyabb kezdőadag mellett rendelje.
- **művesekezelésben részesül** vagy a **veséje nem működik megfelelően** (kreatinin-clearance 30 ml/perc alatti), mivel ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt.
- közepesen súlyos fokú **májproblémákkal küzd** (májkárosodás).
- ezen gyógyszerrel való kezelése során **dohányozni kezd vagy abbahagyja a dohányzást**, mert ez befolyásolhatja a riociguát szintjét a vérében.

Gyermekek és serdülők
Az Adempas tabletta alkalmazása 6 év alatti gyermekeknél, valamint50 kg alatti testtömegű gyermekeknél és serdülőknél kerülendő.
A hatásosságot és biztonságosságot nem igazolták ezekben a korcsoportokban:
- 6 év alatti gyermekeknél gyógyszerbiztonsági megfontolások miatt
- PAH megbetegedésben szenvedő gyermekeknél túl alacsony vérnyomás esetén:
  - 6 és 12 év közötti gyermekek, a kezelés kezdetekor 90 Hgmm alatti vérnyomással.
  - 12 és 18 év közötti gyermekek, a kezelés kezdetekor, 95 Hgmm alatti vérnyomással
- Gyermekeknél és serdülőknél, a betegség egyéb megjelenésse esetén, mint például CTEPH, ha 18 év alattiak.

Egyéb gyógyszerek és az Adempas
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen a következők kezelésére alkalmazottakról:
- magas vérnyomás vagy szívbetegség (mint például **nitrátok** és **amil-nitrit**, bármilyen formában vagy más **szolubilis guanilát-cikláz stimulátorok** (mint például **vericiguát**)). Ezeket a gyógyszereket tilos együtt szedni az Adempas-szal.
- a tüdőerekben (a tüdő verőerekben) kialakult magas vérnyomás , mivel bizonyos gyógyszereket (**szildenafil** és **tadalafil**) tilos együtt szedni az Adempas-szal. A tüdőerekben uralkodó magas vérnyomásra szolgáló más gyógyszerek, mint például a **boszentán** és az **iloproszt** alkalmazhatóak Adempas-szal, de tájékoztassa orvosát.
- merevedési zavar (mint például **szildenafil, tadalafil, vardenafil**) mivel ezeket a gyógyszereket tilos együtt szedni az Adempas-szal.
- gombafertőzések (mint például a **ketokonazol,** a **pozakonazol,** az **itrakonazol**) vagy HIV fertőzés (mint például az **abakavir,** az **atazanavir,** a **kobicisztát,** a **darunavir,** a **dolutegravir,** az **efavirenz,** az **elvitegravir,** az **emtricitabin,** a **rilpivirin** vagy a **ritonavir**). Más kezelési lehetőséget kell megfontolni. Ha már szedi ezek közül valamelyik gyógyszert és elkezdi az Adempas szedését is, akkor a kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön egészségi állapotát és mérlegelnie kell az Adempas alacsonyabb kezdőadagban történő rendelését.
- epilepszia (pl. **fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál**).
- depresszió (**közönséges orbáncfű**).
- az átültetett szervek kilökődésének megelőzése (**ciklosporin**).
- ízület- és izomfájdalom (**nifluminsav**).
- rosszindulatú daganat (mint például **erlotinib, gefitinib**).
- gyomorbetegség vagy gyomorégés (**savlekötők** mint például **alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid**). Ezeket a gyógyszereket vagy az Adempas alkalmazása előtt legalább 2 órával vagy utána legalább 1 órával kell bevenni.
- émelygés (hányinger), hányás (mint például **graniszetron**).

Dohányzás
Ha dohányzik, javasolt abbahagynia, mivel a dohányzás csökkentheti ennek a gyógyszernek a hatékonyságát. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha dohányzik, vagy arról, ha a kezelés alatt hagyja abba a dohányzást. A gyógyszer adagjának módosítására lehet szükséges.

Fogamzásgátlás, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás
Fogamzóképes felnőtt és serdülő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Adempas-kezelés alatt.

Terhesség
Ne szedje az Adempas-t a terhesség ideje alatt. Szintén ajánlott, hogy havonta terhességi tesztet végezzen. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás
Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mivel ez a gyógyszer árthat a gyermeknek. A készítmény alkalmazása során ne szoptasson! Kezelőorvosa Önnel együtt dönt a szoptatás felfüggesztéséről vagy az Adempas szedésének abbahagyásáról.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Adempas közepes mértékben befolyásolja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Olyan mellékhatásokat okozhat, mint például a szédülés. Kerékpározás, gépjárművezetés és gépek kezelése előtt tisztában kell lennie ennek a gyógyszernek a mellékhatásaival (lásd 4. pont).

Az Adempas laktózt tartalmaz
Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Adempas nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Adempas-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Adempas tabletta formájában elérhető 6 éves és ennél idősebb, legalább 50 kg testtömegű betegek részére.

A kezelést csak olyan orvos kezdheti meg és felügyelheti, aki jártas a tüdőartériákban fennálló magas vérnyomás kezelésében. A kezelés első heteiben kezelőorvosának rendszeres időközönként meg kell mérnie az Ön vérnyomását. Az Adempas különböző hatáserősségekben érhető el, és a kezelés kezdetén végzett rendszeres vérnyomásméréssel a kezelőorvosa biztosítja, hogy Ön a megfelelő adagot szedje.

A tabletták összetört formában történő alkalmazása
Amennyiben Ön nehezen nyeli le egészben a tablettát, beszéljen kezelőorvosával, hogy milyen más módon veheti be az Adempas-t. A tabletta közvetlenül a bevétel előtt összetörhető és elkeverhető vízzel vagy pépes étellel, így például almapürével.

A készítmény adagja
A készítmény ajánlott kezdőadagja: napi háromszor egy darab 1 mg-os tabletta, 2 héten keresztül.
A tablettát napi 3-szor, minden 6-8. órában be kell venni. Általában étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.
Azonban, ha Ön alacsony vérnyomásra (hipotónia) hajlamos, nem javasolt áttérni az Adempas étkezés közbeni bevételéről az Adempas étkezéstől független bevételére, mert ez hatással lehet az Ön gyógyszerre adott válaszára.

A kezelés első heteiben a kezelőorvosának legalább kéthetente meg kell mérnie az Ön vérnyomását. Kezelőorvosa 2 hetente fogja emelni az adagot a maximális napi háromszor 2,5 mg-ra (a maximális napi adag 7,5 mg), hacsak nem tapasztal nagyon alacsony vérnyomást. Ebben az esetben kezelőorvosa abban a legnagyobb adagban fogja Önnek rendelni az Adempas-t, amellyel még panaszmentes marad. Kezelőorvosa az Önnek legmegfelelőbb adagot fogja meghatározni. Néhány betegnél a napi 3-szor alkalmazott alacsonyabb adag is elegendő lehet.

Különleges megfontolások vese- vagy májproblémában szenvedő betegeknél
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vese- vagy májproblémája van. Lehetséges, hogy a kezelőorvosa módosíthatja az adagját. Ha súlyos májproblémája van, ne szedje az Adempas-t.

65 évesek vagy idősebbek
Ha Ön 65 éves vagy idősebb, akkor orvosa az Adempas adagját fokozott elővigyázatossággal fogja beállítani, mert Önnél magasabb az alacsony vérnyomás kockázata.

Különleges megfontolások dohányzók részére
Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezen gyógyszerrel való kezelése során dohányozni kezd vagy abbahagyja a dohányzást. Lehetséges, hogy a gyógyszer adagjának módosítására van szükség.t.

Ha az előírtnál több Adempas-t vett be
Ha az előírtnál több Adempas-t vett be, és bármilyen mellékhatást észlel (lásd 4. pont), akkor kérjük, beszéljen kezelőorvosával. Ha a vérnyomása leesik (ami szédülést okozhat), akkor azonnali orvosi ellátásra lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni az Adempas-t
Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha kimarad egy adag, akkor folytassa a terv szerinti következő adaggal.

Ha abbahagyja az Adempas szedését
Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy előtte beszélt volna a kezelőorvosával, mivel ez a gyógyszer megakadályozza a betegség súlyosbodását. Ha a gyógyszer szedését 3 napra vagy annál hosszabb időre abbahagyja, akkor a gyógyszer szedésének újrakezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha épp átállás közben van szildenafil vagy tadalfil és Adempas között
A kölcsönhatások elkerülése érdekében szünetet kell tartania az előző és az új gyógyszer bevétele között:
Áttérés Adempas-ra
- A szildenafil abbahagyása után leghamarabb 24 óra elteltével vegye be vagy adja be az Adempas-t.
- A tadalafil abbahagyása után felnőttek esetében leghamarabb 48 óra elteltével vegye be, míg gyermekeknél 72 óra elteltével adja be az Adempas-t.

Áttérés Adempas-ról
- Az Adempas szedését vagy alkalmazását legalább 24 órával a PDE-5 gátló gyógyszer (pl.: szildenafil vagy tadalafil) elkezdése előtt hagyja abba.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások **felnőtteknél** az alábbiak:
- **véres köpet** (hemoptoe) (gyakori mellékhatás, 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet),
- **akut tüdővérzés** (pulmonáris hemorrágia), ami azt eredményezheti, hogy vért köhög fel. Végzetes kimenetelű eseteket is észleltek (nem gyakori mellékhatás, 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Ezek előfordulása esetén **haladéktalanul lépjen kapcsolatba a kezelőorvosával**, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

A lehetséges mellékhatások felsorolása:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet
- fejfájás
- szédülés
- emésztési zavar (diszpepszia)
- végtagduzzanat (perifériális ödéma)
- hasmenés
- hányinger vagy hányás

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet
- a gyomor gyulladása (gasztritisz)
- az emésztőszervrendszer gyulladása (gasztroenteritisz)
- a vörösvértestek számának csökkenése (anémia), amely sápadt bőr, gyengeség vagy légszomj formájában jelentkezhet
- rendszertelen, erős vagy szapora szívverés érzése (palpitáció)
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- orrvérzés (episztaxis)
- az orron keresztüli légzés nehezítettsége (orrdugulás)
- gyomor-, bél- vagy hasi fájdalom (gasztrointesztinális és abdominális fájdalom)
- gyomorégés (nyelőcső reflux betegség)
- nyelési nehézség (diszfágia)
- székrekedés
- puffadás (hasi disztenzió)

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél
Az Adempas-szal kezelt, **6 évnél idősebb és 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél** megfigyelt mellékhatások általában hasonlóak voltak a felnőttek esetében megfigyeltekkel. **Gyermekeknél és serdülőknél a leggyakoribb** mellékhatások a következők voltak:
- **alacsony vérnyomás** (hipotenzió) (10-ből 1-nél több embert érinthet)
- **fejfájás** (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Adempas-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Adempas?

- A **készítmény hatóanyaga** a riociguát.
  Adempas 0,5 mg filmtabletta
  0,5 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.
  Adempas 1 mg filmtabletta
  1 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.
  Adempas 1,5 mg filmtabletta
  1,5 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.
  Adempas 2 mg filmtabletta
  2 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.
  Adempas 2,5 mg filmtabletta
  2,5 mg riociguátot tartalmaz filmtablettánként.

- **Egyéb** összetevők:
  Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon (B típus), hipromellóz 5cP, laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát és nátrium-laurilszulfát (a laktózzal kapcsolatos további információért lásd a 2. pont végét).
  Filmbevonat:* hidroxipropil-cellulóz, hipromellóz 3cP, propilén-glikol (E 1520) és titán-dioxid (E 171).
  *az Adempas 1 mg, 1,5 mg tabletták az alábbiakat is tartalmazzák: sárga vas-oxid (E 172)
  *az Adempas 2 mg és 2,5 mg tabletták az alábbiakat is tartalmazzák: sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

Milyen az Adempas külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Adempas egy filmtabletta:
Adempas 0,5 mg filmtabletta
- Fehér, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 0,5 és “R” jelzésekkel.

Adempas 1 mg filmtabletta
- Halványsárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1 és “R” jelzésekkel.

Adempas 1,5 mg filmtabletta

- Sárgás narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 1,5 és “R” jelzésekkel.

Adempas 2 mg filmtabletta

- Halványnarancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2 és “R” jelzésekkel.

Adempas 2,5 mg filmtabletta

- Vöröses narancssárga, lekerekített, mindkét oldalán domború, 6 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán a Bayer kereszttel, a másik oldalán 2,5 és “R” jelzésekkel.

Az alábbi kiszerelésekben kaphatók:

- 42 tabletta: két, átlátszó, naptáras buborékcsomagolás, egyenként 21 tablettával.
- 84 tabletta: négy, átlátszó, naptáras buborékcsomagolás, egyenként 21 tablettával.
- 90 tabletta: öt, átlátszó buborékcsomagolás, egyenként 18 tablettával.
- 294 tabletta: tizennégy, átlátszó, naptáras buborékcsomagolás, egyenként 21 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Bayer AG
51368 Leverkusen
Németország

Gyártó
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez.

België / Belgique / Belgien
MSD Belgium
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

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

Luxembourg / Luxemburg
MSD Belgium
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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
email@msd.de

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

Ελλάδα
MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Símí: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

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

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
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
dpoc_austria@merck.com

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

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.