|  |
| --- |
| Šis dokumentas yra patvirtintas Adempas vaistinio preparato informacinis dokumentas, kuriame nurodyti pakeitimai, padaryti po ankstesnės vaistinio preparato informacinių dokumentų keitimo procedūros (EMEA/H/C/002737/X/0041).Daugiau informacijos rasite Europos vaistų agentūros tinklalapyje adresu: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**I PRIEDAS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

**2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg riociguato (*riociguatum*).

Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg riociguato (*riociguatum*).

Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,5 mg riociguato (*riociguatum*).

Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg riociguato (*riociguatum*).

Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg riociguato (*riociguatum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

*Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje 0,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 37,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

*Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje 1 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 37,2 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

*Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje 1,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 36,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

*Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje 2 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 36,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

*Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje 2,5 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 35,8 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

* *0,5 mg tabletės*: baltos, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „0.5“ bei „R“.
* *1 mg tabletės:* gelsvos, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „1“ bei „R“.
* *1,5 mg tabletės:* geltonai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „1.5“ bei „R“.
* *2 mg tabletės:* šviesiai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „2“ bei „R“.
* *2,5 mg tabletės*: raudonai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „2.5“ bei „R“.

**4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

**4.1 Terapinės indikacijos**

Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTEPH)

Adempas skirtas suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta II–III funkcinės klasės (FK) pagal PSO:

* neoperuotina LTEPH,
* nepraeinanti arba pasikartojanti LTEPH po chirurginio gydymo,

gydyti, siekiant pagerinti fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

Plautinė arterinė hipertenzija (PAH)

*Suaugusieji*

Adempas, vartojamas vienas arba kartu su endotelino receptorių antagonistais, yra skirtas II‑III funkcinės klasės (FK) pagal PSO plautine arterine hipertenzija (PAH) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, siekiant pagerinti fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

*Vaikai ir paaugliai*

Adempas, vartojant kartu su endotelino receptorių antagonistais, skirtas nuo 6 metų iki jaunesnių kaip 18 metų vaikų ir paauglių II‑III funkcinės klasės (FK) pagal PSO PAH gydymui (žr. 5.1 skyrių).

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Pradėti gydymą ir stebėti pacientą gali tik gydytojas, turintis LTEPH arba PAH gydymo patirties.

Dozavimas

*Pradinė dozė*

Rekomenduojama pradinė dozė yra po 1 mg 3 kartus per parą 2 savaites. Tabletes reikia vartoti 3 kartus per parą, tarp vartojimų turi būti maždaug 6‑8 valandų pertrauka (žr. 5.2 skyrių).

*Titravimas (laipsniškas dozės keitimas, nustatant tinkamą dozę)*

Suaugę pacientai

Jei sistolinis kraujospūdis yra ≥ 95 mmHg ir nėra hipotenzijos požymių ar simptomų, dozę, vartojamą 3 kartus per parą, 2 savaičių intervalais reikia didinti po 0,5 mg, kol bus pasiekta didžiausia dozė − po 2,5 mg 3 kartus per parą. Vertinant pagal atstumą, nueinamą per 6 minutes (6MĖT), kai kuriems PAH sergantiems pacientams tinkamą poveikį galima pasiekti skiriant po 1,5 mg 3 kartus per parą (žr. 5.1 skyrių). Jei sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažiau kaip 95 mmHg, toliau turi būti skiriama tokia dozė, kurią vartojant pacientui neatsiranda jokių hipotenzijos požymių ar simptomų. Jei kuriuo nors metu didinant dozę sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažiau kaip 95 mmHg ir pacientui atsiranda hipotenzijos požymių ar simptomų, esamą dozę, vartojamą 3 kartus per parą, reikia sumažinti 0,5 mg.

PAH sergantys nuo 6 iki < 18 metų amžiaus pacientai vaikai ir paaugliai, kurių kūno svoris ≥ 50 kg

Adempas tiekiamas tabletėmis vaikams ir paaugliams, sveriantiems ≥ 50 kg.

Riociguato dozė turi būti titruojama gydančio gydytojo ir (arba) sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo nuožiūra, atsižvelgiant į paciento sistolinį kraujospūdį ir bendrąjį toleravimą. Jeigu pacientas neturi hipotenzijos požymių, o jo sistolinis kraujospūdis ≥ 90 mmHg (nuo 6 iki < 12 metų amžiaus grupėje) arba ≥ 95 mmHg (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus grupėje), dozę 2 savaičių intervalais reikia didinti po 0,5 mg 3 kartus per parą iki didžiausios 3 kartus po 2,5 mg per parą dozės.

Jei sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažesnio nei šis nurodytas intervalas, toliau turi būti skiriama tokia dozė, jeigu ją vartojant pacientui neatsiranda jokių hipotenzijos požymių ar simptomų. Jei kuriuo nors metu didinant dozę sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažesnio nei šis nurodytas lygis ir pacientui atsiranda hipotenzijos požymių arba simptomų, esamą dozę, vartojamą 3 kartus per parą, reikia mažinti 0,5 mg.

*Palaikomoji dozė*

Jei neatsiranda hipotenzijos požymių ir simptomų, reikia toliau vartoti nustatytą individualią dozę.

Didžiausia bendra paros dozė yra 7,5 mg (t. y. po 2,5 mg 3 kartus per parą) suaugusiesiems ir vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg.

Praleidus dozę, kitą dozę reikia vartoti kaip numatyta.

Jei palaikomoji dozė netoleruojama, reikia bet kuriuo metu apsvarstyti dozės mažinimą.

*PAH sergantys pacientai vaikai, sveriantys mažiau kaip 50* *kg*

PAH sergantiems bent 6 metų pacientams vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, gydyti skirtas granulių geriamajai suspensijai farmacinės formos Adempas – tolesnius nurodymus žr. Adempas granulių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santraukoje. Gydymo metu pakitus kūno svoriui, pacientams galima keisti gydymą tabletėmis į gydymą geriamąja suspensija arba atvirkščiai.

*Gydymo nutraukimas*

Jei reikia gydymą nutraukti 3 arba daugiau parų, gydymas vėl turi būti pradėtas, skiriant po 1 mg 3 kartus per parą 2 savaites ir tęsiamas, taikant pirmiau aprašytą dozės titravimo schemą.

*Fosfodiesterazės‑5 (FDE5) inhibitorių keitimas riociguatu*

Sildenafilio vartojimas suaugusiesiems ir vaikams turi būti nutrauktas mažiausiai prieš 24 valandas iki riociguato vartojimo.

Tadalafilio vartojimas suaugusiesiems turi būti nutrauktas mažiausiai prieš 48 valandas, vaikams – prieš 72 valandas iki riociguato vartojimo.

Riociguato vartojimas suaugusiesiems ir vaikams turi būti nutrauktas mažiausiai prieš 24 valandas iki FDE5 inhibitoriaus vartojimo.

Po bet kurio keitimo rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.3, 4.5 ir 5.1 skyrius).

*Ypatingos populiacijos*

Individualus dozės titravimas gydymo pradžioje leidžia koreguoti dozę pagal paciento poreikius.

*Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams (65 metų ar vyresniems) yra didesnė hipotenzijos rizika, todėl titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

*Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), tyrimų neatlikta, todėl šiems pacientams riociguato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), nustatyta didesnė šio vaistinio preparato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Klinikinių duomenų apie vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), nepakanka, o duomenų apie pacientus, kuriems atliekama dializė, nėra. Taigi šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 80‑30 ml/min), nustatyta didesnė šio vaistinio preparato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra didesnė hipotenzijos rizika, todėl titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Klinikinių duomenų apie vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

*Pacientai, vartojantys pastovias dozes stiprių įvairiuose metabolininiuose procesuose dalyvaujančių CYP / P–glikoproteino (P‑gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. breast cancer resistance protein (BCRP)) inhibitorių*

Vartojant riociguatą kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais, tokiais kaip azolo grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru), didėja riociguato ekspozicija (žr. 4.5 skyrių). Pradedant gydyti riociguatu pacientus, vartojančius pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančių CYP ir P‑gp / BCRP inhibitorių, siekiant sumažinti hipotenzijos riziką, reikia apsvarstyti pradinės dozės po 0,5 mg 3 kartus per parą skyrimą. Pradedant gydymą ir gydymo metu reikia stebėti, ar neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų. Jeigu pasireiškia hipotenzijos požymių ir simptomų, pacientams, vartojantiems 1 mg ir didesnes riociguato dozes, reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrius).

Klinikinių duomenų apie vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, kuriems kartu taikomas sisteminis gydymas stipriais CYP/P‑gp ir BCRP inhibitoriais, nėra.

*Vaikų populiacija*

Riociguato saugumas ir veiksmingumas neištirti šioms vaikų populiacijoms:

* < 6 metų vaikams (žr. 4.1 skyrių) dėl susirūpinimo saugumu. Ikiklinikiniai duomenys rodo nepageidaujamą poveikį augančiam kaului (žr. 5.3 skyrių);
* nuo 6 iki 12 metų vaikams, sergantiems PAH, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 90 mmHg (žr. 4.3 skyrių);
* nuo 12 iki < 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems PAH, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 95 mmHg (žr. 4.3 skyrių);
* < 18 metų LTEPH sergantiems vaikams ir paaugliams (žr. 4.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenų nėra. Todėl šioms populiacijoms riociguato vartoti nerekomenduojama.

*Rūkantys žmonės*

Rūkantiems žmonėms reikia patarti mesti rūkyti, nes yra silpnesnio poveikio rizika. Riociguato koncentracija rūkančių žmonių kraujo plazmoje yra mažesnė nei nerūkančių žmonių. Pacientams, kurie rūko arba pradeda rūkyti gydymo metu, gali reikėti padidinti dozę iki didžiausios paros dozės − po 2,5 mg 3 kartus per parą (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurie nustojo rūkyti, gali reikėti sumažinti dozę.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

*Maistas*

Paprastai riociguato galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Į hipotenziją linkusiems pacientams, laikantis atsargumo priemonių, nerekomenduojama dažnai keisti riociguato vartojimo laiko (vartoti tai valgio metu, tai nevalgius), nes nevalgius plazmoje susidaro didesnė maksimali riociguato koncentracija, negu pavalgius (žr. 5.2 skyrių).

*Sutraiškytos tabletės*

Pacientams, kurie negali nuryti visos tabletės, prieš pat vartojant Adempas tabletes galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba minkštu maistu ir išgerti (žr. 5.2 skyrių).

**4.3 Kontraindikacijos**

* Vartojimas kartu su FDE5 inhibitoriais (pvz., sildenafiliu, tadalafiliu, vardenafiliu) (žr. 4.2 ir 4.5 skyrių).
* Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C).
* Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
* Nėštumas (žr. 4.4, 4.5 ir 4.6 skyrius).
* Vartojimas kartu su nitratais ar azoto oksido donorais (pvz., amilnitritu) bet kokia forma, įskaitant narkotikus, vadinamus „popersu“ (angl. *„poppers“*)(žr. 4.5 skyrių).
* Vartojimas kartu su kitais tirpiais guanilatciklazės stimuliatoriais.
* Gydymo pradžia
* nuo 6 iki < 12 metų vaikams, kurių sistolinis kraujospūdis < 90 mmHg,
* nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų pacientams, kurių sistolinis kraujospūdis < 95 mmHg.
* Su idiopatine intersticine pneumonija susijusia plautine hipertenzija (IIP‑PH) sergantys pacientai (žr. 5.1 skyrių).

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Riociguato tyrimai daugiausiai atlikti plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nustatytos idiopatinės ar paveldimos PAH ir su jungiamojo audinio liga susijusios PAH formos. Sergant kitų, neištirtų formų PAH, riociguato vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Esant lėtinei tromboembolinei plautinei hipertenzijai, galima pasirinktinai taikyti plaučių endarterektomiją, nes tai yra vienas iš galimų gydymo metodų. Remiantis standartine medicinos praktika, prieš gydant riociguatu, ekspertas turėtų įvertinti chirurginės operacijos galimybę.

Plaučių venų okliuzinė liga

Plaučių vazodilatatoriai gali reikšmingai pabloginti pacientų, sergančių plaučių venų okliuzine liga (PVOL), širdies ir kraujagyslių būklę. Taigi tokiems pacientams riociguato skirti nerekomenduojama. Pasireiškus plaučių edemos požymiams, reikia apsvarstyti su ja susijusios PVOL galimybę ir nutraukti gydymą riociguatu.

Kraujavimas iš kvėpavimo takų

Plautine hipertenzija sergantiems pacientams, ypač gydomiems antikoaguliantais, yra padidėjusi kraujavimo iš kvėpavimo takų tikimybė. Pacientus, vartojančius antikoaguliantus, rekomenduojama atidžiai stebėti vadovaujantis įprasta medicinine praktika.

Gydant riociguatu, gali dar labiau padidėti sunkaus ir mirtino kraujavimo iš kvėpavimo takų tikimybė, ypač jei yra rizikos veiksnių, pvz., neseniai pasireiškė sunkių skrepliavimo krauju epizodų, įskaitant epizodus, kai prireikė gydymo bronchų arterijų embolizacija. Reikia vengti skirti riociguatą pacientams, kuriems anksčiau buvo sunkių skrepliavimo krauju epizodų arba kuriems anksčiau buvo atlikta arterijų embolizacija. Pasireiškus kraujavimui iš kvėpavimo takų, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi periodiškai vertinti tęsiamo gydymo naudą ir riziką.

Sunkus kraujavimas pasireiškė 2,4 % (12 iš 490) pacientų, vartojusių riociguatą, palyginti su 0 iš 214 placebą vartojusių pacientų. Sunkus skrepliavimas krauju pasireiškė 1 % (5 iš 490) pacientų, vartojusių riociguatą, palyginti su 0 iš 214 placebą vartojusių pacientų, įskaitant vieną reiškinį, pasibaigusį mirtimi. Be to, pasireiškė sunkaus kraujavimo reiškiniai: 2 pacientėms – kraujavimas iš makšties, 2 pacientams – kateterio vietos kraujavimas, po 1 pacientą – subduralinė hematoma, vėmimas krauju ir kraujavimas į pilvo ertmę.

Hipotenzija

Riociguatas pasižymi vazodilatacinėmis savybėmis, kuris gali sumažinti kraujospūdį. Prieš skirdami riociguatą, gydytojai turi atidžiai apsvarstyti, ar vazodilatacinis poveikis negali pakenkti tam tikromis gretutinėmis ligomis sergantiems pacientams (pvz., pacientams, kurie gydomi antihipertenziniais vaistiniais preparatais arba kuriems yra ramybės hipotenzija, hipovolemija, sunki kairiojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcija arba autonominė disfunkcija).

Riociguato negalima vartoti pacientams, kurių sistolinis kraujospūdis mažesnis nei 95 mmHg (žr. 4.3 skyrių). Vyresniems nei 65 metų pacientams yra padidėjusi hipotenzijos rizika. Taigi šiems pacientams riociguatą reikia skirti atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min), duomenų nepakanka, o pacientams, kuriems atliekama dializė, duomenų nėra, todėl šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama. Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo įtraukti į pagrindinius tyrimus. Šiems pacientams nustatyta padidėjusi riociguato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Jiems yra didesnė hipotenzijos rizika ir titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Patirties gydant suaugusius pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), nėra; šiems pacientams riociguato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), nustatoma didesnė riociguato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Pacientų, kuriems gydymo pradžioje yra padidėjęs kepenų aminotransferazių aktyvumas (> 3 × viršutinė normos riba (VNR)) arba tiesioginio bilirubino kiekis (> 2 × VNR) gydymo riociguatu klinikinės patirties nėra; šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas / kontracepcija

Riociguatą draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Todėl vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus.

Rūkantys žmonės

Rūkantiems žmonėms yra nustatyta mažesnė riociguato koncentracija plazmoje negu nerūkantiems. Pacientams, kurie gydant riociguatu pradeda arba meta rūkyti, gali prireikti koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

*Adempas sudėtyje yra laktozės*

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

*Adempas sudėtyje yra natrio*

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems. Todėl absoliuti sąveikų apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Skiriant vaikų populiacijai reikia atsižvelgti į suaugusiesiems nustatytus sąveikos duomenis ir 4.4 skyriuje pateiktus įspėjimus.

Farmakodinaminė sąveika

*Nitratai*

Klinikinio tyrimo metu didžiausia riociguato dozė (po 2,5 mg tabletę 3 kartus per parą) sustiprino po liežuviu vartojamo nitroglicerino (0,4 mg) kraujospūdį mažinantį poveikį, kai pastarasis vaistinis preparatas buvo skiriamas praėjus 4 ir 8 valandoms. Taigi riociguato negalima vartoti kartu su nitratais ar azoto oksido donorais (pvz., amilnitritu) bet kokia forma, įskaitant narkotikus, vadinamus „popersais“ (angl. *„poppers“*) (žr. 4.3 skyrių).

*FDE5 inhibitoriai*

Ikiklinikiniais tyrimais, taikant gyvūnų modelius, nustatytas suminis sisteminį kraujospūdį mažinantis poveikis, kai riociguatas buvo vartojamas kartu su sildenafiliu arba vardenafiliu. Vartojant didesnes dozes, kai kuriais atvejais pastebėtas didesnis nei suminis poveikis sisteminiam kraujospūdžiui.

Atliekant žvalgomąjį sąveikos tyrimą, 7 pacientams, sergantiems PAH ir nekintamomis dozėmis vartojantiems sildenafilį (po 20 mg 3 kartus per parą), skiriant vienkartines riociguato dozes (0,5 mg ir 1 mg paeiliui), nustatytas suminis poveikis hemodinamikai. Didesnės nei 1 mg riociguato dozės šio tyrimo metu netirtos.

12‑os savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 18 PAH sergančių pacientų, buvo lyginamas gydymas nekintamos dozės sildenafilio bei riociguato deriniu (vartojant po 20 mg sildenafilio 3 kartus per parą ir 1,0‑2,5 mg riociguato 3 kartus per parą) ir gydymas vien sildenafiliu. Ilgalaikės tęstinės šio tyrimo (nekontroliuojamo) dalies metu, kartu vartojant sildenafilį ir riociguatą, daugelis tiriamųjų nutraukė gydymą, daugiausiai dėl hipotenzijos. Duomenų apie palankų šio derinio poveikį tirtai populiacijai nėra.

Riociguato negalima vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais (pvz., sildenafiliu, tadalafiliu, vardenafiliu) (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

24‑ių savaičių trukmės nekontroliuojamame RESPITE tyrime, kuriame dalyvavo 61 suaugęs PAH sergantis pacientas, pastoviomis dozėmis vartojęs FDE5 inhibitorių, buvo tiriamas FDE5 inhibitorių keitimas riociguatu. Visų pacientų būklė buvo priskirta III funkcinei klasei pagal PSO klasifikaciją; 82 % pacientų anksčiau buvo gydyti endotelino receptorių antagonistu (ERA). Keičiant FDE5 inhibitorių riociguatu, laikotarpio, kurio metu pacientai negavo gydymo sildenafiliu, mediana buvo viena para, o tadalafiliu – trys paros. Apskritai, šiame tyrime stebėti saugumo duomenys buvo panašūs į pagrindinių tyrimų: pereinamuoju laikotarpiu nebuvo nustatyta jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų. Šešiems pacientams (10 %) pasireiškė mažiausiai vienas klinikinis pablogėjimo reiškinys, įskaitant du mirties atvejus, nesusijusius su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pokyčiai, palyginti su tyrimo pradžia, parodė teigiamą poveikį atrinktiems pacientams, pvz., 6MĖT pagerėjimas (+31 m), smegenų natriuretinio peptido N‑terminalinio prohormono (angl. *N‑terminal prohormone of brain natriuretic peptide,* *NT‑proBNP)* koncentracija (‑347 pg/ml) ir I / II / III / IV funkcinės klasės pagal PSO procentinis skirstinys (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) bei širdies indeksas (+0,3 l/min/m2).

*Tirpūs guanilatciklazės stimuliatoriai*

Riociguato draudžiama vartoti kartu su kitais tirpiais guanilatciklazės stimuliatoriais (žr. 4.3 skyrių).

*Varfarinas ir (arba) fenprokumonas*

Kartu vartojant riociguatą ir varfariną, antikoagulianto veikiamas protrombino laikas nepakito. Riociguatą vartojant kartu su kitas kumarino dariniais (pvz., fenprokumonu), protrombino laikas taip pat neturėtų pakisti.

*In vivo* nustatyta, kad farmakokinetinės sąveikos tarp riociguato ir CYP2C9 substrato varfarino nėra.

*Acetilsalicilo rūgštis*

Riociguatas neprisidėjo prie acetilsalicilo rūgšties sukeliamo kraujavimo laiko ilgėjimo ir neturėjo įtakos trombocitų agregacijai žmogaus organizme.

Kitų preparatų poveikis riociguatui

Pagrindiniai riociguato šalinimo iš organizmo būdai yra citochromo P450 nulemtas (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksidacinis metabolizmas, tiesioginis nepakitusio riociguato išskyrimas per tulžį ir (arba) su išmatomis ir nepakitusio riociguato išskyrimas per inkstus vykstant glomerulų filtracijai.

*Vartojimas kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais*

Riociguato vartojimas kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose procesuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais, tokiais kaip azolo priešgrybeliniais vaistiniais preparatais (pvz., ketokonazolu, pozakonazolu, itrakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru), lemia riociguato ekspozicijos padidėjimą. Kartu vartojant HAART derinių, buvo stebimas riociguato vidutinio AUC padidėjimas iki maždaug 160 % ir vidutinės Cmax padidėjimas apytikriai 30 %. Stebėti ŽIV sergančių pacientų, vartojusių vienkartinę 0,5 mg riociguato dozę kartu su įvairiais ŽIV gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniais, vartojamais HAART, saugumo duomenys buvo iš esmės panašūs į stebėtus kitų pacientų populiacijose. Kartą per parą kartu vartojant 400 mg ketokonazolo, 150 % (intervalas siekė 370 %) padidėjo vidutinis riociguato AUC ir 46 % padidėjo vidutinė Cmax. Galutinis pusinės eliminacijos laikas pailgėjo nuo 7,3 iki 9,2 valandos, bendras klirensas sumažėjo nuo 6,1 iki 2,4 l/val.

Prieš skiriant riociguato, kiekvienam pacientui, vartojančiam pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose procesuose dalyvaujančių CYP ir P‑gp / BCRP inhibitorių, reikia individualiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Pradedant gydyti riociguatu pacientus, vartojančius pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančių CYP (ypač CYP1A1 ir CYP3A4) ir P‑gp / BCRP inhibitorių, siekiant sumažinti hipotenzijos riziką. reikia apsvarstyti galimybę skirti mažesnę pradinę dozę. Rekomenduojama stebėti, ar šiems pacientams neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, vartojantiems pastovias riociguato dozes, nerekomenduojama pradėti gydymo stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais, nes nepakanka duomenų, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus.

*Vartojimas su CYP1A1, UGT1A1 ir UGT1A9 inhibitoriais*

Iš *in vitro* tirtų rekombinantinių CYP izoformų riociguato pagrindinio metabolito susidarymą veiksmingiausiai katalizavo CYP1A1. Nustatyta, kad tirozino kinazės inhibitorių klasės vaistiniai preparatai yra stiprūs CYP1A1 inhibitoriai, o stipriausi inhibitoriai *in vitro* – erlotinibas ir gefitinibas. Taigi vaistinių preparatų tarpusavio sąveika dėl CYP1A1 slopinimo gali padidinti riociguato ekspoziciją, ypač rūkantiems žmonėms (žr. 5.2 skyrių). Stiprius CYP1A1 inhibitorius reikia vartoti atsargiai.

UDP‑glikoziltransferazės (UGT) inhibitoriai 1A1 ir 1A9 gali potencialiai padidinti farmakologiškai aktyvaus riociguato metabolito M1 ekspoziciją (M1 farmakologinis aktyvumas: nuo 1/10 iki 1/3 riociguato). Jeigu kartu vartojama šių medžiagų, vadovaukitės dozės titravimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

*Vartojimas kartu su kitais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais*

Vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs P‑gp ir BCRP inhibitoriai, pvz., imuninę sistemą slopinantį preparatą ciklosporiną A, reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

*Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, didinančiais skrandžio sulčių pH*

Neutralaus pH terpėje riociguatas tirpsta blogiau nei rūgščioje terpėje. Kartu gydant vaistiniais preparatais, kurie didina viršutinės virškinimo trakto dalies pH, gali sumažėti išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas.

Kartu vartojant antacidinį aliuminio hidroksidą ar magnio hidroksidą, vidutinė riociguato AUC sumažėjo 34 %, vidutinė Cmax – 56 % (žr. 4.2 skyrių). Antacidinius preparatus reikia vartoti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki riociguato vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 1 valandai po jo.

*Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais*

PAH sergantiems pacientams vartojant bozentaną, kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, riociguato pastoviosios būsenos koncentracija plazmoje sumažėjo 27 % (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius). Jeigu kartu vartojama bozentano, vadovaukitės dozės titravimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Riociguatą vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitonu ar jonažolės preparatais), taip pat gali sumažėti riociguato koncentracija plazmoje. Jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių, vadovaukitės dozės titravimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

*Rūkymas*

Cigaretes rūkančių žmonių organizme riociguato ekspozicija yra sumažėjusi 50‑60 % (žr. 5.2 skyrių). Taigi pacientams patartina mesti rūkyti (žr. 4.2 skyrių).

Riociguato poveikis kitiems preparatams

Riociguatas ir pagrindinis jo metabolitas *in vitro* yra stiprūs CYP1A1 inhibitoriai*.* Taigi negalima atmesti kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos galimybės, jei riociguatas vartojamas kartu su vaistais, kurių išsiskyrimą ženkliai nulemia CYP1A1 sukeliama biotransformacija, pvz., su erlotinibu ar granisetronu.

Esant terapinėms plazmos koncentracijoms, riociguatas ir pagrindinis jo metabolitas *in vitro* nėra pagrindinių CYP izoformų (pvz., CYP3A4) inhibitoriai, induktoriai arba transporteriai (pvz., P‑gp / BCRP).

Riociguato vartojimo metu pacientėms negalima pastoti (žr. 4.3 skyrių). Sveikų savanorių moterų, vartojusių riociguato po 2,5 mg 3 kartus per parą kartu su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio ir etinilestradiolio, sudėtinių kontraceptikų koncentracijai plazmoje kliniškai reikšmingo poveikio nebuvo. Remiantis šiuo tyrimu ir tuo, kad riociguatas nėra metabolizme dalyvaujančių fermentų induktorius, nesitikima jokios farmakokinetinės sąveikos ir su kitais hormoniniais kontraceptikais.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Vaisingos moterys ir (arba) kontracepcija

Vaisingos moterys ir paauglės gydymo riociguatu metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie riociguato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir vaistinio preparato prasiskverbimą per placentą (žr. 5.3 skyrių). Todėl riociguato draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus.

Žindymas

Duomenų apie riociguato vartojimą žindymo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad riociguato išsiskiria į pieną. Riociguatas gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas žindomiems kūdikiams, todėl žindymo metu jo vartoti negalima. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydant šiuo vaistiniu preparatu, žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Specialių riociguato poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Su žiurkėmis atliktas toksinio poveikio reprodukcijai tyrimas parodė sumažėjusį sėklidžių svorį, tačiau poveikio vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Riociguatas gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pranešta apie svaigulį, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Prieš važiuodami dviračiu, vairuodami ir naudodamiesi mechanizmais, pacientai turi žinoti, kaip jie reaguoja į šį vaistinį preparatą.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo duomenų santrauka

Riociguato saugumas suaugusiesiems buvo vertinamas atliekant III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo 650 pacientų, sergančių LTEPH ir PAH ir pavartojusių bent vieną riociguato dozę(žr. 5.1 skyrių). Ilgiau stebint nekontroliuojamus ilgalaikius tęstinius tyrimus, saugumo duomenys buvo panašūs į stebėtus placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu.

Daugumą nepageidaujamų reakcijų sukelia kraujagyslių sistemos arba virškinimo trakto lygiųjų raumenų ląstelių atsipalaidavimas.

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios ≥ 10 % pacientų, vartojančių riociguato (iki 2,5 mg 3 kartus per parą), buvo galvos skausmas, svaigulys, dispepsija, periferinė edema, pykinimas, viduriavimas ir vėmimas.

Riociguatu gydomiems pacientams, sergantiems LTEPH arba PAH, nustatyta sunkaus skrepliavimo krauju ir kraujavimo iš plaučių atvejų, įskaitant atvejus, kurie baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Riociguato saugumo savybės pacientams, sergantiems LTEPH arba PAH, buvo panašios, todėl 12 ir 16 savaičių trukmės placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau lentelėje pateikiamos kaip jungtiniai dažnio duomenys (žr. 1 lentelę).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant riociguato, yra išvardytos lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**1 lentelė.** III fazės tyrimų metu vartojant riociguato suaugusiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos (jungtiniai tyrimų CHEST 1 ir PATENT 1 duomenys)

| MedDRA organų sistemos klasė | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcijos ir infestacijos |  | Gastroenteritas |  |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai |  | Anemija (įsk. atitinkamus laboratorinius parametrus) |  |
| Nervų sistemos sutrikimai | Svaigulys,galvos skausmas |  |  |
| Širdies sutrikimai |  | Palpitacija |  |
| Kraujagyslių sutrikimai |  | Hipotenzija |  |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |  | Atsikosėjimas krauju (*Haemoptysis*),kraujavimas iš nosies,užsikimšusi nosis | Kraujavimas iš plaučių\* |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Dispepsija,viduriavimas,pykinimas,vėmimas | Gastritas,gastroezofaginio refliukso liga,rijimo sutrikimas,virškinimo trakto ir pilvo skausmai,vidurių užkietėjimas,pilvo pūtimas |  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Periferinė edema |  |  |

\* nekontroliuojamų ilgalaikių tęstinių tyrimų metu nustatytas mirtinas kraujavimas iš plaučių

Pacientai vaikai ir paaugliai

Riociguato saugumas vertintas 24 vaikams ir paaugliams, kurių amžius nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų ir kurie 24 savaites dalyvavo atvirame, nekontroliuojamame tyrime (PATENT-CHILD), kurį sudarė individualios dozės titravimo fazė, kurios metu 8 savaites skirta 1 mg dozė (koreguota pagal kūno svorį), ir palaikomosios dozės fazė, trukusi iki 16 savaičių (žr. 4.2 skyrių), po kurios buvo neprivaloma ilgalaikė tęstinė fazė. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pasireiškusias ilgalaikės tęstinės fazės metu, buvo hipotenzija ir galvos skausmas, pasireiškiantis atitinkamai 4 iš 24 ir 2 iš 24 pacientų.

Iš esmės, saugumo duomenys buvo tokie pat, kaip nustatyti suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Suaugusiesiems nustatyta netyčinio perdozavimo atvejų, 2‑32 paras vartojant po 9‑25 mg riociguato per parą. Nustatytos nepageidaujamos reakcijos, panašios kaip ir vartojant mažesnes dozes (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavus reikia pagal poreikį taikyti standartines palaikomąsias priemones.

Pasireiškus sunkiai hipotenzijai, gali reikėti taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių funkcijos palaikymo priemones.

Riociguatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, todėl nėra tikėtina, kad jis pasišalins atliekant dializę.

**5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai preparatai (antihipertenziniai preparatai nuo plautinės arterinės hipertenzijos), ATC kodas – C02KX05

Veikimo mechanizmas

Riociguatas yra tirpios guanilatciklazės (tGC) – širdies ir plaučių sistemos fermento bei azoto oksido (NO) receptoriaus – stimuliatorius. NO jungiantis su tGC, šis fermentas katalizuoja signalinės molekulės ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) sintezę. Intraceliulinis cGMF vaidina svarbų vaidmenį reguliavimo procesuose, kurie veikia kraujagyslių tonusą, proliferaciją, fibrozę ir uždegimą.

Plaučių hipertenzija yra susijusi su endotelio disfunkcija, sutrikusia NO sinteze ir nepakankama NO‑tGC‑cGMF metabolinio kelio stimuliacija.

Riociguato veikimas yra dvejopas. Guanilatciklazę (tGC) jis įjautrina endogeniniam NO, stabilizuodamas NO‑tGC jungimąsi. Be to, riociguatas stimuliuoja guanilatciklazę (tGC) tiesiogiai, nepriklausomai nuo NO.

Riociguatas atkuria NO‑tGC‑cGMF metabolinį kelią ir lemia padidėjusią cGMF gamybą.

Farmakodinaminis poveikis

Riociguatas atkuria NO‑tGC‑cGMF metabolinį kelią ir labai pagerina plaučių kraujagyslių hemodinamiką bei fizinį pajėgumą.

Nustatytas tiesioginis ryšys tarp riociguato koncentracijos plazmoje ir hemodinaminių parametrų, pvz., sisteminio ir plaučių kraujagyslių rezistentiškumo, sistolinio kraujospūdžio bei širdies funkcinės būklės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Veiksmingumas LTEPH sergantiems suaugusiems pacientams*

Buvo atliktas atsitiktinių imčių dvigubai koduotas, tarptautinis, placebu kontroliuojamas III fazės tyrimas (CHEST‑1), kuriame dalyvavo 261 suaugęs pacientas, sergantis neoperuojama lėtine tromboemboline plautine hipertenzija (LTEPH) (72 %) arba nepraeinančia ar pasikartojančia LTEPH po plaučių endarterektomijos (PEA; 28 %). Pirmąsias 8 savaites, atsižvelgiant į paciento sistolinį kraujospūdį ir hipotenzijos požymius ar simptomus, riociguatas kas 2 savaites buvo titruojamas iki optimalios individualios dozės (nuo 0,5 mg iki 2,5 mg 3 kartus per parą), kuri po to buvo vartojama dar 8 savaites. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo placebu koreguotas per 6 minutes nueinamo atstumo (6MĖT) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki įvertinimo per paskutinį apsilankymą (16 savaitę).

Paskutinio apsilankymo metu nustatytas riociguatu gydytų pacientų 6MĖT padidėjimas, palyginti su placebu, buvo 46 m (95 % pasikliovimo intervalas (PI): nuo 25 m iki 67 m; p < 0,0001). Pagrindinių tirtų pogrupių rezultatai buvo nuoseklūs (ITT analizė, žr. 2 lentelę).

2 lentelė: Riociguato poveikis 6MĖT, nustatytas per paskutinį apsilankymą CHEST‑1 tyrimo metu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Visa pacientų populiacija | Riociguatas(n = 173) | Placebas(n = 88) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 342[82] | 356[75] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 39[79] | ‑6[84] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI, [p vertė] | 46nuo 25 iki 67 [< 0,0001] |
| FK III pacientų populiacija | Riociguatas(n = 107) | Placebas(n = 60) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 326[81] | 345[73] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 38[75] | ‑17[95] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 56nuo 29 iki 83  |
| FK II pacientų populiacija | Riociguatas(n = 55) | Placebas(n = 25) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 387[59] | 386[64] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 45[82] | 20[51] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 25 nuo ‑10 iki 61 |
| Neoperuotinų pacientų populiacija  | Riociguatas(n = 121) | Placebas(n = 68) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 335[83] | 351[75] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 44[84] | ‑8[88] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 54nuo 29 iki 79 |
|  Pacientų, sergančių LTEPH po PEA, populiacija | Riociguatas(n = 52) | Placebas(n = 20) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 360[78] | 374[72] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 27[68] | 1,8[73] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 27nuo ‑10 iki 63 |

Gerėjant fiziniam pajėgumui, kartu gerėjo ir įvairios kliniškai svarbios antrinės vertinamosios baigtys. Šie duomenys atitiko papildomų hemodinamikos parametrų gerėjimą.

3 lentelė. Riociguato poveikis plaučių kraujagyslių pasipriešinimui (PKP), NT‑proBNP ir PSO funkcinei klasei, nustatytas per paskutinį apsilankymą CHEST‑1 tyrimo metu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| PKP | Riociguatas(n = 151) | Placebas(n = 82) |
| Pradinis įvertinimas (din.·s·cm‑5)[SN] | 790,7[431,6] | 779,3[400,9] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (din.·s·cm‑5)[SN] | ‑225,7[247,5] | 23,1[273,5] |
| Placebu koreguotas skirtumas(din.·s·cm‑5)95 % PI, [p vertė] | ‑246,4nuo ‑303,3 iki ‑189,5 [< 0,0001] |
| NT‑proBNP | Riociguatas(n = 150) | Placebas(n = 73) |
| Pradinis įvertinimas (ng/l)[SN] | 1508,3[2337,8] | 1705,8[2567,2] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (ng/l) [SN] | ‑290,7[1716,9] | 76,4[1446,6] |
| Placebu koreguotas skirtumas (ng/l)95 % PI, [p vertė] | ‑444,0nuo ‑843,0 iki ‑45,0 [< 0,0001] |
| PSO funkcinės klasės pokytis | Riociguatas(n = 173) | Placebas(n = 87) |
| Pagerėjo | 57 (32,9 %) | 13 (14,9 %) |
| Nepakito | 107 (61,8 %) | 68 (78,2 %) |
| Pablogėjo | 9 (5,2 %) | 6 (6,9 %) |
| p vertė | 0,0026 |

PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių prireikė nutraukti gydymą, dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse (riociguato individualiai titruota dozė (ITD) 1,0‑2,5 mg – 2,9 %; placebo – 2,3 %).

Ilgalaikis LTEPH gydymas

Atvirame tęstiniame tyrime (CHEST‑2) dalyvavo 237 suaugę pacientai, kurie anksčiau dalyvavo ir CHEST‑1 tyrime iki jo pabaigos. Tyrimo pabaigoje vidutinė (SN) gydymo trukmė visoje grupėje buvo 1285 (709) dienos, o trukmės mediana – 1174 dienos (svyravo nuo 15 iki 3 512 dienų). Iš viso 221 pacientas (93,2 %) buvo gydomas maždaug 1 metus (mažiausiai 48 savaites), 205 pacientai (86,5 %) maždaug 2 metus (mažiausiai 96 savaites) ir 142 pacientai (59,9 %) maždaug 3 metus (mažiausiai 144 savaitės). Bendra gydymo ekspozicija buvo 834 žmogaus gyvenimo metai.

CHEST-2 saugumo profilis buvo panašus į stebėtą pagrindinių tyrimų metu. Po gydymo riociguatu, vidutinis bendrosios tyrimo populiacijos 6MĖT pagerėjo 53 metrais po 12 mėnesių (n = 208), 48 metrais po 24 mėnesių (n = 182) ir 49 metrais po 36 mėnesių (n = 117), palyginti su pradiniu lygiu. 6MĖT pagerėjimas išliko iki tyrimo pabaigos.

[4 lentelėje](#_RefB0734B3CD008AD8E2992886CCDB6D576) nurodyta pacientų\* dalis, kurių PSO funkcinė klasė pasikeitė gydymo riociguatu metu, palyginti su pradiniu įvertinimu.

**4 lentelė. CHEST-2: PSO funkcinės klasės pokyčiai**

|  |
| --- |
|  | PSO funkcinės klasės pokyčiai(n (%) visų pacientų) |
| CHEST-2 gydymo trukmė | Pagerėjo | Nepakito | Pablogėjo |
| 1 metai (n = 217) | 100 (46 %) | 109 (50 %) | 6 (3 %) |
| 2 metai (n = 193) | 76 (39 %) | 111 (58 %) | 5 (3 %) |
| 3 metai (n = 128) | 48 (38 %) | 65 (51 %) | 14 (11 %) |
| \*Pacientai tyrime dalyvavo tol, kol vaistinis preparatas buvo patvirtintas ir komerciškai prieinamas jų šalyse. |

Išgyvenimo tikimybė po 1 metų buvo 97 %, po 2 metų – 93 % ir 89 % po 3 metų gydymo riociguatu.

*Veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiesiems PAH*

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, tarptautinis, placebu kontroliuojamas III fazės tyrimas (PATENT‑1), kuriame dalyvavo 443 suaugę pacientai, sergantys PAH (individualus riociguato dozės titravimas iki 2,5 mg 3 kartus per parą: n = 254; placebas: n = 126; apribotas (fiksuotas) riociguato dozės titravimas (fiksuotas titravimas, FT) iki 1,5 mg (žvalgomosios dozės grupė, statistinis tyrimas nevykdytas): n = 63). Pacientai arba anksčiau nebuvo gydyti (50 %), arba buvo gydyti ERA (43 %) ar prostaciklino analogu (įkvepiamuoju (iloprostu), geriamuoju (beraprostu) arba leidžiamu po oda (treprostiniliu); 7 %) ir jiems buvo diagnozuota idiopatinė arba paveldima PAH (63,4 %), su jungiamojo audinio liga susijusi PAH (25,1 %) ir įgimta širdies liga (7,9 %).

Pirmąsias 8 savaites, atsižvelgiant į paciento sistolinį kraujospūdį ir hipotenzijos požymius ar simptomus, riociguatas kas 2 savaites buvo titruojamas iki optimalios individualios dozės (nuo 0,5 mg iki 2,5 mg 3 kartus per parą), kuri po to buvo vartojama dar 4 savaites. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo placebu koreguotas 6MĖT pokytis nuo pradinio įvertinimo iki įvertinimo per paskutinį apsilankymą (12 savaitę).

Paskutinio apsilankymo metu nustatytas 6MĖT padidėjimas, vartojant individualiai titruotą riociguato dozę (ITD), palyginti su placebu, buvo 36 m (95 % PI: nuo 20 m iki 52 m; p < 0,0001). Anksčiau negydytų pacientų (n = 189) rodiklis pagerėjo 38 m, anksčiau gydytų pacientų (n = 191) – 36 m (ITT analizė, žr. 5 lentelę). Tolesnė žvalgomoji pogrupių analizė parodė 26 m gydymo poveikį (95 % PI: nuo 5 m iki 46 m) anksčiau ERA gydytiems pacientams (n = 167) ir 101 m gydymo poveikį (95 % PI: nuo 27 m iki 176 m) anksčiau prostaciklino analogais gydytiems pacientams (n = 27).

5 lentelė: Riociguato poveikis 6MĖT, nustatytas per paskutinį apsilankymą PATENT‑1 tyrimo metu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Visa pacientų populiacija | Riociguato ITD(n = 254) | Placebas(n = 126) | Riociguato FT(n = 63) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI, [p vertė] | 36nuo 20 iki 52 [< 0,0001] |  |
| FK III pacientai | Riociguatas ITD(n = 140) | Placebas(n = 58) | Riociguatas FT(n = 39) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 31[64] | ‑27[98] | 29[94] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 58nuo 35 iki 81 |  |
| FK II pacientai | Riociguatas ITD(n = 108) | Placebas(n = 60) | Riociguat FT(n = 19) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 10nuo ‑11 iki 31  |  |
| Anksčiau negydytų pacientų populiacija | Riociguatas ITD(n = 123) | Placebas(n = 66) | Riociguat FT(n = 32) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95% PI | 38nuo 14 iki 62 |  |
| Anksčiau gydytų pacientų populiacija | Riociguatas ITD(n = 131) | Placebas(n = 60) | Riociguatas FT(n = 31) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 36nuo 15 iki 56 |  |

Gerėjant fiziniam pajėgumui, nuosekliai gerėjo ir įvairios kliniškai svarbios antrinės vertinamosios baigtys. Šie duomenys atitiko papildomų hemodinamikos parametrų gerėjimą (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Riociguato poveikis PKP ir NT-proBNP, nustatytas per paskutinį apsilankymą tyrimo PATENT‑1 metu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| PKP | Riociguato ITD(n = 232) | Placebas(n = 107) | Riociguato FT(n = 58) |
| Pradinis įvertinimas (din.·s·cm‑5)[SN] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio PKP (din.·s·cm‑5)[SN] | ‑223[260,1] | ‑8,9[316,6] | ‑167,8[320,2] |
| Placebu koreguotas skirtumas (din.·s·cm‑5)95 % PI, [p vertė] | ‑225,7nuo ‑281,4 iki ‑170,1 [< 0,0001] |  |
| NT-proBNP | Riociguato ITD(n = 228) | Placebas(n = 106) | Riociguato FT(n = 54) |
| Pradinis įvertinimas (ng/l)[SN] | 1026,7[1799,2] | 1228,1[1774,9] | 1189,7[1404,7] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (ng/l) [SN] | ‑197,9[1721,3] | 232,4[1011,1] | ‑471,5[913,0] |
| Placebu koreguotas skirtumas (ng/l)95 % PI, [p vertė] | ‑431,8nuo ‑781,5 iki ‑82,1 [< 0,0001] |  |
| PSO funkcinės klasės pokytis | Riociguato ITD(n = 254) | Placebas(n = 125) | Riociguato FT(n = 63) |
| Pagerėjo | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Nepakito | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Pablogėjo | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| p vertė | 0,0033 |  |

Riociguatu gydytiems pacientams nustatytas reikšmingai ilgesnis laikas iki klinikinės būklės pablogėjimo nei placebu gydytiems pacientams (p = 0,0046; sluoksniuotasis logaritminio rango kriterijus) (žr. 7 lentelę).

**7 lentelė.** Riociguato poveikis klinikinės būklės pablogėjimą rodantiems reiškiniams PATENT‑1 tyrimo metu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Klinikinės būklės pablogėjimą rodantys reiškiniai | Riociguato ITD(n = 254) | Placebas(n = 126) | Riociguato FT(n = 63) |
| Pacientai, kurių klinikinė būklė bent šiek tiek pablogėjo | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
|  Mirtis | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Hospitalizacija dėl PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  6MĖT sumažėjimas dėl PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Nuolatinis funkcinės klasės blogėjimas dėl PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Naujai pradėtas PH gydymas | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Riociguatu gydytiems pacientams nustatytas reikšmingas Borg CR 10 dispnėjos balo pagerėjimas (vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (SN): riociguatas ‑0,4 (2), placebas 0,1 (2); p = 0,0022).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, abiejose riociguato grupėse pasireiškė rečiau nei placebo grupėje (riociguato ITD 1,0‑2,5 mg – 3,1 %; riociguato FT – 1,6 %; placebo – 7,1 %).

Ilgalaikis PAH gydymas

Atvirame tęstiniame tyrime (PATENT‑2) dalyvavo 396 suaugę pacientai, kurie anksčiau dalyvavo ir PATENT‑1 tyrime.

Tyrimo PATENT‑2 metu vidutinė (SN) gydymo trukmė visoje grupėje (neįskaitant ekspozicijos PATENT‑1 metu) buvo 1375 (772) dienos, o trukmės mediana buvo 1 331 diena (svyravo nuo 1 iki 3565 dienų). Iš viso 90 % pacientų buvo gydomi maždaug 1 metus (mažiausiai 48 savaites), 85 % pacientų – maždaug 2 metus (mažiausiai 96 savaites) ir 70 % pacientų – 3 metus (mažiausiai 144 savaites). Bendra gydymo trukmė buvo 1491 žmogaus gyvenimo metai.

PATENT‑2 saugumo profilis buvo panašus į stebėtą pagrindinių tyrimų metu. Po gydymo riociguatu, vidutinis bendrosios tyrimo populiacijos 6MĖT pagerėjo 50 metrų po 12 mėnesių (n = 347), 46 metrais po 24 mėnesių (n = 311) ir 46 metrais po 36 mėnesių (n = 238), palyginti su pradiniu lygiu. 6MĖT pagerėjimas išliko iki tyrimo pabaigos.

[8 lentelėje](#_Ref977F7D2431076F31204F9B89FA8A734B) parodyta pacientų\* dalis, kurių PSO funkcinė klasė pasikeitė gydymo riociguatu metu, palyginti su pradiniu įvertinimu.

**8 lentelė. PATENT-2: PSO funkcinės klasės pokyčiai**

|  |
| --- |
|  | PSO funkcinės klasės pokyčiai(n (%) visų pacientų) |
| PATENT‑2 gydymo trukmė | Pagerėjo | Nepakito | Pablogėjo |
| 1 metai (n = 358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 metai (n = 321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 metai (n = 257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Pacientai tyrime dalyvavo tol, kol vaistinis preparatas buvo patvirtintas ir komerciškai prieinamas jų šalyse. |

Išgyvenimo tikimybė po 1 metų buvo 97 %, po 2 metų – 93 % ir 88 % po 3 metų gydymo riociguatu.

*Veiksmingumas PAH sergantiems vaikams ir paaugliams*

PATENT‑CHILD

Riociguato, vartojamo 3 kartus per parą saugumas ir toleravimas 24 savaites vertinti atliekant atvirą, nekontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 24 vaikai ir paaugliai, kurių amžius nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų (mediana – 9,5 metų). Į tyrimą įtraukti tik pacientai, kuriems skirtos stabilios ERA dozės (n = 15; 62,5 %) arba ERA + prostaciklino analogas (PCA) (n = 9; 37,5 %); tyrimo metu jiems toliau taikytas ankstesnis PAH gydymas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo fizinis pajėgumas (6MĖT).

PAH buvo idiopatinės kilmės (n = 18; 75,0 %); persistuojanti įgimta PAH, nepaisant šunto uždarymo (n = 4; 16,7 %); paveldima (n = 1; 4,2 %) ir plautinė hipertenzija, susijusi su vystymosi defektais (n = 1; 4,2 %). Įtrauktos dvi skirtingo amžiaus grupės (nuo ≥ 6 iki < 12 metų [n = 6] ir nuo ≥ 12 iki < 18 metų [n = 18]).

Pradinio įvertinimo metu daugumos pacientų būklė buvo II funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją (n = 18; 75 %), vieno paciento (4,2 %) būklė buvo I funkcinės klasės, o penkių pacientų (20,8 %) būklė – III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją. Vidutinis 6MĖT rodiklis pradinio įvertinimo metu buvo 442,12 m.

24 savaičių gydymo laikotarpį užbaigė 21 pacientas, 3 pacientai nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų.

Pacientai, kuriems atlikti įvertinimai pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę:

* Vidutinis 6MĖT pokytis nuo pradinio įvertinimo +23,01 m (SN 68,8) (n = 19)
* Funkcinė klasė pagal PSO klasifikaciją išliko stabili, palyginti su pradiniu įvertinimu (n = 21)
* NT‑proBNP pokyčio mediana buvo ‑12,05 pg/ml (n = 14)

Du pacientai buvo hospitalizuoti dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo.

Gauti ilgalaikiai duomenys apie 21 pacientą, kuris tyrimo PATENT‑CHILD metu užbaigė 24 savaičių gydymą. Visiems pacientams toliau skirtas riociguatas kartu su ERA arba ERA + PCA. Vidutinė bendroji gydymo riociguatu ekspozicijos trukmė buvo 109,79 (±80,38) savaitės (iki 311,9 savaičių), 37,5 % (n = 9) pacientų gydyti bent 104 savaites, o 8,3 % (n = 2) – bent 208 savaites.

Ilgalaikės tęstinės (IT) fazės metu 6MĖT pagerėjimas arba stabilizavimasis išliko gydomiems pacientams, kuriems nustatyti vidutiniai pokyčiai nuo pradinio įvertinimo (prieš pradedant gydymą [PATENT‑CHILD]) buvo +5,86 m po 6 mėnesių, ‑3,43 m po 12 mėnesių, +28,98 m po 18 mėnesių ir ‑11,80 m po 24 mėnesių.

Daugumos pacientų II funkcinės klasės būklė pagal PSO klasifikaciją išliko stabili 24 mėnesius nuo pradinio įvertinimo. Klinikinės būklės pablogėjimas iš viso nustatytas 8 (33,3 %) pacientams, įskaitant pagrindinę fazę. Hospitalizacija dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo nustatyta 5 (20,8 %) pacientams. Stebėjimo laikotarpiu mirties atvejų nenustatyta.

*Su idiopatine intersticine pneumonija susijusia plautine hipertenzija (IIP‑PH) sergantys pacientai*

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas II fazės tyrimas (RISE‑IIP), kurio tikslas buvo įvertinti riociguato veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems su idiopatine intersticine pneumonija susijusia simptomine plautine hipertenzija (IIP‑PH), buvo nutrauktas pirmiau laiko dėl nepakankamo veiksmingumo, padidėjusio mirtingumo ir sunkių nepageidaujamų reakcijų rizikos pacientams, gydytiems riociguatu. Pagrindinės klinikinio tyrimo fazės metu daugiau pacientų, vartojusių riociguatą, mirė (11 % palyginti su 4 %) ir patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų (37 % palyginti su 23 %). Ilgalaikio tęstinio tyrimo metu daugiau pacientų mirė, jiems perėjus iš placebo grupės į riociguato grupę (21 %), palyginti su pacientais, kurie tęsė gydymą riociguato grupėje (3 %).

Todėl riociguato negalima vartoti pacientams, sergantiems su idiopatine intersticine pneumonija susijusia plautine hipertenzija (žr. 4.3 skyrių).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Absorbcija

*Suaugusieji*

Absoliutus riociguato biologinis prieinamumas yra didelis (94 %). Riociguatas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija (Cmax) susidaro praėjus 1‑1,5 valandos po tabletės vartojimo. Riociguato vartojimas valgio metu šiek tiek sumažina AUC: Cmax sumažėja 35 %.

Riociguato tablečių, kurios suvartojamos per burną, jas sutraiškius ir išmaišius su minkštu maistu arba ištirpinus vandenyje, biologinis prieinamumas (AUC ir Cmax), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašus (žr. 4.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*

Vaikai riociguato tabletę arba geriamąją suspensiją vartojo valgio metu arba nevalgę. Populiacijos farmakokinetinis modeliavimas parodė, kad per burną tabletės arba geriamosios suspensijos pavidalu suvartotas riociguatas vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme absorbuojamas greitai. Absorbcijos greičio ar absorbcijos apimties skirtumų vartojant tablečių ir geriamosios suspensijos formos vaistinį preparatą nestebėta.

Pasiskirstymas

*Suaugusieji*

Suaugusiųjų organizme su plazmos baltymais jungiasi didelė vaistinio preparato dalis – maždaug 95 %, daugiausiai su serumo albuminu ir alfa 1‑rūgščiuoju glikoproteinu. Pasiskirstymo tūris yra vidutinis, pastoviosios būsenos pasiskirstymo tūris sudaro maždaug 30 l.

*Vaikų populiacija*

Duomenų apie riociguato jungimąsi su plazmos baltymais vaikų organizme nėra. Vidutinis tūris susidarius pusiausvyrinei koncentracijai (angl. *Volume at steady-state*, *Vss*), apskaičiuotas atliekant farmakokinetinį modeliavimą vaikų populiacijai (amžius – nuo 6 iki < 18 metų) išgėrus riociguato yra 26 l.

Biotransformacija

*Suaugusieji*

Riociguatas daugiausiai metabolizuojamas N‑demetilinimo būdu, dalyvaujant CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 ir CYP2J2. Taip susidaro jo pagrindinis cirkuliuojantis aktyvus metabolitas M‑1 (farmakologinis aktyvumas: nuo 1/10 iki 1/3 riociguato), kuris po to metabolizuojamas į farmakologiškai neaktyvų N‑gliukuronidą.

CYP1A1 katalizuoja riociguato pagrindinio metabolito susidarymą kepenyse ir plaučiuose. Yra žinoma, kad policikliniai aromatiniai angliavandeniliai, kurių yra, pvz., cigarečių dūmuose, aktyvina CYP1A1.

*Vaikų populiacija*

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams specifinių metabolizmo duomenų nėra.

Eliminacija

*Suaugusieji*

Bendras riociguatas (pirminis junginys ir metabolitai) išskiriamas per inkstus (33‑45 %) ir tulžį, ir (arba) su išmatomis (48‑59 %). Maždaug 4‑19 % vartotos dozės išsiskiria nepakitusio riociguato forma per inkstus. Maždaug 9‑44 % vartotos dozės buvo aptinkama nepakitusio riociguato forma išmatose.

Remiantis *in vitro* duomenimis, riociguatas ir jo pagrindinis metabolitas yra pernašos baltymų P‑gp (P‑glikoproteino) ir BCRP (krūties vėžiui atsparaus baltymo) substratai. Riociguatą, kurio sisteminis klirensas yra maždaug 3‑6 l/val., galima priskirti mažo klirenso vaistinių preparatų kategorijai. Pusinės eliminacijos laikas sveikiems savanoriams yra maždaug 7 valandos, pacientams − maždaug 12 valandų.

*Vaikų ir paauglių populiacija*

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams specifinių masės pusiausvyros tyrimo ir metabolizmo duomenų nėra. Vidutinis klirensas (KL), apskaičiuotas atliekant FK modeliavimą vaikams (amžiaus intervalas – nuo 6 iki < 18 metų) išgėrus riociguato, yra 2,48 l/val. Pusinės eliminacijos laiko (t1/2) geometrinio vidurkio vertė, apskaičiuota atliekant FK modeliavimą, buvo 8,24 val.

Tiesinis pobūdis

Riociguato, vartojamo po 0,5**‑**2,5 mg, farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio. Visų riociguato dozių ekspozicijos (AUC) variantiškumas tarp atskirų asmenų yra maždaug 60 %.

Vaikų FK profilis buvo panašus į suaugusiųjų.

Ypatingos populiacijos

*Lytis*

Farmakokinetikos duomenys reikšmingų riociguato ekspozicijos skirtumų dėl lyties nerodo.

*Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams (65 metų ar vyresniems) vaistinio preparato koncentracija plazmoje yra didesnė nei jauniems; daugiausiai dėl sumažėjusio (aiškaus) bendro ir inkstų klirenso senyvų pacientų vidutinė AUC vertė yra maždaug 40 % didesnė.

*Skirtumai tarp etninių grupių*

Suaugusiųjų farmakokinetikos duomenys reikšmingų skirtumų tarp etninių grupių nerodo.

*Skirtingos svorio kategorijos*

Suaugusiųjų farmakokinetikos duomenys reikšmingų riociguato ekspozicijos skirtumų dėl svorio nerodo.

*Sutrikusi kepenų funkcija*

Ciroze sergantiems suaugusiems pacientams (nerūkantiems), kuriems nustatytas nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), vidutinė riociguato AUC, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, buvo padidėjusi 35 %, ir šis padidėjimas atitinka įprastus skirtumus tarp individų. Ciroze sergantiems pacientams (nerūkantiems), kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (Child Pugh B), vidutinė riociguato AUC, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, buvo padidėjusi 51 %. Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų sutrikimas (Child Pugh C), nėra.

Klinikinių duomenų apie vartojimą vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Pacientams, kurių ALT > 3 × VNR ir bilirubinas > 2 × VNR, vartojimo tyrimų neatlikta (žr. 4.4 skyrių).

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Riociguato ekspozicijos vertės, apskaičiuotos pagal vidutinę dozę ir normalizuotą svorį, pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, apskritai buvo didesnės, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atitinkamos pagrindinio metabolito vertės buvo didesnės nei sveikiems savanoriams. Nerūkantiems žmonėms, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 80‑50 ml/min), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas < 50‑30 ml/min) arba sunkus (kreatinino klirensas < 30 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, riociguato koncentracija plazmoje (AUC) buvo padidėjusi atitinkamai 53 %, 139 % arba 54 %.

Duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min, nepakanka, o duomenų apie pacientus, kuriems atliekama dializė, nėra.

Riociguatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, todėl nėra tikėtina, kad jis pasišalins atliekant dializę.

Klinikinių duomenų apie vartojimą vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinių dozių toksiškumo, fototoksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu nustatytą poveikį daugiausiai sukėlė padidėjęs farmakodinaminis riociguato aktyvumas (hemodinaminis ir lygiųjų raumenų atpalaiduojamasis poveikis).

Augančioms, jauniklėms ir paaugusioms žiurkėms pastebėtas poveikis kaulų formavimuisi. Žiurkių jaunikliams nustatytas trabekulinių kaulų suplonėjimas ir hiperostozė, kaulų metafizių bei diafizių pakitimai, o paaugusioms žiurkėms – bendras kaulų masės padidėjimas, skiriant dozes, 10 kartų didesnes už neprisijungusio vaistinio preparato AUC vaikų populiacijai. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma. Žiurkių jaunikliams skiriant dozes, ≤ 2 kartus didesnes už neprisijungusio vaistinio preparato AUC vaikų populiacijai, arba suaugusioms žiurkėms tokio poveikio nenustatyta. Naujų organų‑taikinių nenustatyta.

Atliekant poveikio žiurkių vaisingumui tyrimą, kai sisteminė ekspozicija buvo maždaug 7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui, nustatytas sumažėjęs sėklidžių svoris, bet poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta. Pastebėta, kad vaistinis preparatas vidutiniškai prasiskverbia per placentos barjerą. Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai parodė toksinį riociguato poveikį reprodukcijai. Kai sisteminė ekspozicija vaikingai žiurkių patelei buvo maždaug 8 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui (po 2,5 mg dozė 3 kartus per parą), nustatytas padidėjęs širdies ydų dažnis ir sumažėjęs vaikingumo dažnis dėl vaisiaus rezorbcijos ankstyvoje stadijoje. Triušių patelėms, pradedant sistemine ekspozicija, kuri maždaug 4 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui (po 2,5 mg 3 kartus per parą), nustatyti persileidimai ir toksinis poveikis vaisiui.

**6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas (B tipo)

Hipromeliozė 5 cP

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Natrio laurilsulfatas

Tabletės danga

Hidroksipropilceliuliozė

Hipromeliozė 3 cP

Propilenglikolis (E 1520)

Titano dioksidas (E 171)

Geltonasis geležies oksidas (E 172) (tik 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ir 2,5 mg tabletėse)

Raudonasis geležies oksidas (E 172) (tik 2 mg ir 2,5 mg tabletėse)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PP / aliuminio folijos lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydžiai: 42, 84, 90 arba 294 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. kovo 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. sausio 18 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Adempas 0,15 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

**2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Paruošus su vandeniu, viename geriamosios suspensijos ml yra 0,15 mg riociguato (*riociguatum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename geriamosios suspensijos ml yra 1,8 mg natrio benzoato (E 211) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. FARMACINĖ FORMA**

Granulės geriamajai suspensijai

Baltos arba balkšvos granulės.

**4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

**4.1 Terapinės indikacijos**

Adempas, vartojant kartu su endotelino receptorių antagonistais, skirtas nuo 6 metų iki jaunesnių kaip 18 metų vaikų ir paauglių II‑III funkcinės klasės (FK) pagal PSO plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui (žr. 5.1 skyrių).

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Pradėti gydymą ir stebėti pacientą gali tik gydytojas, turintis PAH gydymo patirties. Būtina stebėti vaiko kūno svorį ir sistolinį kraujospūdį bei reguliariai tikrinti dozę.

Dozavimas

PAH sergantys pacientai vaikai ir paaugliai (nuo 6 metų iki jaunesnių kaip 18 metų, sveriantys mažiau kaip 50 kg).

*Pradinė dozė*

Pacientai pradeda vartoti pagal kūno svorį koreguotą riociguato geriamosios suspensijos dozę (žr. 1 lentelę), kad susidarytų sisteminė ekspozicija, atitinkanti ekspoziciją, kuri susidarytų suaugusiesiems vartojant pradinę dozę (1,0 mg 3 kartus per parą). Geriamąją suspensiją reikia vartoti 3 kartus per parą, tarp vartojimų turi būti maždaug 6‑8 valandų pertrauka.

*Titravimas (laipsniškas dozės keitimas, nustatant tinkamą dozę)*

Titravimo schema

Riociguato dozė turi būti titruojama gydančio sveikatos priežiūros specialisto nuožiūra, atsižvelgiant į paciento sistolinį kraujospūdį ir bendrąjį toleravimą.

Geriamosios suspensijos dozę 2 savaičių intervalais reikia didinti pagal kūno svorį koreguotu 0,5 mg 3 kartus per parą atitikmeniu iki didžiausios dozės – pagal kūno svorį koreguotu 2,5 mg 3 kartus per parą atitikmens, jeigu pacientui nėra hipotenzijos požymių, o jo sistolinis kraujospūdis yra

* ≥ 90 mmHg (nuo 6 iki < 12 metų amžiaus grupėje);
* ≥ 95 mmHg (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus grupėje).

Jei sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažesnio nei šie nurodyti dydžiai, toliau turi būti vartojama paskirta dozė, jeigu ją vartojant pacientui neatsiranda jokių hipotenzijos požymių ar simptomų. Jei kuriuo nors metu didinant dozę sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažesnio nei šis nurodytas lygis ir pacientui atsiranda hipotenzijos požymių ir simptomų, esamą dozę palaipsniui reikia mažinti pagal kūno svorį koreguotu 0,5 mg 3 kartus per parą dozės atitikmeniu.

*Palaikomoji dozė*

Jei neatsiranda hipotenzijos požymių ir simptomų, reikia toliau vartoti nustatytą individualią dozę.

Didžiausia dozė priklauso nuo kūno svorio, ji pateikta 1 lentelėje.

Jei palaikomoji dozė netoleruojama, reikia bet kuriuo metu apsvarstyti dozės mažinimą.

**1 lentelė. Pagal kūno svorį koreguota Adempas dozė vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, kad būtų pasiekta ekspozicija kaip suaugusiesiems**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kūno svoris (kg)** | **1,0** **mg atitikmuo\* (ml)** | **1,5** **mg atitikmuo\* (ml)** | **2,0** **mg atitikmuo\* (ml)** | **2,5** **mg atitikmuo\* (ml))** |
| Nuo 12 kg iki < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| Nuo 14 kg iki < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| Nuo 16 kg iki < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| Nuo 18 kg iki < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| Nuo 20 kg iki < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| Nuo 25 kg iki < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| Nuo 30 kg iki < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| Nuo 35 kg iki < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| Nuo 40 kg iki < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

\* vienkartinė dozė (ml), skiriama 3 kartus per parą

*Praleista dozė*

Praleidus dozę, kitą dozę reikia vartoti kaip numatyta.

*Gydymo sustabdymas*

Jei reikia gydymą nutraukti 3 arba daugiau parų, gydymas vėl turi būti pradėtas, skiriant pagal kūno svorį koreguotą 1 mg 3 kartus per parą dozės atitikmenį 2 savaites ir tęsiamas, taikant pirmiau aprašytą dozės titravimo schemą.

*Fosfodiesterazės‑5 (FDE5) inhibitorių keitimas riociguatu*

Sildenafilio vartojimas turi būti nutrauktas mažiausiai prieš 24 valandas iki riociguato vartojimo.

Tadalafilio vartojimas turi būti nutrauktas mažiausiai prieš 72 valandas iki riociguato vartojimo.

Riociguato vartojimas turi būti nutrauktas mažiausiai prieš 24 valandas iki FDE5 inhibitoriaus vartojimo.

Po bet kurio keitimo rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.3, 4.5 ir 5.1 skyrius).

*PAH sergantys pacientai, sveriantys 50* *kg ir daugiau*

Pacientams vaikams ir paaugliams, sveriantiems 50 kg ir daugiau, gydyti Adempas taip pat tiekiamas tabletėmis – tolesnius nurodymus žr. Adempas tablečių preparato charakteristikų santraukoje. Gydymo metu pakitus kūno svoriui, pacientams galima keisti gydymą tabletėmis į gydymą geriamąja suspensija arba atvirkščiai.

*Ypatingos populiacijos*

Individualus dozės titravimas gydymo pradžioje leidžia koreguoti dozę pagal paciento poreikius.

*Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), tyrimų neatlikta, todėl šiems pacientams riociguato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), nustatyta didesnė šio vaistinio preparato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Klinikinių duomenų apie vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), nepakanka, o duomenų apie pacientus, kuriems atliekama dializė, nėra. Taigi šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 80‑30 ml/min), nustatyta didesnė šio vaistinio preparato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra didesnė hipotenzijos rizika, todėl titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Klinikinių duomenų apie vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

*Pacientai, vartojantys pastovias dozes stiprių įvairiuose metabolininiuose procesuose dalyvaujančių CYP / P–glikoproteino (P‑gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. breast cancer resistance protein (BCRP)) inhibitorių*

Vartojant riociguatą kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais, tokiais kaip azolo grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru), didėja riociguato ekspozicija (žr. 4.5 skyrių). Pradedant gydyti riociguatu pacientus, vartojančius pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančių CYP ir P‑gp / BCRP inhibitorių, siekiant sumažinti hipotenzijos riziką, reikia apsvarstyti pradinės pagal kūno svorį koreguotos geriamosios suspensijos dozės, atitinkančios 0,5 mg 3 kartus per parą dozę, skyrimą (žr. 2 lentelę). Pradedant gydymą ir gydymo metu reikia stebėti, ar neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų. Jeigu pasireiškia hipotenzijos požymių ir simptomų, pacientams, vartojantiems pagal kūno svorį koreguotos 1,0 mg ir didesnės riociguato dozės geriamosios suspensijos atitikmenį (žr. 1 lentelę ir 2 lentelę), reikia apsvarstyti galimybę sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrius).

Klinikinių duomenų apie vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų paauglius, kuriems kartu taikomas sisteminis gydymas stipriais CYP/P‑gp ir BCRP inhibitoriais, nėra.

**2 lentelė. Pagal kūno svorį pritaikyta Adempas dozė vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti 0,5 mg suaugusiesiems ekspoziciją**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kūno svoris** | Nuo 12 kg iki < 20 kg | Nuo 20 kg iki < 25 kg | Nuo 25 kg iki < 30 kg | Nuo 30 kg iki < 40 kg | Nuo 40 kg iki < 50 kg |
| **0,5 mg atitikmuo (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

\*vienkartinė dozė (ml) skiriama 3 kartus per parą

*Rūkantys žmonės*

Rūkantiems žmonėms reikia patarti mesti rūkyti, nes yra silpnesnio poveikio rizika. Riociguato koncentracija rūkančių žmonių kraujo plazmoje yra mažesnė nei nerūkančių žmonių. Pacientams, kurie rūko arba pradeda rūkyti gydymo metu, gali reikėti padidinti dozę iki didžiausios paros dozės, pagal kūno svorį koreguotos 2,5 mg 3 kartus per parą dozės atitikmens (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurie nustojo rūkyti, gali reikėti sumažinti dozę.

*Vaikų ir paauglių populiacija*

Riociguato saugumas ir veiksmingumas neištirti šioms vaikų ir paauglių populiacijoms:

* < 6 metų vaikams (žr. 4.1 skyrių) dėl susirūpinimo saugumu. Ikiklinikiniai duomenys rodo nepageidaujamą poveikį augančiam kaului (žr. 5.3 skyrių);
* nuo 6 iki 12 metų vaikams, sergantiems PAH, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 90 mmHg (žr. 4.3 skyrių);
* nuo 12 iki < 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems PAH, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 95 mmHg (žr. 4.3 skyrių);
* < 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtine tromboemboline plaučių hipertenzija (LTEPH) (žr. 4.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sveikatos priežiūros specialistas turi nurodyti individualią dozę mililitrais ant išorinės dėžutės po žodžio „Dozė“.

Kad būtų suvartojama tinkama dozė, sveikatos priežiūros specialistas turi paaiškinti pacientui arba prižiūrinčiajam asmeniui, kurį mėlyną švirkštą (skysčių dozavimo priemonę be Luer jungties) naudoti:

* dozes iki 5 ml reikia vartoti, naudojant 5 ml švirkštą;
* didesnes kaip 5 ml dozes reikia vartoti, naudojant 10 ml švirkštą;
* 11 ml dozes reikia vartoti, naudojant10 ml švirkštą (2 × 5,5 ml).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Pacientai, tėvai ir (arba) globėjai turi būti apmokyti prieš pirmą kartą vartojant Adempas ir prieš vartojant kiekvieną dozę, atidžiai perskaityti „Vartojimo instrukciją“. Pacientas privalo praryti visą vaisto dozę.

Detali „Vartojimo instrukcija“ pateikiama pakuotės lapelio pabaigoje.

*Maistas*

Paprastai riociguato galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Į hipotenziją linkusiems pacientams, laikantis atsargumo priemonių, nerekomenduojama dažnai keisti riociguato vartojimo laiko (vartoti tai valgio metu, tai nevalgius), nes nevalgius plazmoje susidaro didesnė maksimali riociguato koncentracija, negu pavalgius (žr. 5.2 skyrių).

**4.3 Kontraindikacijos**

* Vartojimas kartu su FDE5 inhibitoriais (pvz., sildenafiliu, tadalafiliu, vardenafiliu) (žr. 4.2 ir 4.5 skyrių).
* Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C).
* Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
* Nėštumas (žr. 4.4, 4.5 ir 4.6 skyrius).
* Vartojimas kartu su nitratais ar azoto oksido donorais (pvz., amilnitritu) bet kokia forma, įskaitant narkotikus, vadinamus „popersu“ (angl. *„poppers“*)(žr. 4.5 skyrių).
* Vartojimas kartu su kitais tirpiais guanilatciklazės stimuliatoriais.
* Gydymo pradžia
* nuo 6 iki < 12 metų vaikams, kurių sistolinis kraujospūdis < 90 mmHg,
* nuo ≥ 12 metų iki < 18 metų pacientams, kurių sistolinis kraujospūdis < 95 mmHg.
* Su idiopatine intersticine pneumonija susijusia plautine hipertenzija (IIP‑PH) sergantys pacientai (žr. 5.1 skyrių).

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Riociguato tyrimai daugiausiai atlikti plautine arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nustatytos idiopatinės ar paveldimos PAH ir su jungiamojo audinio liga susijusios PAH formos. Sergant kitų, neištirtų formų PAH, riociguato vartoti nerekomenduojama (žr. 5.1 skyrių).

Plaučių venų okliuzinė liga

Plaučių vazodilatatoriai gali reikšmingai pabloginti pacientų, sergančių plaučių venų okliuzine liga (PVOL), širdies ir kraujagyslių būklę. Taigi tokiems pacientams riociguato skirti nerekomenduojama. Pasireiškus plaučių edemos požymiams, reikia apsvarstyti su ja susijusios PVOL galimybę ir nutraukti gydymą riociguatu.

Kraujavimas iš kvėpavimo takų

Plautine hipertenzija sergantiems pacientams, ypač gydomiems antikoaguliantais, yra padidėjusi kraujavimo iš kvėpavimo takų tikimybė. Pacientus, vartojančius antikoaguliantus, rekomenduojama atidžiai stebėti vadovaujantis įprasta medicinine praktika.

Gydant riociguatu, gali dar labiau padidėti sunkaus ir mirtino kraujavimo iš kvėpavimo takų tikimybė, ypač jei yra rizikos veiksnių, pvz., neseniai pasireiškė sunkių skrepliavimo krauju epizodų, įskaitant epizodus, kai prireikė gydymo bronchų arterijų embolizacija. Reikia vengti skirti riociguatą pacientams, kuriems anksčiau buvo sunkių skrepliavimo krauju epizodų arba kuriems anksčiau buvo atlikta arterijų embolizacija. Pasireiškus kraujavimui iš kvėpavimo takų, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi periodiškai vertinti tęsiamo gydymo naudą ir riziką.

Sunkus kraujavimas pasireiškė 2,4 % (12 iš 490) pacientų, vartojusių riociguatą, palyginti su 0 iš 214 placebą vartojusių pacientų. Sunkus skrepliavimas krauju pasireiškė 1 % (5 iš 490) pacientų, vartojusių riociguatą, palyginti su 0 iš 214 placebą vartojusių pacientų, įskaitant vieną reiškinį, pasibaigusį mirtimi. Be to, pasireiškė sunkaus kraujavimo reiškiniai: 2 pacientėms – kraujavimas iš makšties, 2 pacientams – kateterio vietos kraujavimas, po 1 pacientą – subduralinė hematoma, vėmimas krauju ir kraujavimas į pilvo ertmę.

Hipotenzija

Riociguatas pasižymi vazodilatacinėmis savybėmis, kuris gali sumažinti kraujospūdį. Prieš skirdami riociguatą, gydytojai turi atidžiai apsvarstyti, ar vazodilatacinis poveikis negali pakenkti tam tikromis gretutinėmis ligomis sergantiems pacientams (pvz., pacientams, kurie gydomi antihipertenziniais vaistiniais preparatais arba kuriems yra ramybės hipotenzija, hipovolemija, sunki kairiojo skilvelio išstūmimo trakto obstrukcija arba autonominė disfunkcija).

Riociguato negalima vartoti pacientams, kurių sistolinis kraujospūdis mažesnis nei 95 mmHg (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 30 ml/min), duomenų nepakanka, o pacientams, kuriems atliekama dializė, duomenų nėra, todėl šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama. Pacientai, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, buvo įtraukti į pagrindinius tyrimus. Šiems pacientams nustatyta padidėjusi riociguato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Jiems yra didesnė hipotenzijos rizika ir titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Patirties gydant pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), nėra; šiems pacientams riociguato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Farmakokinetikos duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), nustatoma didesnė riociguato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Pacientų, kuriems gydymo pradžioje yra padidėjęs kepenų aminotransferazių aktyvumas (> 3 × viršutinė normos riba (VNR)) arba tiesioginio bilirubino kiekis (> 2 × VNR) gydymo riociguatu klinikinės patirties nėra; šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas / kontracepcija

Adempas draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Todėl vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus.

Rūkantys žmonės

Rūkantiems žmonėms yra nustatyta mažesnė riociguato koncentracija plazmoje negu nerūkantiems. Pacientams, kurie gydant riociguatu pradeda arba meta rūkyti, gali prireikti koreguoti dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

*Adempas sudėtyje yra natrio benzoato*

Paruošus granules geriamajai suspensijai, kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 1,8 mg natrio benzoato (E 211).

*Adempas sudėtyje yra natrio*

Paruošus granules geriamajai suspensijai, kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 0,5 mg natrio. Viename šio vaistinio preparato geriamosios suspensijos ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems. Todėl absoliuti sąveikų apimtis vaikų populiacijoje nežinoma. Skiriant vaikų populiacijai reikia atsižvelgti į suaugusiesiems nustatytus sąveikos duomenis ir 4.4 skyriuje pateiktus įspėjimus.

Farmakodinaminė sąveika

*Nitratai*

Klinikinio tyrimo metu didžiausia riociguato dozė (po 2,5 mg tabletę 3 kartus per parą) sustiprino po liežuviu vartojamo nitroglicerino (0,4 mg) kraujospūdį mažinantį poveikį, kai pastarasis vaistinis preparatas buvo skiriamas praėjus 4 ir 8 valandoms. Taigi riociguato negalima vartoti kartu su nitratais ar azoto oksido donorais (pvz., amilnitritu) bet kokia forma, įskaitant narkotikus, vadinamus „popersais“ (angl. *„poppers“*) (žr. 4.3 skyrių).

*FDE5 inhibitoriai*

Ikiklinikiniais tyrimais, taikant gyvūnų modelius, nustatytas suminis sisteminį kraujospūdį mažinantis poveikis, kai riociguatas buvo vartojamas kartu su sildenafiliu arba vardenafiliu. Vartojant didesnes dozes, kai kuriais atvejais pastebėtas didesnis nei suminis poveikis sisteminiam kraujospūdžiui.

Atliekant žvalgomąjį sąveikos tyrimą, 7 pacientams, sergantiems PAH ir nekintamomis dozėmis vartojantiems sildenafilį (po 20 mg 3 kartus per parą), skiriant vienkartines riociguato dozes (0,5 mg ir 1 mg paeiliui), nustatytas suminis poveikis hemodinamikai. Didesnės nei 1 mg riociguato dozės šio tyrimo metu netirtos.

12‑os savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 18 PAH sergančių pacientų, buvo lyginamas gydymas nekintamos dozės sildenafilio bei riociguato deriniu (vartojant po 20 mg sildenafilio 3 kartus per parą ir 1,0‑2,5 mg riociguato 3 kartus per parą) ir gydymas vien sildenafiliu. Ilgalaikės tęstinės šio tyrimo (nekontroliuojamo) dalies metu, kartu vartojant sildenafilį ir riociguatą, daugelis tiriamųjų nutraukė gydymą, daugiausiai dėl hipotenzijos. Duomenų apie palankų šio derinio poveikį tirtai populiacijai nėra.

Riociguato negalima vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais (pvz., sildenafiliu, tadalafiliu, vardenafiliu) (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

24‑ių savaičių trukmės nekontroliuojamame RESPITE tyrime, kuriame dalyvavo 61 suaugęs PAH sergantis pacientas, pastoviomis dozėmis vartojęs FDE5 inhibitorių, buvo tiriamas FDE5 inhibitorių keitimas riociguatu. Visų pacientų būklė buvo priskirta III funkcinei klasei pagal PSO klasifikaciją; 82 % pacientų anksčiau buvo gydyti endotelino receptorių antagonistu (ERA). Keičiant FDE5 inhibitorių riociguatu, laikotarpio, kurio metu pacientai negavo gydymo sildenafiliu, mediana buvo viena para, o tadalafiliu – trys paros. Apskritai, šiame tyrime stebėti saugumo duomenys buvo panašūs į pagrindinių tyrimų: pereinamuoju laikotarpiu nebuvo nustatyta jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų. Šešiems pacientams (10 %) pasireiškė mažiausiai vienas klinikinis pablogėjimo reiškinys, įskaitant du mirties atvejus, nesusijusius su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pokyčiai, palyginti su tyrimo pradžia, parodė teigiamą poveikį atrinktiems pacientams, pvz., 6MĖT pagerėjimas (+31 m), smegenų natriuretinio peptido N‑terminalinio prohormono (angl. *N‑terminal prohormone of brain natriuretic peptide,* *NT‑proBNP*) koncentracija (‑347 pg/ml) ir I / II / III / IV funkcinės klasės pagal PSO procentinis skirstinys (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) bei širdies indeksas (+0,3 l/min/m2).

*Tirpūs guanilatciklazės stimuliatoriai*

Riociguato draudžiama vartoti kartu su kitais tirpiais guanilatciklazės stimuliatoriais (žr. 4.3 skyrių).

*Varfarinas ir (arba) fenprokumonas*

Kartu vartojant riociguatą ir varfariną, antikoagulianto veikiamas protrombino laikas nepakito. Riociguatą vartojant kartu su kitas kumarino dariniais (pvz., fenprokumonu), protrombino laikas taip pat neturėtų pakisti.

*In vivo* nustatyta, kad farmakokinetinės sąveikos tarp riociguato ir CYP2C9 substrato varfarino nėra.

*Acetilsalicilo rūgštis*

Riociguatas neprisidėjo prie acetilsalicilo rūgšties sukeliamo kraujavimo laiko ilgėjimo ir neturėjo įtakos trombocitų agregacijai žmogaus organizme.

Kitų preparatų poveikis riociguatui

Pagrindiniai riociguato šalinimo iš organizmo būdai yra citochromo P450 nulemtas (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksidacinis metabolizmas, tiesioginis nepakitusio riociguato išskyrimas per tulžį ir (arba) su išmatomis ir nepakitusio riociguato išskyrimas per inkstus vykstant glomerulų filtracijai.

*Vartojimas kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais*

Riociguato vartojimas kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose procesuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais, tokiais kaip azolo priešgrybeliniais vaistiniais preparatais (pvz., ketokonazolu, pozakonazolu, itrakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru), lemia riociguato ekspozicijos padidėjimą. Kartu vartojant HAART derinių, buvo stebimas riociguato vidutinio AUC padidėjimas iki maždaug 160 % ir vidutinės Cmax padidėjimas apytikriai 30 %. Stebėti ŽIV sergančių pacientų, vartojusių vienkartinę 0,5 mg riociguato dozę kartu su įvairiais ŽIV gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniais, vartojamais HAART, saugumo duomenys buvo iš esmės panašūs į stebėtus kitų pacientų populiacijose. Kartą per parą kartu vartojant 400 mg ketokonazolo, 150 % (intervalas siekė 370 %) padidėjo vidutinis riociguato AUC ir 46 % padidėjo vidutinė Cmax. Galutinis pusinės eliminacijos laikas pailgėjo nuo 7,3 iki 9,2 valandos, bendras klirensas sumažėjo nuo 6,1 iki 2,4 l/val.

Prieš skiriant riociguato, kiekvienam pacientui, vartojančiam pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose procesuose dalyvaujančių CYP ir P‑gp / BCRP inhibitorių, reikia individualiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Pradedant gydyti riociguatu pacientus, vartojančius pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančių CYP (ypač CYP1A1 ir CYP3A4) ir P‑gp / BCRP inhibitorių, siekiant sumažinti hipotenzijos riziką, reikia apsvarstyti galimybę skirti mažesnę pradinę dozę. Rekomenduojama stebėti, ar šiems pacientams neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, vartojantiems pastovias riociguato dozes, nerekomenduojama pradėti gydymo stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais, nes nepakanka duomenų, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus.

*Vartojimas su CYP1A1, UGT1A1 ir UGT1A9 inhibitoriais*

Iš *in vitro* tirtų rekombinantinių CYP izoformų riociguato pagrindinio metabolito susidarymą veiksmingiausiai katalizavo CYP1A1. Nustatyta, kad tirozinkinazės inhibitorių klasės vaistiniai preparatai yra stiprūs CYP1A1 inhibitoriai, o stipriausi inhibitoriai *in vitro* – erlotinibas ir gefitinibas. Taigi vaistinių preparatų tarpusavio sąveika dėl CYP1A1 slopinimo gali padidinti riociguato ekspoziciją, ypač rūkantiems žmonėms (žr. 5.2 skyrių). Stiprius CYP1A1 inhibitorius reikia vartoti atsargiai.

UDP‑glikoziltransferazės (UGT) inhibitoriai 1A1 ir 1A9 gali potencialiai padidinti farmakologiškai aktyvaus riociguato metabolito M1 ekspoziciją (M1 farmakologinis aktyvumas: nuo 1/10 iki 1/3 riociguato). Jeigu kartu vartojama šių medžiagų, vadovaukitės dozės titravimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

*Vartojimas kartu su kitais CYP ir P‑gp / BCRP inhibitoriais*

Vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs P‑gp ir BCRP inhibitoriai, pvz., imuninę sistemą slopinantį preparatą ciklosporiną A, reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

*Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, didinančiais skrandžio sulčių pH*

Neutralaus pH terpėje riociguatas tirpsta blogiau nei rūgščioje terpėje. Kartu gydant vaistiniais preparatais, kurie didina viršutinės virškinimo trakto dalies pH, gali sumažėti išgerto vaistinio preparato biologinis prieinamumas.

Kartu vartojant antacidinį aliuminio hidroksidą ar magnio hidroksidą, vidutinė riociguato AUC sumažėjo 34 %, vidutinė Cmax – 56 % (žr. 4.2 skyrių). Antacidinius preparatus reikia vartoti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki riociguato vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 1 valandai po jo.

*Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais*

PAH sergantiems pacientams vartojant bozentaną, kuris yra vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorius, riociguato pastoviosios būsenos koncentracija plazmoje sumažėjo 27 % (žr. 4.1 ir 5.1 skyrius). Jeigu kartu vartojama bozentano, vadovaukitės dozės titravimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Riociguatą vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitonu ar jonažolės preparatais), taip pat gali sumažėti riociguato koncentracija plazmoje. Jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių, vadovaukitės dozės titravimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

*Rūkymas*

Cigaretes rūkančių žmonių organizme riociguato ekspozicija yra sumažėjusi 50‑60 % (žr. 5.2 skyrių). Taigi pacientams patartina mesti rūkyti (žr. 4.2 skyrių).

Riociguato poveikis kitiems preparatams

Riociguatas ir pagrindinis jo metabolitas *in vitro* yra stiprūs CYP1A1 inhibitoriai*.* Taigi negalima atmesti kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos galimybės, jei riociguatas vartojamas kartu su vaistais, kurių išsiskyrimą ženkliai nulemia CYP1A1 sukeliama biotransformacija, pvz., su erlotinibu ar granisetronu.

Esant terapinėms plazmos koncentracijoms, riociguatas ir pagrindinis jo metabolitas *in vitro* nėra pagrindinių CYP izoformų (pvz., CYP 3A4) inhibitoriai, induktoriai arba transporteriai (pvz., P‑gp / BCRP).

Riociguato vartojimo metu pacientėms negalima pastoti (žr. 4.3 skyrių). Sveikų savanorių moterų, vartojusių riociguato po 2,5 mg 3 kartus per parą kartu su sudėtiniais geriamaisiais kontraceptikais, kurių sudėtyje yra levonorgestrelio ir etinilestradiolio, sudėtinių kontraceptikų koncentracijai plazmoje kliniškai reikšmingo poveikio nebuvo. Remiantis šiuo tyrimu ir tuo, kad riociguatas nėra metabolizme dalyvaujančių fermentų induktorius, nesitikima jokios farmakokinetinės sąveikos ir su kitais hormoniniais kontraceptikais.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Vaisingos moterys ir (arba) kontracepcija

Vaisingos moterys ir paauglės gydymo riociguatu metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Nėštumas

Duomenų apie riociguato vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir vaistinio preparato prasiskverbimą per placentą (žr. 5.3 skyrių). Todėl riociguato draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus.

Žindymas

Duomenų apie riociguato vartojimą žindymo metu nėra. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad riociguato išsiskiria į pieną. Riociguatas gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas žindomiems kūdikiams, todėl žindymo metu jo vartoti negalima. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydant šiuo vaistiniu preparatu, žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Specialių riociguato poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Su žiurkėmis atliktas toksinio poveikio reprodukcijai tyrimas parodė sumažėjusį sėklidžių svorį, tačiau poveikio vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Riociguatas gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pranešta apie svaigulį, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Prieš važiuodami dviračiu, vairuodami ir naudodamiesi mechanizmais, pacientai turi žinoti, kaip jie reaguoja į šį vaistinį preparatą.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo duomenų santrauka

Riociguato saugumas suaugusiesiems buvo vertinamas atliekant III fazės tyrimus, kuriuose dalyvavo 650 pacientų, sergančių LTEPH ir PAH ir pavartojusių bent vieną riociguato dozę(žr. 5.1 skyrių). Ilgiau stebint nekontroliuojamus ilgalaikius tęstinius tyrimus, saugumo duomenys buvo panašūs į stebėtus placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu.

Daugumą nepageidaujamų reakcijų sukelia kraujagyslių sistemos arba virškinimo trakto lygiųjų raumenų ląstelių atsipalaidavimas.

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios ≥ 10 % pacientų, vartojančių riociguato (iki 2,5 mg 3 kartus per parą), buvo galvos skausmas, svaigulys, dispepsija, periferinė edema, pykinimas, viduriavimas ir vėmimas.

Riociguatu gydomiems pacientams, sergantiems LTEPH arba PAH, nustatyta sunkaus skrepliavimo krauju ir kraujavimo iš plaučių atvejų, įskaitant atvejus, kurie baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Riociguato saugumo savybės pacientams, sergantiems LTEPH arba PAH, buvo panašios, todėl 12 ir 16 savaičių trukmės placebu kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos toliau lentelėje pateikiamos kaip jungtiniai dažnio duomenys (žr. 3 lentelę).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant riociguato, yra išvardytos lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**3 lentelė.** III fazės tyrimų metu vartojant riociguato suaugusiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos (jungtiniai tyrimų CHEST 1 ir PATENT 1 duomenys)

| MedDRAorganų sistemos klasė | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcijos ir infestacijos |  | Gastroenteritas |  |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai |  | Anemija (įsk. atitinkamus laboratorinius parametrus) |  |
| Nervų sistemos sutrikimai | Svaigulys,galvos skausmas |  |  |
| Širdies sutrikimai |  | Palpitacija |  |
| Kraujagyslių sutrikimai |  | Hipotenzija |  |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai |  | Atsikosėjimas krauju (*Haemoptysis*),kraujavimas iš nosies,užsikimšusi nosis | Kraujavimas iš plaučių\* |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Dispepsija,viduriavimas,pykinimas,vėmimas | Gastritas,gastroezofaginio refliukso liga,rijimo sutrikimas,virškinimo trakto ir pilvo skausmai,vidurių užkietėjimas,pilvo pūtimas |  |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Periferinė edema |  |  |

\* nekontroliuojamų ilgalaikių tęstinių tyrimų metu nustatytas mirtinas kraujavimas iš plaučių

Pacientai vaikai ir paaugliai

Riociguato saugumas vertintas 24 vaikams ir paaugliams, kurių amžius nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų ir kurie 24 savaites dalyvavo atvirame, nekontroliuojamame tyrime (PATENT-CHILD), kurį sudarė individualios dozės titravimo fazė, kurios metu 8 savaites skirta 1 mg dozė (koreguota pagal kūno svorį), ir palaikomosios dozės fazė, trukusi iki 16 savaičių (žr. 4.2 skyrių), po kurios buvo neprivaloma ilgalaikė tęstinė fazė. Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant pasireiškusias ilgalaikės tęstinės fazės metu, buvo hipotenzija ir galvos skausmas, pasireiškiantis atitinkamai 4 iš 24 ir 2 iš 24 pacientų.

Iš esmės, saugumo duomenys buvo tokie pat, kaip nustatyti suaugusiesiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Suaugusiesiems nustatyta netyčinio perdozavimo atvejų, 2‑32 paras vartojant po 9‑25 mg riociguato per parą. Nustatytos nepageidaujamos reakcijos, panašios kaip ir vartojant mažesnes dozes (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavus reikia pagal poreikį taikyti standartines palaikomąsias priemones.

Pasireiškus sunkiai hipotenzijai, gali reikėti taikyti aktyvias širdies ir kraujagyslių funkcijos palaikymo priemones.

Riociguatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, todėl nėra tikėtina, kad jis pasišalins atliekant dializę.

**5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai preparatai (antihipertenziniai preparatai nuo plautinės arterinės hipertenzijos), ATC kodas – C02KX05

Veikimo mechanizmas

Riociguatas yra tirpios guanilatciklazės (tGC) – širdies ir plaučių sistemos fermento bei azoto oksido (NO) receptoriaus – stimuliatorius. NO jungiantis su tGC, šis fermentas katalizuoja signalinės molekulės ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) sintezę. Intraceliulinis cGMF vaidina svarbų vaidmenį reguliavimo procesuose, kurie veikia kraujagyslių tonusą, proliferaciją, fibrozę ir uždegimą.

Plaučių hipertenzija yra susijusi su endotelio disfunkcija, sutrikusia NO sinteze ir nepakankama NO‑tGC‑cGMF metabolinio kelio stimuliacija.

Riociguato veikimas yra dvejopas. Guanilatciklazę (tGC) jis įjautrina endogeniniam NO, stabilizuodamas NO‑tGC jungimąsi. Be to, riociguatas stimuliuoja guanilatciklazę (tGC) tiesiogiai, nepriklausomai nuo NO.

Riociguatas atkuria NO‑tGC‑cGMF metabolinį kelią ir lemia padidėjusią cGMF gamybą.

Farmakodinaminis poveikis

Riociguatas atkuria NO‑tGC‑cGMF metabolinį kelią ir labai pagerina plaučių kraujagyslių hemodinamiką bei fizinį pajėgumą.

Nustatytas tiesioginis ryšys tarp riociguato koncentracijos plazmoje ir hemodinaminių parametrų, pvz., sisteminio ir plaučių kraujagyslių rezistentiškumo, sistolinio kraujospūdžio bei širdies funkcinės būklės.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiesiems PAH*

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, tarptautinis, placebu kontroliuojamas III fazės tyrimas (PATENT‑1), kuriame dalyvavo 443 suaugę pacientai, sergantys PAH (individualus riociguato dozės titravimas iki 2,5 mg 3 kartus per parą: n = 254; placebas: n = 126; apribotas (fiksuotas) riociguato dozės titravimas (fiksuotas titravimas, FT) iki 1,5 mg (žvalgomosios dozės grupė, statistinis tyrimas nevykdytas): n = 63). Pacientai arba anksčiau nebuvo gydyti (50 %), arba buvo gydyti ERA (43 %) ar prostaciklino analogu (įkvepiamuoju (iloprostu), geriamuoju (beraprostu) arba leidžiamu po oda (treprostiniliu); 7 %) ir jiems buvo diagnozuota idiopatinė arba paveldima PAH (63,4 %), su jungiamojo audinio liga susijusi PAH (25,1 %) ir įgimta širdies liga (7,9 %).

Pirmąsias 8 savaites, atsižvelgiant į paciento sistolinį kraujospūdį ir hipotenzijos požymius ar simptomus, riociguatas kas 2 savaites buvo titruojamas iki optimalios individualios dozės (nuo 0,5 mg iki 2,5 mg 3 kartus per parą), kuri po to buvo vartojama dar 4 savaites. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo placebu koreguotas 6MĖT pokytis nuo pradinio įvertinimo iki įvertinimo per paskutinį apsilankymą (12 savaitę).

Paskutinio apsilankymo metu nustatytas 6MĖT padidėjimas, vartojant individualiai titruotą riociguato dozę (ITD), palyginti su placebu, buvo 36 m (95 % PI: nuo 20 m iki 52 m; p < 0,0001). Anksčiau negydytų pacientų (n = 189) rodiklis pagerėjo 38 m, anksčiau gydytų pacientų (n = 191) – 36 m (ITT analizė, žr. 4 lentelę). Tolesnė žvalgomoji pogrupių analizė parodė 26 m gydymo poveikį (95 % PI: nuo 5 m iki 46 m) anksčiau ERA gydytiems pacientams (n = 167) ir 101 m gydymo poveikį (95 % PI: nuo 27 m iki 176 m) anksčiau prostaciklino analogais gydytiems pacientams (n = 27).

4 lentelė. Riociguato poveikis 6MĖT, nustatytas per paskutinį apsilankymą PATENT‑1 tyrimo metu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Visa pacientų populiacija | Riociguato ITD(n = 254) | Placebas(n = 126) | Riociguato FT(n = 63) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI, [p vertė] | 36nuo 20 iki 52 [< 0,0001] |  |
| FK III pacientai | Riociguatas ITD(n = 140) | Placebas(n = 58) | Riociguatas FT(n = 39) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 31[64] | ‑27[98] | 29[94] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 58nuo 35 iki 81 |  |
| FK II pacientai | Riociguatas ITD(n = 108) | Placebas(n = 60) | Riociguat FT(n = 19) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 10nuo ‑11 iki 31  |  |
| Anksčiau negydytų pacientų populiacija | Riociguatas ITD(n = 123) | Placebas(n = 66) | Riociguat FT(n = 32) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95% PI | 38nuo 14 iki 62 |  |
| Anksčiau gydytų pacientų populiacija | Riociguatas ITD(n = 131) | Placebas(n = 60) | Riociguatas FT(n = 31) |
| Pradinis įvertinimas (m)[SN] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (m)[SN] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Placebu koreguotas skirtumas (m)95 % PI | 36nuo 15 iki 56 |  |

Gerėjant fiziniam pajėgumui, nuosekliai gerėjo ir įvairios kliniškai svarbios antrinės vertinamosios baigtys. Šie duomenys atitiko papildomų hemodinamikos parametrų gerėjimą (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Riociguato poveikis PKP ir NT‑proBNP, nustatytas per paskutinį apsilankymą tyrimo PATENT‑1 metu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| PKP | Riociguato ITD(n = 232) | Placebas(n = 107) | Riociguato FT(n = 58) |
| Pradinis įvertinimas (din.·s·cm‑5)[SN] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio PKP (din.·s·cm‑5)[SN] | ‑223[260,1] | ‑8,9[316,6] | ‑167,8[320,2] |
| Placebu koreguotas skirtumas (din.·s·cm‑5)95 % PI, [p vertė] | ‑225,7nuo ‑281,4 iki ‑170,1 [< 0,0001] |  |
| NT-proBNP | Riociguato ITD(n = 228) | Placebas(n = 106) | Riociguato FT(n = 54) |
| Pradinis įvertinimas (ng/l)[SN] | 1026,7[1799,2] | 1228,1[1774,9] | 1189,7[1404,7] |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (ng/l) [SN] | ‑197,9[1721,3] | 232,4[1011,1] | ‑471,5[913,0] |
| Placebu koreguotas skirtumas (ng/l)95 % PI, [p vertė] | ‑431,8nuo ‑781,5 iki ‑82,1 [< 0,0001] |  |
| PSO funkcinės klasės pokytis | Riociguato ITD(n = 254) | Placebas(n = 125) | Riociguato FT(n = 63) |
| Pagerėjo | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Nepakito | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Pablogėjo | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| p vertė | 0,0033 |  |

Riociguatu gydytiems pacientams nustatytas reikšmingai ilgesnis laikas iki klinikinės būklės pablogėjimo nei placebu gydytiems pacientams (p = 0,0046; sluoksniuotasis logaritminio rango kriterijus) (žr. 6 lentelę).

**6 lentelė.** Riociguato poveikis klinikinės būklės pablogėjimą rodantiems reiškiniams PATENT‑1 tyrimo metu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Klinikinės būklės pablogėjimą rodantys reiškiniai | Riociguato ITD(n = 254) | Placebas(n = 126) | Riociguato FT(n = 63) |
| Pacientai, kurių klinikinė būklė bent šiek tiek pablogėjo | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
|  Mirtis | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Hospitalizacija dėl PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  6MĖT sumažėjimas dėl PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Nuolatinis funkcinės klasės blogėjimas dėl PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Naujai pradėtas PH gydymas | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Riociguatu gydytiems pacientams nustatytas reikšmingas Borg CR 10 dispnėjos balo pagerėjimas (vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo (SN): riociguatas ‑0,4 (2), placebas 0,1 (2); p = 0,0022).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko nutraukti gydymą, abiejose riociguato grupėse pasireiškė rečiau nei placebo grupėje (riociguato ITD 1,0‑2,5 mg – 3,1 %; riociguato FT – 1,6 %; placebo – 7,1 %).

*Ilgalaikis PAH gydymas*

Atvirame tęstiniame tyrime (PATENT‑2) dalyvavo 396 suaugę pacientai, kurie anksčiau dalyvavo ir PATENT‑1 tyrime.

Tyrimo PATENT‑2 metu vidutinė (SN) gydymo trukmė visoje grupėje (neįskaitant ekspozicijos PATENT‑1 metu) buvo 1375 (772) dienos, o trukmės mediana buvo 1 331 diena (svyravo nuo 1 iki 3565 dienų). Iš viso 90 % pacientų buvo gydomi maždaug 1 metus (mažiausiai 48 savaites), 85 % pacientų – maždaug 2 metus (mažiausiai 96 savaites) ir 70 % pacientų – 3 metus (mažiausiai 144 savaites). Bendra gydymo trukmė buvo 1491 žmogaus gyvenimo metai.

PATENT‑2 saugumo profilis buvo panašus į stebėtą pagrindinių tyrimų metu. Po gydymo riociguatu, vidutinis bendrosios tyrimo populiacijos 6MĖT pagerėjo 50 metrų po 12 mėnesių (n = 347), 46 metrais po 24 mėnesių (n = 311) ir 46 metrais po 36 mėnesių (n = 238), palyginti su pradiniu lygiu. 6MĖT pagerėjimas išliko iki tyrimo pabaigos.

[7 lentelėje](#_Ref977F7D2431076F31204F9B89FA8A734B) parodyta pacientų\* dalis, kurių PSO funkcinė klasė pasikeitė gydymo riociguatu metu, palyginti su pradiniu įvertinimu.

**7 lentelė. PATENT-2: PSO funkcinės klasės pokyčiai**

|  |
| --- |
|  | PSO funkcinės klasės pokyčiai(n (%) visų pacientų) |
| PATENT‑2 gydymo trukmė | Pagerėjo | Nepakito | Pablogėjo |
| 1 metai (n = 358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 metai (n = 321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 metai (n = 257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Pacientai tyrime dalyvavo tol, kol vaistinis preparatas buvo patvirtintas ir komerciškai prieinamas jų šalyse. |

Išgyvenimo tikimybė po 1 metų buvo 97 %, po 2 metų – 93 % ir 88 % po 3 metų gydymo riociguatu.

*Veiksmingumas PAH sergantiems vaikams ir paaugliams*

*PATENT-CHILD*

Riociguato, vartojamo 3 kartus per parą saugumas ir toleravimas 24 savaites vertinti atliekant atvirą, nekontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 24 vaikai ir paaugliai, kurių amžius nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų (mediana – 9,5 metų). Į tyrimą įtraukti tik pacientai, kuriems skirtos stabilios ERA dozės (n = 15; 62,5 %) arba ERA + prostaciklino analogas (PCA) (n = 9; 37,5 %); tyrimo metu jiems toliau taikytas ankstesnis PAH gydymas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo fizinis pajėgumas (6MĖT).

PAH buvo idiopatinės kilmės (n = 18; 75,0 %); persistuojanti įgimta PAH, nepaisant šunto uždarymo (n = 4; 16,7 %); paveldima (n = 1; 4,2 %) ir plautinė hipertenzija, susijusi su vystymosi defektais (n = 1; 4,2 %). Įtrauktos dvi skirtingo amžiaus grupės (nuo ≥ 6 iki < 12 metų [n = 6] ir nuo ≥ 12 iki < 18 metų [n = 18]).

Pradinio įvertinimo metu daugumos pacientų būklė buvo II funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją (n = 18; 75 %), vieno paciento (4,2 %) būklė buvo I funkcinės klasės, o penkių pacientų (20,8 %) būklė – III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją. Vidutinis 6MĖT rodiklis pradinio įvertinimo metu buvo 442,12 m.

24 savaičių gydymo laikotarpį užbaigė 21 pacientas, 3 pacientai nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamų reakcijų.

Pacientai, kuriems atlikti įvertinimai pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę:

* Vidutinis 6MĖT pokytis nuo pradinio įvertinimo +23,01 m (SN 68,8) (n = 19)
* Funkcinė klasė pagal PSO klasifikaciją išliko stabili, palyginti su pradiniu įvertinimu (n = 21).
* NT‑proBNP pokyčio mediana buvo ‑12,05 pg/ml (n = 14)

Du pacientai buvo hospitalizuoti dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo.

Gauti ilgalaikiai duomenys apie 21 pacientą, kuris tyrimo PATENT‑CHILD metu užbaigė 24 savaičių gydymą. Visiems pacientams toliau skirtas riociguatas kartu su ERA arba ERA + PCA. Vidutinė bendroji gydymo riociguatu ekspozicijos trukmė buvo 109,79 (±80,38) savaitės (iki 311,9 savaičių), 37,5 % (n = 9) pacientų gydyti bent 104 savaites, o 8,3 % (n = 2) – bent 208 savaites.

Ilgalaikės tęstinės (IT) fazės metu 6MĖT pagerėjimas arba stabilizavimasis išliko gydomiems pacientams, kuriems nustatyti vidutiniai pokyčiai nuo pradinio įvertinimo (prieš pradedant gydymą [PATENT‑CHILD]) buvo +5,86 m po 6 mėnesių, ‑3,43 m po 12 mėnesių, +28,98 m po 18 mėnesių ir ‑11,80 m po 24 mėnesių.

Daugumos pacientų II funkcinės klasės būklė pagal PSO klasifikaciją išliko stabili 24 mėnesius nuo pradinio įvertinimo. Klinikinės būklės pablogėjimas iš viso nustatytas 8 (33,3 %) pacientams, įskaitant pagrindinę fazę. Hospitalizacija dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo nustatyta 5 (20,8 %) pacientams. Stebėjimo laikotarpiu mirties atvejų nenustatyta.

*Su idiopatine intersticine pneumonija susijusia plautine hipertenzija (IIP‑PH) sergantys pacientai*

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebu kontroliuojamas II fazės tyrimas (RISE‑IIP), kurio tikslas buvo įvertinti riociguato veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems su idiopatine intersticine pneumonija susijusia simptomine plautine hipertenzija (IIP‑PH), buvo nutrauktas pirmiau laiko dėl nepakankamo veiksmingumo, padidėjusio mirtingumo ir sunkių nepageidaujamų reakcijų rizikos pacientams, gydytiems riociguatu. Pagrindinės klinikinio tyrimo fazės metu daugiau pacientų, vartojusių riociguatą, mirė (11 % palyginti su 4 %) ir patyrė sunkių nepageidaujamų reakcijų (37 % palyginti su 23 %). Ilgalaikio tęstinio tyrimo metu daugiau pacientų mirė, jiems perėjus iš placebo grupės į riociguato grupę (21 %), palyginti su pacientais, kurie tęsė gydymą riociguato grupėje (3 %).

Todėl riociguato negalima vartoti pacientams, sergantiems su idiopatine intersticine pneumonija susijusia plautine hipertenzija (žr. 4.3 skyrių).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Absorbcija

*Suaugusieji*

Absoliutus riociguato biologinis prieinamumas yra didelis (94 %). Riociguatas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija (Cmax) susidaro praėjus 1‑1,5 valandos po tabletės vartojimo. Riociguato vartojimas valgio metu šiek tiek sumažina AUC: Cmax sumažėja 35 %.

Riociguato tablečių, kurios suvartojamos per burną, jas sutraiškius ir išmaišius su minkštu maistu arba ištirpinus vandenyje, biologinis prieinamumas (AUC ir Cmax), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašus (žr. 4.2 skyrių).

*Vaikų populiacija*

Vaikai riociguato tabletę arba geriamąją suspensiją vartojo valgio metu arba nevalgę. Populiacijos farmakokinetinis modeliavimas parodė, kad per burną tabletės arba geriamosios suspensijos pavidalu suvartotas riociguatas vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme absorbuojamas greitai. Absorbcijos greičio ar absorbcijos apimties skirtumų vartojant tablečių ir geriamosios suspensijos formos vaistinį preparatą nestebėta.

Pasiskirstymas

*Suaugusieji*

Suaugusiųjų organizme su plazmos baltymais jungiasi didelė vaistinio preparato dalis – maždaug 95 %, daugiausiai su serumo albuminu ir alfa 1‑rūgščiuoju glikoproteinu. Pasiskirstymo tūris yra vidutinis, pastoviosios būsenos pasiskirstymo tūris sudaro maždaug 30 l.

*Vaikų populiacija*

Duomenų apie riociguato jungimąsi su plazmos baltymais vaikų organizme nėra. Vidutinis tūris susidarius pusiausvyrinei koncentracijai (angl. *Volume at steady-state*, *Vss*), apskaičiuotas atliekant farmakokinetinį modeliavimą vaikų populiacijai (amžius – nuo 6 iki < 18 metų) išgėrus riociguato yra 26 l.

Biotransformacija

*Suaugusieji*

Riociguatas daugiausiai metabolizuojamas N‑demetilinimo būdu, dalyvaujant CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 ir CYP2J2. Taip susidaro jo pagrindinis cirkuliuojantis aktyvus metabolitas M‑1 (farmakologinis aktyvumas: nuo 1/10 iki 1/3 riociguato), kuris po to metabolizuojamas į farmakologiškai neaktyvų N‑gliukuronidą.

CYP1A1 katalizuoja riociguato pagrindinio metabolito susidarymą kepenyse ir plaučiuose. Yra žinoma, kad policikliniai aromatiniai angliavandeniliai, kurių yra, pvz., cigarečių dūmuose, aktyvina CYP1A1.

*Vaikų populiacija*

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams specifinių metabolizmo duomenų nėra.

Eliminacija

*Suaugusieji*

Bendras riociguatas (pirminis junginys ir metabolitai) išskiriamas per inkstus (33‑45 %) ir tulžį, ir (arba) su išmatomis (48‑59 %). Maždaug 4‑19 % vartotos dozės išsiskiria nepakitusio riociguato forma per inkstus. Maždaug 9‑44 % vartotos dozės buvo aptinkama nepakitusio riociguato forma išmatose.

Remiantis *in vitro* duomenimis, riociguatas ir jo pagrindinis metabolitas yra pernašos baltymų P‑gp (P‑glikoproteino) ir BCRP (krūties vėžiui atsparaus baltymo) substratai. Riociguatą, kurio sisteminis klirensas yra maždaug 3‑6 l/val., galima priskirti mažo klirenso vaistinių preparatų kategorijai. Pusinės eliminacijos laikas sveikiems savanoriams yra maždaug 7 valandos, pacientams − maždaug 12 valandų.

*Vaikų ir paauglių populiacija*

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams specifinių masės pusiausvyros tyrimo ir metabolizmo duomenų nėra. Vidutinis klirensas (KL), apskaičiuotas atliekant FK modeliavimą vaikams (amžiaus intervalas – nuo 6 iki < 18 metų) išgėrus riociguato, yra 2,48 l/val. Pusinės eliminacijos laiko (t1/2) geometrinio vidurkio vertė, apskaičiuota atliekant FK modeliavimą, buvo 8,24 val.

Tiesinis pobūdis

Riociguato, vartojamo po 0,5**‑**2,5 mg, farmakokinetika yra tiesinio pobūdžio. Visų riociguato dozių ekspozicijos (AUC) variantiškumas tarp atskirų asmenų yra maždaug 60 %.

Vaikų FK profilis buvo panašus į suaugusiųjų.

Ypatingos populiacijos

*Lytis*

Farmakokinetikos duomenys reikšmingų riociguato ekspozicijos skirtumų dėl lyties nerodo.

*Skirtumai tarp etninių grupių*

Suaugusiųjų farmakokinetikos duomenys reikšmingų skirtumų tarp etninių grupių nerodo.

*Skirtingos svorio kategorijos*

Suaugusiųjų farmakokinetikos duomenys reikšmingų riociguato ekspozicijos skirtumų dėl svorio nerodo.

*Sutrikusi kepenų funkcija*

Ciroze sergantiems suaugusiems pacientams (nerūkantiems), kuriems nustatytas nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), vidutinė riociguato AUC, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, buvo padidėjusi 35 %, ir šis padidėjimas atitinka įprastus skirtumus tarp individų. Ciroze sergantiems pacientams (nerūkantiems), kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (Child Pugh B), vidutinė riociguato AUC, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, buvo padidėjusi 51 %. Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas sunkus kepenų sutrikimas (Child Pugh C), nėra.

Klinikinių duomenų apie vartojimą vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Pacientams, kurių ALT > 3 × VNR ir bilirubinas > 2 × VNR, vartojimo tyrimų neatlikta (žr. 4.4 skyrių).

*Sutrikusi inkstų funkcija*

Riociguato ekspozicijos vertės, apskaičiuotos pagal vidutinę dozę ir normalizuotą svorį, pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, apskritai buvo didesnės, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atitinkamos pagrindinio metabolito vertės buvo didesnės nei sveikiems savanoriams. Nerūkantiems žmonėms, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 80‑50 ml/min), vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas < 50‑30 ml/min) arba sunkus (kreatinino klirensas < 30 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas, riociguato koncentracija plazmoje (AUC) buvo padidėjusi atitinkamai 53 %, 139 % arba 54 %.

Duomenų apie pacientus, kurių kreatinino klirensas < 30 ml/min, nepakanka, o duomenų apie pacientus, kuriems atliekama dializė, nėra.

Riociguatas gerai jungiasi su plazmos baltymais, todėl nėra tikėtina, kad jis pasišalins atliekant dializę.

Klinikinių duomenų apie vartojimą vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nėra.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinių dozių toksiškumo, fototoksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu nustatytą poveikį daugiausiai sukėlė padidėjęs farmakodinaminis riociguato aktyvumas (hemodinaminis ir lygiųjų raumenų atpalaiduojamasis poveikis).

Augančioms, jauniklėms ir paaugusioms žiurkėms pastebėtas poveikis kaulų formavimuisi. Žiurkių jaunikliams nustatytas trabekulinių kaulų suplonėjimas ir hiperostozė, kaulų metafizių bei diafizių pakitimai, o paaugusioms žiurkėms – bendras kaulų masės padidėjimas, skiriant dozes, 10 kartų didesnes už neprisijungusio vaistinio preparato AUC vaikų populiacijai. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma. Žiurkių jaunikliams skiriant dozes, ≤ 2 kartus didesnes už neprisijungusio vaistinio preparato AUC vaikų populiacijai, arba suaugusioms žiurkėms tokio poveikio nenustatyta. Naujų organų‑taikinių nenustatyta.

Atliekant poveikio žiurkių vaisingumui tyrimą, kai sisteminė ekspozicija buvo maždaug 7 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui, nustatytas sumažėjęs sėklidžių svoris, bet poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta. Pastebėta, kad vaistinis preparatas vidutiniškai prasiskverbia per placentos barjerą. Su žiurkėmis ir triušiais atlikti toksinio poveikio vystymuisi tyrimai parodė toksinį riociguato poveikį reprodukcijai. Kai sisteminė ekspozicija vaikingai žiurkių patelei buvo maždaug 8 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui (po 2,5 mg dozė 3 kartus per parą), nustatytas padidėjęs širdies ydų dažnis ir sumažėjęs vaikingumo dažnis dėl vaisiaus rezorbcijos ankstyvoje stadijoje. Triušių patelėms, pradedant sistemine ekspozicija, kuri maždaug 4 kartus didesnė už ekspoziciją žmogui (po 2,5 mg 3 kartus per parą), nustatyti persileidimai ir toksinis poveikis vaisiui.

**6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Bevandenė citrinų rūgštis, (E 330)

Braškių skonio aromatinė medžiaga: sudėtyje yra maltodekstrino, propilenglikolio (E 1520), trietilo citrato (E 1505), kvapiųjų medžiagų ir kvapiųjų medžiagų preparatų

Hipromeliozė

Manitolis (E 421)

Mikrokristalinė celiuliozė ir kroskarmeliozės natrio druska

Natrio benzoatas (E 211)

Sukralozė (E 955)

Ksantano lipai (E 415)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

Po paruošimo

Po paruošimo suspensija išlieka stabili 14 parų laikant kambario temperatūroje.

Paruoštą suspensiją laikyti vertikalioje padėtyje.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienoje kartono dėžutėje yra:

* + vienas 250 ml tūrio gintaro stiklo (III tipo) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju (polipropileniniu) dangteliu;
	+ vienas 100 ml tūrio vandens švirkštas (polipropileninis);
	+ vienas adapteris buteliukui (polipropileninis / polietileninis / silikoninis);
	+ du 5 ml tūrio sugraduoti mėlyni švirkštai (polipropileniniai) vartojimui per burną;

5 ml tūrio mėlyno švirkšto skalė prasideda 1 ml. Skalė sugraduota 0,2 ml padalomis.

* + du mėlyni 10 ml tūrio švirkštai (polipropileniniai) vartojimui per burną;

10 ml tūrio mėlyno švirkšto skalė prasideda 2 ml. Skalė sugraduota 0,5 ml padalomis.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Išsami informacija, kaip ruošti ir vartoti geriamąją suspensiją, pateikiama „Vartojimo instrukcijoje“ pakuotės lapelio pabaigoje.

Paruošimo instrukcijos

Prieš ruošiant pacientai, tėvai ir (arba) globėjai turėtų atidžiai nusiplauti rankas su muilu ir po to jas nusisausinti.

Prieš vartojimą granules reikia paruošti su negazuotu geriamuoju vandeniu į homogeninę suspensiją. Detalesnė informacija pateikiama „Vartojimo instrukcijoje“ pakuotės lapelio gale.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/907/021

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. kovo 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. sausio 18 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

**II PRIEDAS**

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

* **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

* **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

* pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
* kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg arba 2,5 mg riociguato.

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medZiagų sąraŠas** |

Sudėtyje yra laktozės. Plačiau skaitykite pakuotės lapelyje.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

42 plėvele dengtos tabletės

84 plėvele dengtos tabletės

90 plėvele dengtų tablečių

294 plėvele dengtos tabletės

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE vietoje** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

Bayer (logotipas)

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS** |

Adempas 0,5 mg – 42 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg – 84 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg – 90 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg – 294 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – 42 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – 84 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – 90 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – 294 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – 42 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – 84 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – 90 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – 294 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – 42 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – 84 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – 90 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – 294 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – 42 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – 84 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – 90 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – 294 plėvele dengtų tablečių pakuotė – EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg arba 2,5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – PAKUOTĖS SU 42, 84, 90, 294 PLĖVELE DENGTOMIS TABLETĖMIS**

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Adempas 0,5 mg tabletės

Adempas 1 mg tabletės

Adempas 1,5 mg tabletės

Adempas 2 mg tabletės

Adempas 2,5 mg tabletės

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. REGISTRUOTOJO pavadinimas** |

Bayer (logotipas)

|  |
| --- |
| **3. TINKAMUMO LAIKAS** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIJOS NUMERIS** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. KITA** |

P.

A.

T.

K.

Pn.

Š.

S.

  

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**STIKLINIO BUTELIUKO IŠORINĖ DĖŽUTĖ (GRANULĖS)**

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Adempas 0,15 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

1 ml paruoštos geriamosios suspensijos yra 0,15 mg riociguato.

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medZiagų sąraŠas** |

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211).Plačiau skaitykite pakuotės lapelyje.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

Granulės geriamajai suspensijai

Buteliuke yra 10,5 g granulių arba 208 ml po paruošimo.

1 vandens švirkštas, 100 ml

2 mėlyni švirkštai, 5 ml

2 mėlyni švirkštai, 10 ml

1 buteliuko adapteris

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

Paprašykite vaistininko arba gydytojo užpildyti šiuos duomenis:

Dozė: ………….ml

3 kartus per parą

Vaikams ir paaugliams, kurių svoris mažesnis kaip 50 kg

Ruošiant pakratykite ne trumpiau nei 60 sekundžių.

Kiekvieną kartą prieš vartojimą pakratykite ne trumpiau nei 10 sekundžių.



Paruošus vartoti tik per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE vietoje** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

EXP

Paruošta suspensija išlieka stabili 14 parų laikant kambario temperatūroje.

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Paruoštą suspensiją laikyti vertikalioje padėtyje.

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

Adempas 0,15 mg/ml

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**STIKLINIO BUTELIUKO ETIKETĖ (GRANULĖS)**

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Adempas 0,15 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)** |

Buteliuke yra 10,5 g granulių, kurias reikia ištirpinti 200 ml vandens. 1 ml paruoštos geriamosios suspensijos yra 0,15 mg riociguato.

|  |
| --- |
| **3. pagalbinių medZiagų sąraŠas** |

Sudėtyje yra natrio benzoato (E 211). Plačiau skaitykite pakuotės lapelyje.

|  |
| --- |
| **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE** |

Granulės geriamajai suspensijai

Buteliuke yra 10,5 g granulių arba 208 ml po paruošimo.

1 vandens švirkštas, 100 ml

2 mėlyni švirkštai, 5 ml

2 mėlyni švirkštai, 10 ml

1 buteliuko adapteris

|  |
| --- |
| **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)** |

Paruošus vartoti tik per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Ruošiant pakratykite ne trumpiau nei 60 sekundžių.

Kiekvieną kartą prieš vartojimą pakratykite ne trumpiau nei 10 sekundžių.



|  |
| --- |
| **6. SPECIALUS Įspėjimas, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI vaikams NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE vietoje** |

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

|  |
| --- |
| **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)** |

|  |
| --- |
| **8. TINKAMUMO LAIKAS** |

Tinkamumo laikas (paruošimo data + 14 parų):

EXP

|  |
| --- |
| **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS** |

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Paruoštą suspensiją laikyti vertikalioje padėtyje.

|  |
| --- |
| **10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (jei reikia)** |

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

|  |
| --- |
| **12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. SERIJOS NUMERIS** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA** |

|  |
| --- |
| **15. vartojimo instrukcijA** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU** |

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės

Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

riociguatas (*riociguatum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

1. Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
2. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
3. Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
4. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
5. Šis lapelis parašytas taip, tarsi jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu duodate šį vaistą savo vaikui, visame lapelyje vietoj „Jūs“ skaitykite „vaikas“.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Adempas ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Adempas

3. Kaip vartoti Adempas

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Adempas

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Adempas ir kam jis vartojamas**

Adempas sudėtyje yra veikliosios medžiagos riociguato – guanilatciklazės (tGC) stimuliatoriaus.

Jis vartojamas gydyti suaugusiesiems ir 6 metų bei vyresniems vaikams ir paaugliams esant tam tikriems plautinės hipertenzijos tipams:

* Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTEPH)

Adempas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems LTEPH, gydyti. Pacientams, sergantiems LTEPH, dėl kraujo krešulių užsikemša arba susiaurėja plaučių kraujagyslės. Vaistą galima vartoti LTEPH sergantiems pacientams, kurių negalima operuoti, arba pacientams po operacijos, kuriems išlieka plautinė hipertenzija arba ji atsinaujina.

* Plautinė arterinė hipertenzija (PAH)

Adempas skirtas suaugusiesiems ir 6 metų arba vyresniems vaikams ar paaugliams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, gydyti. Šiems pacientams sustorėja plaučių kraujagyslių sienelės ir susiaurėja kraujagyslės. PAH sergantiems pacientams Adempas vartojamas kartu su tam tikrais kitais vaistais (taip vadinamais endotelino receptorių antagonistais). Suaugusieji vaistą gali vartoti vieną (monoterapija).

Pacientams, sergantiems plautine hipertenzija, susiaurėja kraujagyslės, tiekiančios kraują iš širdies į plaučius; širdžiai tampa sunkiau tiekti kraują į plaučius, todėl kraujagyslėse padidėja kraujospūdis. Širdis turi dirbti sunkiau negu sveiko žmogaus, todėl plautine hipertenzija sergantys pacientai jaučia nuovargį, svaigulį ir dusulį. Adempas išplečia susiaurėjusias kraujagysles, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius, ir taip susilpnina ligos simptomus ir pagerina pacientų fizinį pajėgumą.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Adempas**

**Adempas vartoti draudžiama, jeigu**

1. vartojate FDE5 inhibitorių, tokių kaip sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio. Tai vaistai, skirti padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių arterijose arba erekcijos sutrikimui gydyti;
2. sunkiai susilpnėjusi kepenų funkcija;
3. yra alergija riociguatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
4. esate nėščia;
5. vartojate nitratų arba azoto oksido donorų, pvz., amilnitrito. Šie vaistai dažnai vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui, krūtinės skausmui ar širdies ligai gydyti. Jiems priskiriami ir narkotikai, vadinami „popersais“ (angl. *„poppers“*);
6. vartojate kitų vaistų, panašių į Adempas, vadinamų tirpių guanilatciklazių stimuliatorių, pvz., vericiguato. Kreipkitės į gydytoją, jei nesate tikri;
7. **Jūsų žemas kraujospūdis** prieš vartojant Adempas pirmą kartą. Norint pradėti vartoti
8. Adempas, sistolinis kraujospūdis turi būti:
* 90 mmHg arba aukštesnis, jei esate nuo 6 iki 12 metų amžiaus,
* 95 mmHg arba aukštesnis, jei esate vyresni kaip 12, bet jaunesni kaip 18 metų.
1. dėl nežinomos priežasties sukelto plaučių audinio surandėjimo, vadinamo idiopatiniu plaučių uždegimu, **kraujospūdis** Jūsų plaučiuose **padidėjęs**;

Jeigu Jums tinka bet kuri iš šių sąlygų, **pirma pasitarkite su gydytoju** ir Adempas nevartokite.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradedant vartoti Adempas, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

* sergate **plaučių venų okliuzine liga** – tai liga, pasireiškianti **dusuliu** dėl plaučiuose susikaupusio skysčio. Jis ar Ji gali Jums skirti alternatyvų vaistą;
* neseniai patyrėte sunkų **kraujavimą iš plaučių ir oro takų**;
* taikytas gydymas, siekiant sustabdyti **kosėjimą krauju** (bronchų arterijų embolizacija);
* vartojate kraujo krešėjimą stabdančių vaistų, nes tai gali sukelti kraujavimą iš plaučių. Gydytojas periodiškai atliks Jums kraujo tyrimus ir matuos kraujospūdį;
1. Gydytojas gali nuspręsti stebėti kraujospūdį, jeigu:
* pasireiškia **žemo kraujospūdžio simptomai**, pvz., svaigulys, liguistas galvos lengvumo pojūtis arba apalpimas, ar
* vartojami vaistai kraujospūdžiui mažinti arba šlapinimuisi padažninti, ar
* pasireiškia **širdies ar kraujotakos sutrikimų**;
* esate vyresni kaip 65 metų amžiaus, kadangi žemas kraujospūdis labiau būdingas šiai amžiaus grupei.

**Pasakykite gydytojui, jeigu**

* Jums atliekama **dializė** arba **inkstai neveikia tinkamai**, nes tokiais atvejais šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
1. Jūsų **kepenys neveikia tinkamai.**

**Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojant Adempas**

1. jaučiate **dusulį** gydymo šiuo vaistu metu. Tai gali sukelti skysčių kaupimasis plaučiuose. Jeigu tai sukėlė plaučių venų okliuzinė liga, gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Adempas;
* vartodami šį vaistą pradėjote arba metėte **rūkyti**, nes tai gali turėti įtakos riociguato koncentracijai kraujyje.

**Vaikams ir paaugliams**

* **Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTEPH)**
* Adempas nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų LTEPH sergantiems pacientams.
* **Plautinė arterinė hipertenzija (PAH)**
* Jums buvo išrašyta Adempas tabletės. Vyresniems kaip 6 metų vaikams ir paaugliams, PAH pacientams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg, Adempa taip pat yra tiekiamas granulėmis geriamajai suspensija. Dėl kūno svorio pokyčių gydymo metu pacientai gali keisti tabletes ir granules geriamajai suspensijai.

Veiksmingumas ir saugumas neįrodyti šioms vaikų grupėms:

* jaunesniems kaip 6 metų vaikams dėl susirūpinimo saugumu.

**Kiti vaistai ir Adempas**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, ypač vaistų toliau išvardytoms būklėms gydyti, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

1. **Nevartokite vaistų nuo**
2. padidėjusio kraujospūdžio arba širdies ligos, pvz., **nitratų ir amilnitrito** arba kitų **tirpių guanilatciklazių stimuliatorių**, pvz., **vericiguato**. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Adempas;
3. padidėjusio kraujospūdžio plaučių arterijose, nes tam tikrų vaistų, pvz., **sildenafilio** ir **tadalafilio**, negalima vartoti kartu su Adempas. Kitų vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio plaučių arterijose, pvz., **bozentano** ir **iloprosto**, galima vartoti, bet Jūs turite pasakyti apie tai gydytojui;
* erekcijos sutrikimo, pvz., **sildenafilio**, **tadalafilio**, **vardenafilio**. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Adempas.
* **Toliau išvardinti vaistai gali padidinti Adempas koncentraciją kraujyje, taip padidindami šalutinio poveikio riziką. Vaistai, skirti gydyti:**
* grybelinėms infekcijoms, pvz., **ketokonazolas**, **pozakonazolas**, **itrakonazolas**;
* ŽIV infekcijai, pvz., **abakaviras**, **atazanaviras**, **kobicistatas**, **darunaviras**, **dolutegraviras**, **efavirenzas**, **elvitegraviras**, **emtricitabinas**, **rilpivirinas** arba **ritonaviras**;
* epilepsijai, pvz., **fenitoinas**, **karbamazepinas**, **fenobarbitonas**;
* depresijai (pvz., **jonažolės preparatai**);
* persodintų organų atmetimo prevencijai, pvz., **ciklosporinas**;
* sąnarių ir raumenų skausmui, pvz., **niflumo rūgštis**;
* vėžiui, pvz., **erlotinibas**, **gefitinibas**;
* pykinimui, vėmimui, pvz., **granisetronas**;
* skrandžio ligai ar rėmeniui, vadinamieji **antacidiniai vaistai**, pvz., **aliuminio hidroksidas / magnio hidroksidas**. Vartokite antacidinių vaistų bent 2 valandas prieš vartodami Adempas arba 1 valandą po jo pavartojimo.

**Adempas vartojimas su maistu**

Adempas paprastai galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Tačiau jei jūsų kraujospūdis linkęs būti žemas, vartokite Adempas arba visada su maistu, arba visada nevalgius.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

* **Kontracepcija**. Vaisingos moterys ir paauglės gydymo Adempas metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju apie tinkamus kontracepcijos metodus, kuriuos galėtumėte taikyti nėštumui išvengti. Be to, turite kas mėnesį atlikti nėštumo testus.
* **Nėštumas**.Nevartokite Adempas nėštumo metu.
* Žindymo laikotarpis. Vartojant šį vaistą žindyti nerekomenduojama, nes vaistas gali pakenkti kūdikiui. Pasakykite gydytojui, jeigu šiuo metu žindote arba planuojate žindyti prieš pradėdama vartoti šį vaistą. Gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar reikia nutraukti žindymą, ar Adempas vartojimą.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Adempas gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Vaistas gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., svaigulį. Prieš važiuodami dviračiu, vairuodami ar valdydami mechanizmus, turite žinoti apie šio vaisto šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių).

**Adempas sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

**Adempas sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti Adempas**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Adempas tiekiamas tablėmis arba granulėmis geriamajai suspensijai.

Tabletes gali vartoti suaugusieji ir vaikai bei paaugliai, sveriantys bent 50 kg. Geriamosios suspensijos granulės yra skirtos vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg.

Gydymą pradėti gali tik gydytojas, turintis padidėjusio kraujospūdžio plautinėse arterijose gydymo patirties; jis stebės pacientą gydymo metu. Pirmąsias gydymo savaites gydytojas turės periodiškai matuoti Jūsų kraujospūdį. Adempas tiekiamas įvairiomis dozėmis, todėl periodiškai matuodamas Jūsų kraujospūdį gydymo pradžioje, gydytojas užtikrins, kad vartotumėte tinkamą dozę.

**Kaip pradėti gydymą**

Gydytojas pasakys, kokią Adempas dozę turite vartoti.

* Paprastai gydymas pradedamas maža doze.
* Gydytojas lėtai didins dozę, atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą.
* Pirmosiomis gydymo savaitėmis gydytojas turės matuoti Jūsų kraujospūdį bent kas dvi savaites. To reikia norint nustatyti tinkamą vaisto dozę.

**Kaip vartoti vaistą**

Adempas skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia vartoti 3 kartus per parą, kas 6–8 valandas.

*Sutraiškytos tabletės*

Jeigu Jums sunku praryti visą tabletę, pasikalbėkite su gydytoju apie kitus Adempas vartojimo būdus. Prieš pat vartojant tabletę galima sutraiškyti ir sumaišyti su vandeniu arba minkštu maistu.

**Kiek vaisto vartoti**

Rekomenduojama pradinė dozė yra po vieną 1 mg tabletę 3 kartus per parą 2 savaites.

Gydytojas kas 2 savaites didins dozę iki didžiausios – po 2,5 mg 3 kartus per parą (didžiausios 7,5 mg paros dozės), nebent Jums labai sumažės kraujospūdis. Tokiu atveju gydytojas paskirs Jums didžiausią Adempas dozę, kurią vartodami jausitės gerai. Geriausią dozę parinks gydytojas. Kai kuriems pacientams gali užtekti vartoti mažesnes dozes 3 kartus per parą.

**Jeigu Jums 65 metai arba daugiau**

Jums gali būti didesnė kraujospūdžio sumažėjimo rizika. Gydytojas gali koreguoti dozę.

**Jeigu rūkote**

**Jeigu rūkote, rekomenduojama mesti rūkyti prieš pradedant gydymą**, nes rūkymas gali mažinti šių tablečių veiksmingumą. Jeigu rūkote arba metėte rūkyti gydymo metu, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų dozę.

**Ką daryti pavartojus per didelę Adempas dozę?**

Jeigu pavartojote per didelę Adempas dozę ir pastebėjote šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių), kreipkitės į gydytoją. Jeigu Jūsų kraujospūdis sumažėjo (ir dėl to Jums svaigsta galva), Jums gali būti reikalinga neatidėliotina medicininė pagalba.

**Pamiršus pavartoti Adempas**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu praleidote dozę, kitą dozę vartokite numatytu laiku.

**Nustojus vartoti Adempas**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo nepasitarę su gydytoju. Jeigu nutrauksite šio vaisto vartojimą, Jūsų ligos eiga gali pablogėti. Jeigu nevartojote šio vaisto 3 paras ar ilgiau, pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vėl jį vartoti.

**Keičiant Adempas sildenafiliu arba tadalafiliu ir atvirkščiai**

Siekiant išvengti sąveikos, Adempas ir FDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadalafilio) negalima vartoti tuo pačiu metu.

* Jeigu keičiate kitą vaistą į Adempas
* nepradėkite vartoti Adempas, kol po paskutinės sildenafilio dozės pavartojimo nepraėjo bent 24 valandos ir bent 48 valandos po paskutinės tadalafilio dozės pavartojimo.
* Jeigu keičiate Adempas kitu vaistu
* nustokite vartoti Adempas bent 24 valandas prieš pradedant vartoti sildenafilio arba tadalafilio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis suaugusiesiems:

* kosėjimas krauju (hemoptozė) (dažnas, gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių);
* ūminis kraujavimas iš plaučių (plaučių hemoragija), kuris gali sukelti kosėjimą krauju ir gali būti mirtinas (nedažnas, gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, nedelsiant kreipkitės į gydytoją, nes Jums gali skubiai prireikti gydymo.

**Bendras galimų šalutinių poveikių sąrašas (suaugusiems pacientams)**

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

* svaigulys;
* galvos skausmas;
* nevirškinimas (dispepsija);
* viduriavimas;
* pykinimas;
* vėmimas;
* galūnių tinimas (periferinė edema).

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

* virškinimo trakto uždegimas (gastroenteritas);
* raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė). Jos simptomai – odos blyškumas, silpnumas ar dusulys;
* nereguliarus, sunkus ar greitas širdies plakimas (palpitacija);
* sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
* kraujavimas iš nosies (epistaksė);
* pasunkėjęs kvėpavimas per nosį (nosies užgulimas);
* skrandžio uždegimas (gastritas);
* rėmuo (gastroezofaginio refliukso liga);
* pasunkėjęs rijimas (disfagija);
* skrandžio, žarnų ar pilvo skausmas (virškinimo trakto ir pilvo skausmas);
* vidurių užkietėjimas;
* pilvo pūtimas.

**Šalutinis poveikis vaikams**

Iš esmės, **nuo 6 metų iki jaunesnių kaip 18 metų vaikams ir paaugliams**, gydomiems Adempas, nustatyti šalutiniai poveikiai buvo panašūs į stebėtus suaugusiesiems. **Dažniausi** šalutiniai poveikiai **vaikams** buvo:

* **sumažėjęs kraujospūdis** (hipotenzija) (**labai dažnas**: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1iš 10 asmenų),
* **galvos skausmas** (**dažnas**: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Adempas**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Adempas sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra riociguatas.

*Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,5 mg riociguato.

*Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg riociguato.

*Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,5 mg riociguato.

*Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg riociguato.

*Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės*

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg riociguato.

- Pagalbinės medžiagos yra

Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas (B tipo), hipromeliozė 5 cP, laktozė monohidratas, magnio stearatas ir natrio laurilsulfatas (daugiau informacijos apie laktozę ir natrį pateikiama 2 skyriaus pabaigoje).

Tabletės danga: hidroksipropilceliuliozė, hipromeliozė 3 cP, propilenglikolis (E 1520) ir titano dioksidas (E 171).

Adempas 1 mg, 1,5 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E 172).

Adempas 2 mg ir 2,5 mg tablečių sudėtyje taip pat yra geltonojo geležies oksido (E 172) ir raudonojo geležies oksido (E 172).

**Adempas išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Adempas yra plėvele dengtos tabletės (tabletė):

*Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės*

* Baltos, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „0.5“ bei „R“.

*Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės*

* Gelsvos, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „1“ bei „R“.

*Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės*

* Geltonai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „1.5“ bei „R“.

*Adempas 2 mg plėvele dengtos tabletės*

* Šviesiai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „2“ bei „R“.

*Adempas 2,5 mg plėvele dengtos tabletės*

* Raudonai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „2.5“ bei „R“.

Tiekiamos dėžutės, kuriose yra

* 42 tabletės: 2 skaidrios kalendorinės lizdinės plokštelės po 21 tabletę;
* 84 tabletės: 4 skaidrios kalendorinės lizdinės plokštelės po 21 tabletę;
* 90 tablečių: 5 skaidrios lizdinės plokštelės po 18 tablečių.
* 294 tabletės: 14 skaidrių kalendorinių lizdinių plokštelių po 21 tabletę;

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

**Gamintojas**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: + 45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V.Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp.z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél: + 33 (0) 01 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus\_info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

Adempas 0,15 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

riociguatas (*riociguatum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

1. Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
2. Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
3. Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
4. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
5. Šis lapelis parašytas taip, tarsi jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu duodate šį vaistą savo vaikui, visame lapelyje vietoj „Jūs“ skaitykite „vaikas“.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Adempas ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Adempas

3. Kaip vartoti Adempas

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Adempas

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1. Kas yra Adempas ir kam jis vartojamas**

Adempas sudėtyje yra veikliosios medžiagos riociguato – guanilatciklazės (tGC) stimuliatoriaus.

Plautinė arterinė hipertenzija (PAH)

Adempas skirtas 6 metų arba vyresniems vaikams ir paaugliams, sergantiems plautine arterine hipertenzija, gydyti. Šiems pacientams sustorėja plaučių kraujagyslių sienelės ir todėl susiaurėja kraujagyslės. Adempas vartojamas kartu su tam tikrais kitais vaistais (taip vadinamais endotelino receptorių antagonistais).

Pacientams, sergantiems plautine hipertenzija, susiaurėja kraujagyslės, tiekiančios kraują iš širdies į plaučius; širdžiai tampa sunkiau tiekti kraują į plaučius, todėl kraujagyslėse padidėja kraujospūdis. Širdis turi dirbti sunkiau negu sveiko žmogaus, todėl plautine hipertenzija sergantys pacientai jaučia nuovargį, svaigulį ir dusulį. Adempas išplečia susiaurėjusias kraujagysles, kuriomis kraujas tekaiš širdies į plaučius, ir taip susilpnina ligos simptomus ir pagerina pacientų fizinį pajėgumą.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Adempas**

**Adempas vartoti draudžiama, jeigu**

1. vartojate FDE5 inhibitorių, tokių kaip sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio. Tai vaistai, skirti padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių arterijose arba erekcijos sutrikimui gydyti;
2. sunkiai susilpnėjusi kepenų funkcija;
3. yra alergija riociguatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
4. esate nėščia;
5. vartojate nitratų arba azoto oksido donorų, pvz., amilnitrito. Šie vaistai dažnai vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui, krūtinės skausmui ar širdies ligai gydyti. Jiems priskiriami ir narkotikai, vadinami „popersais“ (angl. *„poppers“*);
6. vartojate kitų vaistų, panašių į Adempas, vadinamų tirpių guanilatciklazių stimuliatorių, pvz., vericiguato. Kreipkitės į gydytoją, jei nesate tikri;
7. **Jūsų žemas kraujospūdis** prieš vartojant Adempas pirmą kartą. Norint pradėti vartoti Adempas, sistolinis kraujospūdis turi būti
8. 90 mmHg arba aukštesnis, jei esate nuo 6 iki 12 metų amžiaus,
9. 95 mmHg arba aukštesnis, jei esate vyresni kaip 12, bet jaunesni kaip 18 metų.
10. dėl nežinomos priežasties sukelto plaučių audinio surandėjimo, vadinamo idiopatiniu plaučių uždegimu, **kraujospūdis** Jūsų plaučiuose **padidėjęs**;

Jeigu Jums tinka bet kuri iš šių sąlygų, **pirma pasitarkite su gydytoju** ir Adempas nevartokite.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš pradedant vartoti Adempas,pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

* sergate **plaučių venų okliuzine liga** – tai liga, pasireiškianti **dusuliu** dėl plaučiuose susikaupusio skysčio. Jis ar Ji gali Jums skirti alternatyvų vaistą;
* neseniai patyrėte sunkų **kraujavimą iš plaučių ir oro takų**;
* taikytas gydymas, siekiant sustabdyti **kosėjimą krauju** (bronchų arterijų embolizacija);
* vartojate kraujo krešėjimą stabdančių vaistų, nes tai gali sukelti kraujavimą iš plaučių. Gydytojas periodiškai atliks Jums kraujo tyrimus ir matuos kraujospūdį;
1. Gydytojas gali nuspręsti stebėti kraujospūdį, jeigu:
* pasireiškia **žemo kraujospūdžio simptomai**, pvz., svaigulys, liguistas galvos lengvumo pojūtis arba apalpimas, ar
* vartojami vaistai kraujospūdžiui mažinti arba šlapinimuisi padažninti, ar
* pasireiškia **širdies ar kraujotakos sutrikimų**;
* esate vyresni kaip 65 metų amžiaus, kadangi žemas kraujospūdis labiau būdingas šiai amžiaus grupei.

**Pasakykite gydytojui, jeigu**

* Jums atliekama **dializė** arba **inkstai neveikia tinkamai**, nes tokiais atvejais šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
* Jūsų **kepenys neveikia tinkamai.**

**Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojant Adempas**

* jaučiate **dusulį** gydymo šiuo vaistu metu. Tai gali sukelti skysčių kaupimasis plaučiuose. Jeigu tai sukėlė plaučių venų okliuzinė liga, gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Adempas;
* vartodami šį vaistą pradėjote arba metėte **rūkyti**, nes tai gali turėti įtakos riociguato koncentracijai kraujyje.

**Vaikams ir paaugliams**

Jums buvo išrašyta Adempas granulės geriamajai suspensijai. Vyresniems kaip 6 metų vaikams ir paaugliams, PAH pacientams, sveriantiems 50 kg ir daugiau, Adempas taip pat yra tiekiamas tabletėmis. Dėl kūno svorio pokyčių gydymo metu pacientai gali keisti granules geriamajai suspensijai ir tabletes. Veiksmingumas ir saugumas neįrodyti šioms vaikų grupėms:

* jaunesniems kaip 6 metų vaikams dėl susirūpinimo saugumu.

**Kiti vaistai ir Adempas**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, ypač vaistų toliau išvardytoms būklėms gydyti, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

1. **Nevartokite vaistų nuo**
2. padidėjusio kraujospūdžio arba širdies ligos, pvz., **nitratų ir amilnitrito** arba kitų **tirpių guanilatciklazių stimuliatorių**, pvz., **vericiguato**. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Adempas;
3. padidėjusio kraujospūdžio plaučių arterijose, nes tam tikrų vaistų, pvz., **sildenafilio** ir **tadalafilio**, negalima vartoti kartu su Adempas. Kitų vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio plaučių arterijose, pvz., **bozentano** ir **iloprosto**, galima vartoti, bet Jūs turite pasakyti apie tai gydytojui;
* erekcijos sutrikimo, pvz., **sildenafilio**, **tadalafilio**, **vardenafilio**. Šių vaistų negalima vartoti kartu su Adempas.
* **Toliau išvardinti vaistai gali padidinti Adempas koncentraciją kraujyje, taip padidindami šalutinio poveikio riziką. Vaistai, skirti gydyti:**
* grybelinėms infekcijoms, pvz., **ketokonazolas**, **pozakonazolas**, **itrakonazolas**;
* ŽIV infekcijai, pvz., **abakaviras**, **atazanaviras**, **kobicistatas**, **darunaviras**, **dolutegraviras**, **efavirenzas**, **elvitegraviras**, **emtricitabinas**, **rilpivirinas** arba **ritonaviras**;
* epilepsijai, pvz., **fenitoinas**, **karbamazepinas**, **fenobarbitonas**;
* depresijai (pvz., **jonažolės preparatai**);
* persodintų organų atmetimo prevencijai, pvz., **ciklosporinas**;
* sąnarių ir raumenų skausmui, pvz., **niflumo rūgštis**;
* vėžiui, pvz., **erlotinibas**, **gefitinibas**;
* pykinimui, vėmimui, pvz., **granisetronas**;
* skrandžio ligai ar rėmeniui, vadinamieji **antacidiniai vaistai**, pvz., **aliuminio hidroksidas / magnio hidroksidas**. Vartokite antacidinių vaistų bent 2 valandas prieš vartodami Adempas arba 1 valandą po jo pavartojimo.

**Adempas vartojimas su maistu**

Adempas paprastai galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Tačiau jei jūsų kraujospūdis linkęs būti žemas, vartokite Adempas arba visada su maistu, arba visada nevalgius.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

* **Kontracepcija**. Vaisingos moterys ir paauglės gydymo Adempas metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju apie tinkamus kontracepcijos metodus, kuriuos galėtumėte taikyti nėštumui išvengti. Be to, turite kas mėnesį atlikti nėštumo testus.
* **Nėštumas**.Nevartokite Adempas nėštumo metu.
* Žindymo laikotarpis. Vartojant šį vaistą žindyti nerekomenduojama, nes vaistas gali pakenkti kūdikiui. Pasakykite gydytojui, jeigu šiuo metu žindote arba planuojate žindyti prieš pradedama vartoti šį vaistą. Gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar reikia nutraukti žindymą, ar Adempas vartojimą.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Adempas gebėjimą važiuoti dviračiu, vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Vaistas gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., svaigulį. Prieš važiuodami dviračiu, vairuodami ar valdydami bet kokius įrenginius ar mechanizmus, turite žinoti apie šio vaisto šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių).

**Adempas sudėtyje yra natrio benzoato**

Kiekviename šio vaisto geriamosios suspensijos mililitre yra 1,8 mg natrio benzoato (E 211).

**Adempas sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto geriamosios suspensijos mililitre yra 0,5 mg natrio. Šio vaisto geriamosios suspensijos mililitre yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti Adempas**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Adempas tiekiamas tablėmis arba granulėmis geriamajai suspensijai.

Tabletes gali vartoti suaugusieji ir vaikai bei paaugliai, sveriantys bent 50 kg. Geriamosios suspensijos granulės yra skirtos vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau nei 50 kg.

**Kaip pradėti gydymą**

Gydytojas pasakys, kokią Adempas dozę turite vartoti.

* Paprastai gydymas pradedamas maža doze.
* Gydytojas lėtai didins dozę, atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą.
* Pirmosiomis gydymo savaitėmis gydytojas turės matuoti Jūsų kraujospūdį bent kas dvi savaites. To reikia norint nustatyti tinkamą vaisto dozę.

Gydytojas apskaičiuos ir Jums nurodys, kiek geriamosios suspensijos mililitrų (ml) Jums reikia vartoti. **Nekoreguokite dozės patys.** Tūrį mililitrais reikia matuoti vienu iš mėlynų dozavimų švirkštų, tiekiamų Adempas dėžutėje. Gydytojas arba vaistininkas pasakys, kokį mėlyną švirkštą naudoti (5 ml ar 10 ml).

**Prieš vartojimą**

* Įsitikinkite, kad ant dėžutės užrašyta teisinga dozė. Jeigu ne, paprašykite, kad gydytojas arba vaistininkas nurodytų. Neišmeskite šios dėžutės, kol bus suvartotos granulės geriamajai suspensijai.
* Ruošdami ir vartodami Adempas geriamąją suspensiją, atidžiai vadovaukitės vartojimo instrukcija,pateikta dėžutėje, kad išvengtumėte bet kokių ruošimo netikslumų, pvz., gumulėlių ar nuosėdų suspensijoje.
* Pateikiamos visos medžiagos geriamajai suspensijai ruošti ir vartoti. Naudokite tik negazuotą vandenį, kad nebūtų burbuliukų.

Adempas leisti **naudokite tik pateiktus švirkštus**, kad užtikrintumėte tinkamą dozavimą. Nenaudokite kito metodo suspensijai vartoti, pvz., kito švirkšto, šaukšto ir kt.

**Kaip vartoti vaistą**

Adempas skirtas vartoti per burną. Kiekvieną Adempas dozę reikia nuryti. Pacientas privalo nuryti pilną vaisto dozę. Vartokite Adempas 3 kartus per parą, maždaug kas 6‑8 valandas.

**Kiek vaisto vartoti**

Pradinės fazės metu gydytojas nustatys geriamosios suspensijos dozę kas 2 savaites. Gydytojas koreguos dozę pagal kūno svorį ir kraujospūdį. Didžiausia dozė priklauso nuo kūno svorio. Gydymo metu pakitus kūno svoriui, gydytojas nuspręs, ar reikia ir kada reikia keisti gydymą tabletėmis į geriamąją suspensiją arba atvirkščiai.

**Jeigu rūkote**

**Jeigu rūkote, rekomenduojama mesti rūkyti prieš pradedant gydymą**, nes rūkymas gali mažinti šio vaisto veiksmingumą. Jeigu rūkote arba metėte rūkyti gydymo metu, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojui gali prireikti koreguoti Jūsų dozę.

**Ką daryti pavartojus per didelę Adempas dozę?**

Jeigu pavartojote per didelę Adempas dozę ir pastebėjote šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių), kreipkitės į gydytoją. Jeigu kraujospūdis sumažėjo (ir dėl to svaigsta galva), gali būti reikalinga neatidėliotina medicininė pagalba.

**Pamiršus pavartoti Adempas**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu praleidote dozę, kitą dozę vartokite numatytu laiku.

**Nustojus vartoti Adempas**

Nenutraukite šio vaisto vartojimo nepasitarę su gydytoju. Jeigu nutrauksite šio vaisto vartojimą, Jūsų ligos eiga gali pablogėti. Jeigu nevartojote šio vaisto 3 paras ar ilgiau, pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vėl jį vartoti.

**Keičiant Adempas sildenafiliu arba tadalafiliu ir atvirkščiai**

Siekiant išvengti sąveikos, Adempas ir FDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadalafilio) negalima vartoti tuo pačiu metu.

* Jeigu keičiate kitą vaistą į Adempas
* nepradėkite vartoti Adempas, kol po paskutinės sildenafilio dozės pavartojimo nepraėjo bent 24 valandos ir bent 48 valandos po paskutinės tadalafilio dozės pavartojimo.
* Jeigu keičiate Adempas kitu vaistu
* nustokite vartoti Adempas bent 24 valandas prieš pradedant vartoti sildenafilio arba tadalafilio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kartais jis gali būti sunkus. Jeigu pasireiškė toks šalutinis poveikis, **nedelsiant kreipkitės į gydytoją**, nes Jums gali skubiai prireikti gydymo.

**Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams**

Iš esmės, **jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams**, gydomiems Adempas, nustatyti šalutiniai poveikiai buvo panašūs į stebėtus suaugusiesiems. **Dažniausias** šalutinis poveikis **vaikams ir paaugliams** buvo:

* **sumažėjęs kraujospūdis** (hipotenzija) (**labai dažnas**: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų),
* **galvos skausmas** (**dažnas**: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

**Bendras galimų šalutinių poveikių sąrašas (suaugusiems pacientams)**

**Labai dažni** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

* svaigulys;
* galvos skausmas;
* nevirškinimas (dispepsija);
* viduriavimas;
* pykinimas;
* vėmimas;
* galūnių tinimas (periferinė edema).

**Dažni** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

* virškinimo trakto uždegimas (gastroenteritas);
* raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė). Jos simptomai – odos blyškumas, silpnumas ar dusulys;
* nereguliarus, sunkus ar greitas širdies plakimas (palpitacija);
* sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
* kraujavimas iš nosies (epistaksė);
* pasunkėjęs kvėpavimas per nosį (nosies užgulimas);
* skrandžio uždegimas (gastritas);
* rėmuo (gastroezofaginio refliukso liga);
* pasunkėjęs rijimas (disfagija);
* skrandžio, žarnų ar pilvo skausmas (virškinimo trakto ir pilvo skausmas);
* vidurių užkietėjimas;
* pilvo pūtimas.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Adempas**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra 14 parų laikant kambario temperatūroje.

Paruoštą suspensiją laikyti vertikalioje padėtyje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Adempas sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra riociguatas.

Paruoštoje geriamojoje suspensijoje yra 10,5 g granulių ir 200 ml vandens, kuriuos sumaišius gaunama 208 ml suspensijos, kurios viename mililitre (ml) yra 0,15 mg riociguato.

- Pagalbinės medžiagos yra bevandenė citrinų rūgštis (E 330); braškių skonio aromatinė medžiaga; hipromeliozė; manitolis (E 421); mikrokristalinė celiuliozė ir kroskarmeliozės natrio druska; natrio benzoatas (E 211) (daugiau informacijos apie natrio benzoatą ir natrį žr. 2 skyriaus pabaigoje); sukralozė (E 955); ksantano lipai (E 415).

**Adempas išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Adempas yra baltos arba balkšvos granulės.

Pakuotės turinys:

* + 1 buteliukas (rudo stiklo), kuriame yra 10,5 g Adempas granulių, uždarytas vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.
	+ 1 vandens švirkštas, 100 ml (tik vienkartiniam naudojimui), naudojamas 200 ml vandens atmatuoti ir į buteliuką suleisti.
	+ 1 adapteris buteliukui ir mėlyni švirkštai.
	+ 2 mėlyni švirkštai: 5 ml su mėlynu stūmokliu, skirti Adempas ištraukti ir vartoti per burną (1 švirkštas atsarginis). 5 ml tūrio mėlyno švirkšto skalė prasideda 1 ml. Skalė sugraduota 0,2 ml padalomis.
	+ 2 mėlyni švirkštai: 10 ml su mėlynu stūmokliu, skirti Adempas ištraukti ir vartoti per burną (1 švirkštas atsarginis). 10 ml tūrio mėlyno švirkšto skalė prasideda 2 ml. Skalė sugraduota 0,5 ml padalomis.

**Registruotojas**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vokietija

**Gamintojas**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTél/Tel: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: + 45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V.Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp.z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél: + 33 (0) 01 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus\_info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

**Vartojimo instrukcija**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250 ml buteliukas, kuriame yra 10,5 g Adempas granulių geriamajai suspensijai ruošti****Veiklioji medžiaga: riociguatas****Geriamosios suspensijos (granulių ir vandens mišinio) paruošimas ir vartojimas** |
|  | Prieš pradedant | * Adempas suspensija skirta tik vartoti per burną.
	+ - Vaiko gydytojas nurodys tinkamą dozės tūrį ir vartojimo dažnį.
		- **Visada** duokite vaikui gydytojo skirtą vaisto tūrį ir pasirūpinkite, kad tam skirtame laukelyje dėžutės išorinėje dalyje būtų užrašyta teisinga dozė ir vartojimo dažnis. Išlaikykite dėžutę visą vartojimo laiką.

Jeigu tai nėra užrašyta tam skirtame laukelyje, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką, kad pateiktų reikiamą informaciją.* **Negalima patiems keisti dozės.**
* Atidžiai perskaitykite visas vartojimo instrukcijos dalis, prieš vartodami Adempas pirmą kartą ir prieš kiekvienos dozės vartojimą.
* Prieš pradėdami įsitikinkite, kad supratote instrukciją. Jeigu nesupratote, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
* Neišmeskite vartojimo instrukcijos, kad vartojant Adempas prireikus vėl galėtumėte ją perskaityti.
* Daugiau informacijos apie Adempas pateikta pakuotės lapelyje.
 |
|  | Įspėjamoji informacija | **Negalima išpakuoti** atskirų komponentų, kol to nenurodyta instrukcijoje.Jeigu kuri nors dalis buvo atidaryta arba yra pažeista, Adempas **vartoti negalima**.Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Adempas **vartoti negalima**.Dėžutėje yra smulkių dalių. Jos gali blokuoti kvėpavimo takus ir kelti uždusimo riziką. **Laikyti kūdikiams ir mažiems vaikams nepasiekiamoje vietoje.****Negalima naudoti** mėlynų švirkštų keliems pacientams, nes taip galima sukelti infekciją.Vadovaukitės šiomis „Vartojimo instrukcijomis“ ruošdami ir vartodami Adempas geriamąją suspensiją; jeigu kyla **bet kokių klausimų**, kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba vietinį registruotojo atstovą, nurodytą pakuotės lapelio pabaigoje. |
|  | **Pakuotės turinys** | Kiekvienoje Adempas dėžutėje yra šie komponentai: |
|  |  | **1 buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu užsukamu dangteliu**; buteliuke yra Adempas granulės |
|  |  | **1 supakuotas 100 ml vandens švirkštas** (tik vienkartiniam naudojimui) |
|  |  | **1 supakuotas buteliuko adapteris** |
|  |  | **2 supakuoti 5 ml mėlyni švirkštai** (1 švirkštas atsarginis) |
|  |  | **2 supakuoti 10 ml mėlyni švirkštai** (1 švirkštas atsarginis) |
|  | **Adempas vartojimas** | * Adempas suspensija skirta tik vartoti per burną.
* Vaiko gydytojas nurodys tinkamą dozės tūrį ir vartojimo dažnį.
* **Visada** duokite vaikui gydytojo skirtą vaisto tūrį ir pasirūpinkite, kad tam skirtame laukelyje dėžutės išorinėje dalyje būtų užrašyta teisinga dozė ir vartojimo dažnis. Išlaikykite dėžutę visą vartojimo laiką.

Jeigu tai nėra užrašyta tam skirtame laukelyje, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką, kad pateiktų reikiamą informaciją.* **Negalima patiems keisti dozės.**
* Laikykitės išsamios vartojimo instrukcijos, pateiktos skyriuose toliau.
* Neišmeskite instrukcijų, kad, vartojant Adempas, prireikus vėl galėtumėte ją perskaityti.
* Įsitikinkite, kad laikotės vartojimo instrukcijų.
 |
|  | **Geriamosios suspensijos paruošimas** |
|  | Paruošimas – pasirenkite | Su kiekviena nauja dėžute reikia paruošti suspensiją vieną kartą.Prieš ruošiant geriamąją suspensiją: |
|  |  | 1. Prieš pradedant Jums reikės šių priemonių:
* Pasiruoškite dvi talpykles (pvz., puodelius arba dubenis)
* Į vieną talpyklę pripilkite geriamojo vandens,
* Kitą talpyklę palikite tuščią.
1. Pasiruoškite šias papildomas priemones:
* Talpyklę, kurioje yra bent 300 ml kambario temperatūros negazuoto vandens;
* Servetėlę sugerti vandens pertekliui.
 |
|  |  | 1. Kruopščiai nusiplaukite rankas su muilu ir paskui nusausinkite.
 |
|  |  | 1. Patikrinkite ant dėžutės nurodytą tinkamumo laiką.

Tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto **vartoti negalima**. |
|  | **200** **ml vandens supylimas į 250 ml buteliuką su granulėmis** |
|  | **A black and white illustration of a hand  AI-generated content may be incorrect.** | Kiekvieną kartą pradėdami naują dėžutę, naudokite tik joje esančias priemones.* Atsargiai patapšnokite buteliuką į ranką, kol granulės pradės laisvai byrėti.
* **Būkite atsargūs**, nes buteliukas yra stiklinis.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Atsukite vaikų sunkiai atidaromą dangtelį nuo buteliuko (paspauskite ir sukite prieš laikrodžio rodyklę).
 |
|  |  | 1. Išpakuokite vandens švirkštą
2. Įmerkite vandens švirkšto angą į talpyklę su vandeniu.
3. Ištraukite daugiau nei 100 ml tūrį.
4. Tam reikia traukti stūmoklio kotelį link savęs stebint, kad vandens švirkšto anga visada būtų įmerkta į vandenį. Taip į švirkštą nepateks oro burbuliukų.
5. Ištraukite švirkštą iš vandens.
 |
|  |  | 1. Pasukite vandens švirkštą taip, kad anga būtų nukreipta aukštyn.

🡪 Jeigu bus oro burbuliukų, laikant švirkštą nukreiptą aukštyn, jie pakils į viršų.Patapšnokite jį pirštais, kad visi užsilikę oro burbuliukai pakiltų aukštyn. |
|  |  | 1. Stumkite stūmoklio kotelį, kol viršutinis stūmoklio žiedas pasieks 100 ml žymą.

🡪 Spaudžiant stūmoklį, iš vandens švirkšto antgalio gali ištekėti vandens. Šį vandens perteklių galima sugerti servetėle.

|  |
| --- |
| **Įspėjamoji****informacija:** |
| Viršutinis juodojo stūmoklio žiedas **turi tiksliai lygiuoti su 100** **ml žyma**, kad būtų galima gauti tinkamą suspensijos koncentraciją. |

 |
|  |  | 1. Toliau laikydami vandens švirkštą taip, kad jo anga būtų nukreipta aukštyn, atidžiai patikrinkite vandenį švirkšte:
* ar tinkamas jo tūris,
* ar nėra oro burbuliukų.

Maži oro burbuliukai nekenkia, bet didelius reikia pašalinti. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Jeigu vandens švirkštas netinkamai užpildytas arba jame pernelyg daug oro:
	1. Ištuštinkite švirkštą,
	2. Pakartokite veiksmus nuo c iki i.
 |
|  |  | 1. Uždėkite užpildytą vandens švirkštą ant buteliuko angos viršutinio krašto.
 |
|  |  | 1. Tvirtai suimkite buteliuką.

Lėtai stumkite stūmoklio kotelį žemyn.**Į buteliuką reikia suleisti visą vandens tūrį.** |
|  |  | 1. **Pakartokite ruošimo žingsnius (nuo c iki l) dar kartą.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Įspėjamoji****informacija:****Į buteliuką su granulėmis reikia suleisti iš viso 200** **ml vandens (2 × 100** **ml).** |
|  | **Adapterio pritvirtinimas ir geriamosios suspensijos sumaišymas** |
|  |  | 1. Išpakuokite buteliuko adapterį.
 |
|  |  | 1. **Iki galo** įstumkite adapterį į buteliuko kaklelį.
 |
|  |  | 1. Sandariai užsukite buteliuką dangteliu.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. **Atsargiai** purtykite buteliuką **ne trumpiau nei 60 sekundžių**.

🡪 Taip gaunama gerai sumaišyta suspensija. |
|  |  | 1. Patikrinkite, ar suspensija gerai susimaišė:
* nėra gumuliukų,
* nėra nuosėdų.
 |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | Norint gauti tinkamą dozę: suspensijoje **neturi** būti **jokių** gumuliukų ar nuosėdų. Nevartokite vaisto, jei suspensijoje yra gumuliukų ar nuosėdų. |
|  | A hand holding a bottle  AI-generated content may be incorrect. | 1. Jeigu yra **gumuliukų arba nuosėdų** 🡪 apverskite buteliuką dugnu į viršų

🡪 kratykite skirtingomis kryptimis🡪 esant poreikiui, palaukite šiek tiek ir vėl suplakite, kol neliks gumuliukų ar nuosėdų. |
|  |  | **Nepilkite į buteliuką daugiau vandens.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | Laikant kambario temperatūroje, suspensija tinkama vartoti 14 parų.1. Paruošę suspensiją, iš karto užrašykite jos tinkamumo laiką buteliuko etiketėje. **Tinkamumo laikas = (paruošimo data + 14 parų)**

Piktogramoje pateiktas tik pavyzdys. |
|  | **Paskirtos dozės nustatymas kiekvienu nauju mėlynu švirkštu** |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | **Užfiksavus dozę mėlynu švirkštu, jos pakeisti negalima.*** **Nepašalinkite nuplėšiamosios etiketės, kol to nenurodyta vartojimo instrukcijoje.**
* Mėlynas švirkštas turi **raudoną** mygtuką tūriui koreguoti. Šį mygtuką iš pradžių dengia nuplėšiamoji etiketė.
* Paspaudus **raudoną** mygtuką nustatomas švirkšto tūris – tai galima padaryti tik vieną kartą.
* **Nespauskite** **raudono** mygtuko, kol to nenurodyta vartojimo instrukcijoje.
 |
|  | **Tinkamo mėlyno švirkšto pasirinkimas** | Šioje dėžutėje rasite skirtingo tūrio mėlynus švirkštus:* **5 ml mėlynus švirkštus**, skirtus **nuo 1 ml iki 5 ml** dozėms.
* **10 ml mėlynus švirkštus**, skirtus didesnėms kaip **5 ml** dozėms.
 |
|  |  | Jeigu paskirta 11 ml dozė:Vartokite 2 × 5,5 ml dozes, naudodami 10 ml mėlyną švirkštą. |
|  | A syringe with label  Description automatically generated | 1. Pasirinkite mėlyną švirkštą, tinkamą dozei, kurią paskyrė vaiko gydytojas.
2. Išpakuokite mėlyną švirkštą.

etiketė |
|  | **Reikiamos dozės nustatymas naujame mėlyname švirkšte** | Mėlynas švirkštas turi skalę (ml).* 5 ml tūrio mėlyno švirkšto skalė prasideda 1 ml.Skalė sugraduota 0,2 ml padalomis.
* 10 ml tūrio mėlyno švirkšto skalė prasideda 2 ml.Skalė sugraduota 0,5 ml padalomis.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Pažiūrėkite dozę, nurodytą atitinkame laukelyje išorinėje dėžutės dalyje.
 |
|  |  | 1. **Jeigu nėra informacijos:**

Paprašykite gydytojo ją pateikti. |
|  |  | 1. Laikykite mėlyną švirkštą, nukreiptą anga aukštyn.
 |
|  |  | 1. **Lėtai** stumkite stūmoklio kotelį, kol viršutinis kraštas pasieks tūrio, kurį reikia suleisti, žymą.

Stumdami stūmoklio kotelį, galite girdėti spragtelėjimą ties kiekviena reguliuojama gradacijos padala. |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | Viršutinis stūmoklio kraštas **turi tiksliai lygiuoti** su atitinkama tūrio, kurį reikia suleisti,žyma. |
|  |  | **Būkite atsargūs, nepastumkite** stūmoklio už tūrio, kurį reikia suleisti, žymos.**Būkite atsargūs, nepaspauskite** etiketės stumdami stūmoklį. |
|  |  A close-up of a hand holding a knife  AI-generated content may be incorrect.  | 1. **Visiškai** pašalinkite nuplėšiamąją mėlyno švirkšto etiketę.

Dabar galite matyti **raudoną** mygtuką tūriui nustatyti.1. Dar kartą patikrinkite stūmoklio padėtį. Užtikrinkite, kad viršutinis stūmoklio kraštas tiksliai lygiuotų su atitinkama tūrio, kurį reikia suleisti, žyma.
2. **Jeigu mėlyno stūmoklio padėtis neatitinka reikiamo tūrio:**

Atitinkamai ją pakoreguokite. |
|  |  | 1. Jeigu mėlyno stūmoklio padėtis atitinka reikiamą tūrį, paspauskite **raudoną** mygtuką vieną kartą, kad užfiksuotumėte nustatytą vertę.

🡪 Paspaudus **raudoną** mygtuką, pasigirsta spragtelėjimas.🡪 Dabar reikiama dozė nustatyta. |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | * Jeigu pastebėjote, kad nustatyta netinkama dozė (raudonas mygtukas jau paspaustas), naudokite atitinkamą atsarginį mėlyną švirkštą.
* Pakartokite nuo a iki h veiksmus su nauju mėlynu švirkštu.
 |
|  |  | 1. Į viršų iki galo įstumkite stūmoklį į mėlyną švirkštą.

Dabar mėlyną švirkštą galima naudoti. |
|  | **Geriamosios suspensijos vartojimas** |
|  | Geriamosios suspensijos plakimas | Kiekvieną kartą vartodami atlikite toliau nurodytus veiksmus. |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | Jeigu laikėte suspensiją šaldytuve, palaukite, kol ji pasieks kambario temperatūrą. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Prieš kiekvieną dozę **atsargiai** pakratykite buteliuką **ne trumpiau nei 10 sekundžių**. Taip gaunama gerai sumaišyta suspensija.
 |
|  |  | 1. Patikrinkite, ar suspensija gerai susimaišė, t. y. joje:
* nėra gumuliukų,
* nėra nuosėdų.
1. **Jeigu yra gumuliukų arba nuosėdų:** Pakartokite ankstesnius veiksmus a + b.
 |
|  | **Pastaba** | * Plakant gali susidaryti putų.
* Palikite buteliuką pastovėti, kol putos ištirps.
* Didesnioji adapterio anga skirta mėlynam švirkštui pritvirtinti.
* Buteliuko adapterio paviršiuje neturi būti skysčio.
 |
|  |  | 1. Atsukite buteliuko dangtelį, bet palikite adapterį buteliuko viršuje.
2. **Jeigu ant adapterio yra skysčio:** Nuvalykite skystį švaria servetėle.
 |
|  |  |  |
|  | **Reikiamos dozės ištraukimas** |  |
|  |  | 1. Laikykite buteliuką vertikalioje padėtyje. **Visą** mėlyno švirkšto antgalį įveskite į didžiąją adapterio angą.
 |
|  |  | 1. Apverskite buteliuką dugnu aukštyn.
2. **Lėtai** traukite mėlyną stūmoklio kotelį, kol jis sustos (t. y., kol pasieks nustatytą dozę).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Atidžiai patikrinkite, ar mėlyname švirkšte nėra oro.

Maži oro burbuliukai nekenksmingi.1. **Jeigu yra didelių oro burbuliukų:**
* Suleiskite suspensiją atgal į buteliuką, iki galo įstumdami stūmoklį į mėlyną švirkštą.
* Pakartokite pirmiau aprašytus nuo b iki e veiksmus.
1. Apverskite buteliuką dugnu žemyn.
2. **Atsargiai** atjunkite mėlyną švirkštą nuo adapterio.
3. Laikydami mėlyną švirkštą, nukreiptą aukštyn, patikrinkite, ar:🡪 užpildytas antgalis,🡪 užpildytas reikiamas tūris,🡪 nėra didelių oro burbuliukų.
 |
|  |  | 1. **Jeigu yra didelių oro burbuliukų arba yra oro antgalyje:**
* Vėl įveskite visą mėlyno švirkšto antgalį į didžiąją adapterio angą.
* Suleiskite suspensiją atgal į buteliuką, iki galo įstumdami stūmoklį į mėlyną švirkštą.
* Pakartokite nuo b iki h veiksmus, kol nesimatys oro burbuliukų.
1. Užsukite buteliuką dangteliu.Suvartokite suspensiją iš karto, kai ja užpildysite mėlyną švirkštą.
 |
|  | **Paskirtos dozės vartojimas** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Įveskite mėlyną švirkštą į paciento burną.
2. Nukreipkite jo antgalį į skruostą, kad būtų galima natūraliai nuryti.
3. **Lėtai** stumkite stūmoklio kotelį žemyn, kol stūmoklis sustos (mėlynas švirkštas visiškai ištuštės).
4. Įsitikinkite, kad pacientas nurijo visą dozę.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Paskatinkite pacientą paskui išgerti skysčio. |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | * **Pacientas turi nuryti visą vaisto dozę.**
 |
|  | **Valymas ir laikymas** |
|  | **Po kiekvieno naudojimo mėlyną švirkštą reikia išvalyti** | Priemonė valoma atliekant toliau nurodytus veiksmus. Siekiant tinkamai išvalyti, reikia atlikti iš viso **tris** valymo ciklus. |
|  | **Valymas** |  |
|  | **Įspėjamoji informacija:**  | * Neplaukite mėlyno švirkšto indaplovėje.
* Jokiu būdu nevirinkite mėlyno švirkšto.
 |
|  |  | 1. Įmerkite mėlyno švirkšto antgalį į talpyklę su vandeniu.
2. Įtraukite vandens, kol stūmoklio kotelis sustos.
 |
|  |  | c. Ištuštinkite mėlyną švirkštą į paruoštą tuščią talpyklę. |
|  |  | d. Pakartokite nuo a iki c veiksmus **dar du kartus**.e. Išvalę vėl įstumkite stūmoklio kotelį iki galo.f. Nusausinkite išorinį švirkšto paviršių švaria šluoste. |
|  | **Laikymas** | Mėlyną švirkštą laikykite švarioje ir sausoje vietoje iki kito naudojimo.Saugokite nuo saulės šviesos. |
|  | **Šalinimas** | Nesuvartotą vaistą ar atliekas, švirkštus bei adapterį reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. |