

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.

Veiksmingumas yra nustatytas PAH pacientų populiacijai, įskaitant sergančiuosius idiopatine ar paveldima PAH arba su jungiamojo audinio liga susijusia PAH (žr. 5.1 skyrių).

Vaikai ir paaugliai

Adempas skirtas II-III funkcinės klasės (FK) pagal PSO PAH sergantiems vaikams ir paaugliams iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems ≥ 50 kg, gydyti, vartojant kartu su endotelino receptorių antagonistais (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

Suaugę pacientai

Jei sistolinis kraujospūdis yra ≥ 95 mmHg ir nėra hipotenzijos požymių ar simptomų, dozė, vartojamą 3 kartus per parą, reikia 0,5 mg padidinti kas dvi savaites, kol bus pasiekta didžiausia dozė – po 2,5 mg 3 kartus per parą. Vertinant pagal atstumą, nueinamą per 6 minutes (6MÉT), 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.

Vaikai ir paaugliai (6 metų ir vyresni pacientai)

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 sistolinis kraujospūdis yra ≥ 90 mmHg nuo 6 iki < 12 metų amžiaus grupėje arba ≥ 95 mmHg nuo 12 iki < 18 metų amžiaus grupėje ir pacientui nėra hipotenzijos požymių arba simptomų, kas 2 savaites dozę reikia didinti po 0,5 mg iki 2,5 mg 3 kartus per parą.

Jei sistolinis kraujospūdis sumažėja iki mažesnio nei šis nurodytas intervalas, 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 mažesnio nei šis nurodytas lygis arba pacientui atsiranda hipotenzijos požymių ir simptomų, esamą dozę, vartojamą 3 kartus per parą, reikia mažinti 0,5 mg.

(Daugiau informacijos apie kitas indikacijas ir kitas amžiaus grupes pateikiama toliau)

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.

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).

Kepenų funkcijos sutrikimas

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, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkštų 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 inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 80-30 ml/min.), nustatyta didesnė šio vaistinio preparato ekspozicija (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, yra didesnė hipotenzijos rizika, todėl titruoti individualias dozes reikia ypač atsargiai.

Klinikinių duomenų apie vaikus, kuriems yra inkštų funkcijos sutrikimas, nėra.

Pacientai, vartojantys pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose 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. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Klinikinių duomenų apie vaikus, 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. Iki klinikiniai duomenys rodo nepageidaujamą poveikį augančiam kaului (žr. 5.3 skyrių);
- nuo 6 iki 12 metų PAH sergantiems vaikams, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 90 mmHg (žr. 4.3 skyrių);
- nuo 12 iki < 18 metų PAH sergantiems vaikams ir paaugliams, 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.

Rūkantiys 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.

Valgis

Paprastai tabletes 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, pvz., obuolių tyrė, ir išgerti (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Vartojimas kartu su FDE5 inhibitoriais (pvz., sildenafiliu, tadalafilium, vardenafilium) (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 tirpiaisi guanilatciklazės stimulatoriais.
- Gydyimo pradžia
 - nuo 6 iki < 12 metų vaikams, kurių sistolinis kraujospūdis < 90 mmHg,
 - ≥ 12 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 standartinė 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, vaistinių preparatų skiriančius 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 placebo vartojusių pacientų. Sunkus skrepliavimas krauju pasireiškė 1 % (5 iš 490) pacientų, vartojusių riociguatą, palyginti su 0 iš 214 placebo vartojusių pacientų, įskaitant vieną reiškinį, pasibaigusį mirtimi. Be to, pasireiškė sunkaus kraujavimo reiškiniai: 2 pacientams – 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 apvarstyti, ar vazodilatacinis poveikis negali pakenkti tam tikromis gretutinėmis ligomis sergantiems pacientams (pvz., pacientams, kurie gydomi antihipertenziniais vaistiniaisiais 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.

Inkstų funkcijos sutrikimas

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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

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 ($> 3 \times$ viršutinė normos riba (VNR)) arba tiesioginio bilirubino kiekis ($> 2 \times$ VNR) gydymo riociguatu klinikinės patirties nėra; šiems pacientams riociguato vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas / kontracepcija

Riociguato negalima 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).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais

- Riociguato vartojimas kartu su stipriais įvairiuose metaboliniuose procesuose dalyvaujančiais CYP ir P-gp / BCRP inhibitoriais, tokiais kaip azolo priešgrybeliniais preparatais (pvz., ketokonazolu, pozakonazolu, itrakonazolu) arba ŽIV proteazės inhibitoriais (pvz., ritonaviru), lemia riociguato ekspozicijos padidėjimą (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).
- 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. Siekiant sumažinti hipotenzijos riziką, reikia apvarstyti galimybę sumažinti dozę ir stebėti, ar neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

- Pacientams, vartojantiems pastovias riociguato dozes, nerekomenduojama pradėti gydymo stipriais įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančiais CYP ir P-gp / BCRP inhibitoriais, nes dėl nepakankamų duomenų, negali būti pateikta dozavimo rekomendacijų. Reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus.
- Riociguatą vartojant kartu su stipriais CYP1A1 inhibitoriais, pvz., tirozino kinazės inhibitoriumi erlotinibu, ir stipriais P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) inhibitoriais, pvz., imuninę sistemą slopinančiu preparatu ciklosporinu A, gali padidėti riociguato ekspozicija (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai. Reikia stebėti kraujospūdį ir apsvarstyti riociguato dozės mažinimą.

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 dozėje 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. 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 tablečių 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., amilniritu) bet kokia forma, įskaitant narkotikus, vadinamus „poppers“ (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 vienkartinės 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 savaitių 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. Ilgalaiškės 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, tadafiliu, vardenafiliu) (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

24-ių savaitių 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 funkciniai 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 tadafiliu – trys paros. Apskritai, šiame tyrime stebėti saugumo duomenys buvo

panašūs į pagrindinių tyrimų: pereinamuoju laikotarpiu nebuvo nustatyta jokių sunkių nepageidaujamų reiškinių. Šešioms pacientams (10 %) kliniškai pasireiškė mažiausiai vienas 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 natriuretino peptido N-terminalinio prohormono (NT-proBNP) koncentracija (-347 pg/ml) ir I/II/III/IV funkcinės klasės pagal PSO, % (2/52/46/0), širdies indeksas (+0,3 l/min/m²).

Tirpūs guanilatciklazės stimulatoriai

Riociguato draudžiama vartoti kartu su kitais tirpiaisiais guanilatciklazės stimulatoriais (žr. 4.3 skyrių).

Varfarinas ir/arba fenprokumonas

Kartu vartojant riociguatą ir varfariną, antikoagulianto veikiamas protrombino laikas nepakito.

Riociguatą vartojant kartu su kitais 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 sukeliama 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

Labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas (angl. Highly active antiretroviral therapy (HAART))

In vitro abakaviras, rilpivirinas, efavirenzas, ritonaviras, kobicistatas ir elvitegraviras slopina CYP1A1 ir riociguato metabolizmą nurodyta tvarka, pradedant nuo abakaviro, kuris yra stipriausias inhibitorius. Kobicistatas, ritonaviras, atazanaviras ir darunaviras papildomai klasifikuojami kaip CYP3A inhibitoriai. Be to, ritonaviras pasižymi P-gp slopinimu.

HAART (įskaitant įvairius abakaviro, atazanaviro, kobicistato, darunaviro, dolutegraviro, efavirenzo, elvitegraviro, emtricitabino, lamivudino, rilpivirino, ritonaviro ir tenofoviro derinius) poveikis riociguato ekspozicijai buvo tiriamas specialiaame klinikiname tyrime, kuriame dalyvavo ŽIV sergantys pacientai. Kartu vartojant HAART derinių, buvo stebimas riociguato vidutinio AUC padidėjimas iki maždaug 160 % ir vidutinės C_{max} 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.

Pradedant gydyti riociguatu pacientus, vartojančius pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose procesuose dalyvaujančių CYP (ypač CYP1A1 ir CYP3A4) ir P-gp / BCRP inhibitorių, pvz., vartojamų HAART, siekiant sumažinti hipotenzijos riziką, reikia apsvarstyti galimybę skirti mažesnę pradinę dozę. Rekomenduojama stebėti, ar šiems pacientams neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Priešgrybeliniai vaistiniai preparatai

In vitro nustatyta, kad ketokonazolas, kuris yra stiprus CYP3A4 ir P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius, taip pat yra įvairių metabolinių procesų CYP bei P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) inhibitorius, veikiantis riociguato metabolizmą ir išsiskyrimą (žr. 5.2 skyrių). Kartą per parą kartu

vartojant 400 mg ketokonazolo, 150 % (intervalas siekė 370 %) padidėjo vidutinis riociguato AUC ir 46 % padidėjo vidutinė C_{max} . Galutinis pusinės eliminacijos laikas pailgėjo nuo 7,3 iki 9,2 valandos, bendras klirensas sumažėjo nuo 6,1 iki 2,4 l/val.

Pradedant gydyti riociguatu pacientus, vartojančius pastovias dozes stiprių įvairiuose metaboliniuose keliuose dalyvaujančių CYP (ypač CYP1A1 ir CYP3A4) ir P-gp / BCRP inhibitorių, pvz., ketokonazolo, pozakonazolo arba itrakonazolo, siekiant sumažinti hipotenzijos riziką, reikia apsvarstyti galimybę skirti mažesnę pradinę dozę. Rekomenduojama stebėti, ar šiems pacientams neatsirado hipotenzijos požymių ir simptomų (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais CYP ir P-gp / BCRP inhibitoriais

Vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs P-gp ir BCRP inhibitoriai, pvz., imuninę sistemą slopinanti preparatą ciklosporiną A, reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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).

Iš *in vitro* tirtų rekombinantinių CYP izoformų riociguato pagrindinio metabolito susidarymą veiksmingiausiai katalizavo CYP1A1. Nustatyta, kad tirozino kinazės inhibitorių klasės 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 (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniaisiais preparatais, didinančiais skrandžio sulčių pH

Neutralaus pH terpėje riociguatas tirpsta blogiau nei rūgščioje terpėje. Kartu gydant vaistiniaisiais 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 C_{max} – 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 sergantiesiems 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

Cigaretės 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 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 negalima 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 riociguatas išsiskiria į motinos 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 placebo kontroliuojamų III fazės tyrimų metu.

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

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios $\geq 10\%$ pacientų, vartojančių riociguato (iki 2,5 mg 3 kartus per parą), buvo galvos skausmas, galvos svaigimas, 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).

Adempas saugumo savybės pacientams, sergantiems LTEPH arba PAH, buvo panašios, todėl 12 ir 16 savaičių trukmės placebo 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 Adempas, yra išvardytos lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

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

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos		Gastroenteritas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija (įsk. atitinkamus laboratorinius parametrus)	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas, galvos skausmas		
Širdies sutrikimai		Palpitacija	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Skrepliavimas krauju, kraujavimas iš nosies, užsikimšusi nosis	Kraujavimas iš plaučių*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dispepsija, viduriavimas, pykinimas, vėmimas	Gastritas, gastroezofaginio reflukso 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

Riociguato saugumas vertintas 24 vaikams, 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 ilgalaikę tęstinę fazę, 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](#) 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 palaikomasias 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 – stimulatorius. 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 parametru, 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, placebo 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 placebo koreguotas per 6 minutes nueinamo atstumo (6MÉT) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki įvertinimo per paskutinį apsilankymą (16 savaitę).

Per paskutinį apsilankymą riociguatu gydytų pacientų 6MÉT padidėjimas, palyginti su placebo, buvo 46 m (95 % pasiklovimo 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]	46 nuo 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	56 nuo 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	
Neoperuotinių 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	54 nuo 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	27 nuo -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-proSNP ir PSO funkinei 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]	-246,4 nuo -303,3 iki -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proSNP	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]	-444,0 nuo -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 nurodyta pacientų* dalis, kurių PSO funkcinė klasė pasikeitė gydymo riociguatu metu, palyginti su pradiniu įvertinimu.

4 lentelė. CHEST-2: PSO funkcinės klasės pokyčiai

CHEST-2 gydymo trukmė	PSO funkcinės klasės pokyčiai (n (%) visų pacientų)		
	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, sergantiems PAH

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, tarptautinis, placebo 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; placebo: n = 126; apribotas (fiksotas) riociguato dozės titravimas (fiksotas 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 placebo 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 placebo, 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 6MÉT, 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]	36 nuo 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	58 nuo 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	10 nuo -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	38 nuo 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	36 nuo 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-proSNP, 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]	-225,7 nuo -281,4 iki -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proSNP	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]	-431,8 nuo -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 placebo 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
6MET 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), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Gydymo nutraukimą lėmę nepageidaujami reiškiniai 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 parodyta pacientų* dalis, kurių PSO funkcinė klasė pasikeitė gydymo riociguatu metu, palyginti su pradiniu įvertinimu.

8 lentelė. PATENT-2: PSO funkcinės klasės pokyčiai

PATENT-2 gydymo trukmė	PSO funkcinės klasės pokyčiai (n (%)) visų pacientų		
	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 savaitių gydymo laikotarpį užbaigė 21 pacientas, 3 pacientai nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujimų reiškinių.

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-proSNP 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 savaitių 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 savaitių), 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 %) tiriamųjų, įskaitant pagrindinę fazę. Hospitalizacija dėl dešiniojo skilvelio nepakankamumo nustatyta 5 (20,8 %) tiriamiesiems. Stebėjimo laikotarpiu mirties atvejų nenustatyta.

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

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo 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 reiškinių rizikos pacientams, gydytiems riociguatu. Pagrindinės klinikinio tyrimo fazės metu daugiau pacientų, vartojusių riociguatą, mirė (11 % palyginti su 4 %) ir patyrė sunkių nepageidaujamų reiškinių (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

Absorbicija

Suaugusieji

Absolūtus riociguato biologinis prieinamumas yra didelis (94 %). Riociguatas greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija (C_{max}) susidaro praėjus 1-1,5 valandos po tabletės vartojimo. Riociguato vartojimas valgio metu šiek tiek sumažina AUC: C_{max} sumažėja 35 %.

Riociguato tablečių, kurios suvartojamos per burną, jas sutraiškius ir išmaišius obuolių tyrėje arba ištirpinus vandenyje, biologinis prieinamumas (AUC ir C_{max}), palyginti su nepažeista tablete, buvo panašus (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai riociguato tabletę vartojo valgio metu arba nevalgę. Populiacijos FK modeliavimas parodė, kad per burną suvartotas riociguatas vaikų, kaip ir suaugusiųjų, organizme absorbuojamas greitai.

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 V_{ss} , apskaičiuotas atliekant FK modeliavimą vaikams (amžiaus intervalas – 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 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/h, galima priskirti mažo klirenso vaistinių preparatų kategorijai. Pusinės eliminacijos laikas sveikiems tiriamiesiems yra maždaug 7 valandos, pacientams – maždaug 12 valandų.

Vaikų populiacija

Vaikams specifinių masės pusiausvyros tyrimo ir metabolizmo duomenų nėra. Vidutinis klirensas, apskaičiuotas atliekant FK modeliavimą vaikams (amžiaus intervalas – nuo 6 iki < 18 metų) išgėrus riociguato, yra 2,48 l/val. Pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) 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.

Kepenų funkcijos sutrikimas

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. Giroze 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, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

Riociguato ekspozicijos vertės, apskaičiuotos pagal vidutinę dozę ir normalizuotą svorį, tiriamiesiems, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, apskritai buvo didesnės, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, atitinkamos pagrindinio metabolito vertės buvo didesnės nei sveikiems tiriamiesiems. 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, 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, pradėdant sisteminę ekspoziciją, 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
Magnio stearatas
Laktozė monohidratas
Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė

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

3 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 <http://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 numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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 MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ 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 DENGTO MIS
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.



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.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- 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).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Šis lapelis parašytas taip, tarsi jį skaitytų vaistą vartojantis asmuo. Jeigu duodate šį vaistą savo vaikui, visame lapelyje vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų 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) stimulatoriaus. Jis plečia kraujagysles, einančias iš širdies į plaučius.

Adempas gydomi suaugusieji ir vaikai, kuriems yra tam tikra plautinės hipertenzijos forma – būklė, kai susiaurėja plaučių kraujagyslės ir širdžiai tampa sunkiau jomis pumpuoti kraują, todėl šiose kraujagyslėse padidėja kraujospūdis. Širdis turi dirbti sunkiau negu sveiko žmogaus, todėl plautinė hipertenzija sergantys žmonės jaučia nuovargį, galvos svaigimą ir dusulį.

Adempas išplečia susiaurėjusias arterijas ir taip pagerina fizinį pajėgumą, t. y. galimybę nueiti didesnę atstumą.

Adempas vartojamas, kai yra vienas iš dviejų plaučių hipertenzijos tipų:

- **Lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (LTEPH)**
Adempas tabletės skirtos LTEPH suaugusiems pacientams gydyti. Sergant LTEPH, dėl kraujo krešulių užsikemša arba susiaurėja plaučių kraujagyslės. Adempas galima vartoti LTEPH sergantiems pacientams, kurių negalima operuoti, arba pacientams po operacijos, kurių plaučiuose išliko padidėjęs kraujospūdis arba jis vėl padidėjo.
- **Tam tikrų tipų plautinė arterinė hipertenzija (PAH)**
Adempas tabletės skirtos sergantiems PAH suaugusiems ir vaikams iki 18 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg, gydyti. Sergant PAH, sustorėja plaučių kraujagyslių sienelės ir susiaurėja kraujagyslės. Adempas skiriamas tik esant tam tikroms PAH formoms, t.y. idiopatinei (nežinomos priežasties) PAH, paveldimai PAH ir jungiamojo audinio ligos sukeltai PAH. Jūsų

gydytojas tai patikrins. Adempas galima vartoti vieną arba kartu su tam tikrais kitais vaistais nuo PAH.

2. Kas žinotina prieš vartojant Adempas

Adempas vartoti draudžiama, jeigu:

- vartojate **FDE5 inhibitorių** (pvz., sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio). Tai vaistai, skirti padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių arterijose (PAH) arba erekcijos sutrikimui gydyti;
- sergate **sunkia kepenų liga** (yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas);
- yra **alergija** riociguatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- esate **nėščia**;
- vartojate **nitratų** arba **azoto oksido donorų** (pvz., amilnitrito (psichiką veikiančių vaistų)) bet kokia forma; vaistų, dažnai vartojamų nuo padidėjusio kraujospūdžio, krūtinės skausmo ar širdies ligos. Jiems priskiriami ir narkotikai, vadinami „poppers“ (angl. „poppers“);
- vartojate kitų vaistų, panašių į Adempas (**tirpaus guanilatciklazių stimulatoriaus**, pvz., vericiguato). Kreipkitės į gydytoją, jei nesate tikri.
- prieš pirmą kartą pradėdant gydytis šiuo vaistu, yra **sumažėjęs Jūsų kraujospūdis** (sistolinis kraujospūdis: nuo 6 iki < 12 metų vaikams – mažesnis nei 90 mmHg, ≥ 12 metų vaikams – mažesnis nei 95 mmHg).
- dėl nežinomos priežasties sukkelto plaučių audinio surandėjimo (idiopatinio plaučių uždegimo) **kraujospūdis** Jūsų plaučiuose **padidėjęs**.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Adempas, jeigu:

- neseniai patyrėte sunkų **kraujavimą iš plaučių**;
- taikytas gydymas, siekiant sustabdyti **kosėjimą krauju** (bronchų arterijų embolizacija);
- vartojate **kraują skystinančių** vaistų (antikoagulantų), nes tai gali sukelti kraujavimą iš plaučių. Gydytojas periodiškai atliks Jums kraujo tyrimus ir matuos kraujospūdį;
- vartodami šį vaistą jaučiate **dusulį**. Jį gali sukelti skysčio kaupimasis plaučiuose. Tokiu atveju kreipkitės į gydytoją;
- pasireiškia **sumažėjusio kraujospūdžio** (hipotenzijos) simptomų, pavyzdžiui, svaigulys, galvos sukimasis arba alpimas; jeigu vartojate kraujospūdį mažinančių arba šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų; jeigu sergate širdies ar kraujo apytakos liga. Gydytojas gali nuspręsti stebėti Jūsų kraujospūdį. Jeigu esate vyresnis nei 65 metų, Jums yra didesnė sumažėjusio kraujospūdžio išsivystymo tikimybė.
- vartojate vaistų, skirtų **grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti** (pvz., ketokonazolo, pozakonazolo, itrakonazolo) arba vaistų, skirtų **ŽIV infekcijai gydyti** (pvz., abakaviro, atazanaviro, kobicistato, darunaviro, dolutegraviro, efavireno, elvitegraviro, emtricitabino, lamivudino, rilpivirino, ritonaviro ir tenofoviro). Gydytojas stebės Jūsų sveikatos būklę ir turėtų apsvarstyti galimybę skirti mažesnę pradinę Adempas dozę.
- **atliekama dializė** arba **inkstai neveikia tinkamai** (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba, nes tokiais atvejais šio vaisto vartoti nerekomenduojama;
- sergate vidutinio sunkumo **kepenų liga** (kepenų funkcijos sutrikimu);
- vartodami šį vaistą pradėjote arba metėte **rūkyti**, nes tai gali turėti įtakos riociguato koncentracijai kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Adempas tabletes reikia vengti vartoti vaikams iki 6 metų ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg. Veiksmingumas ir saugumas neištirti šioms vaikų grupėms:

- < 6 metų vaikams dėl susirūpinimo saugumu.
- PAH sergantiems vaikams, kurių labai žemas kraujospūdis:
 - o nuo 6 iki 12 metų, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 90 mmHg.
 - o nuo 12 iki < 18 metų, kurių sistolinis kraujospūdis gydymo pradžioje yra < 95 mmHg.
- < 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems kitomis ligos formomis, t. y. LTEPH.

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:

- vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio arba širdies ligos (pvz., **nitratų ir amilnitrito** bet kokia forma arba kito **tirpaus guanilatciklazijų stimulatoriaus** (pvz., **vericiguato**)). Jų negalima vartoti kartu su Adempas;
- nuo padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse (plaučių arterijose), nes tam tikrų vaistų (**sildenafilio** ir **tadalafilio**) negalima vartoti kartu su Adempas. Kitų vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse, pvz., **bozentano** ir **iloprosto**, galima vartoti, bet Jūs vis tiek turite pasakyti gydytojui;
- nuo erekcijos sutrikimo (pvz., **sildenafilio**, **tadalafilio**, **vardenafilio**), nes šių vaistų negalima vartoti kartu su Adempas;
- nuo grybelinių infekcijų (pvz., **ketokonazolo**, **pozakonazolo**, **itrakonazolo**) arba nuo ŽIV infekcijos (pvz., **abakaviro**, **atazanaviro**, **kobicistato**, **darunaviro**, **dolutegraviro**, **efavirenzo**, **elvitegraviro**, **emtricitabino**, **rilpivirino** arba **ritonaviro**). Gali būti svarstomos alternatyvaus gydymo galimybės. Jeigu Jūs jau vartojate vieną iš šių vaistų ir pradėsite gydymą Adempas, gydytojas stebės Jūsų sveikatos būklę ir turėtų apsvarstyti galimybę skirti mažesnę pradinę Adempas dozę.
- nuo epilepsijos (pvz., **fenitoino**, **karbamazepino**, **fenobarbitono**);
- nuo depresijos (**jonazolės preparatų**);
- persodintų organų atmetimo prevencijai (**ciklosporino**);
- nuo sąnarių ir raumenų skausmo (**niflumo rūgšties**),
- nuo vėžio (pvz., **erlotinibo**, **gefitinibo**);
- nuo skrandžio ligos arba rėmens (**mažinančių rūgštingumą**, pvz., **aliuminio hidroksido** arba **magnio hidroksido**). Šiuos vaistus reikia vartoti likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki Adempas vartojimo arba praėjus ne mažiau kaip 1 valandai po jo;
- nuo pykinimo, vėmimo (pvz., granisetrono).

Rūkymas

Jeigu rūkote, rekomenduojama mesti rūkyti, nes rūkymas gali mažinti šių tablečių veiksmingumą. Jeigu rūkote arba metėte rūkyti gydymo metu, apie tai pasakykite gydytojui. Gali reikėti koreguoti dozę.

Kontracepcija, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija

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

Nėštumas

Adempas negalima vartoti nėštumo metu. Be to, Jums kas mėnesį patariama atlikti nėštumo testus. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindymo laikotarpis

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, nes vaistas gali pakenkti kūdikiui. Žindymo metu šio vaisto vartoti negalima. Gydytojas kartu su Jumis nuspręs, ar Jums 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., galvos svaigimą. 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 dozėje 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.

Tiekiamos Adempas tabletės 6 metų ir vyresniems pacientams, sveriantiems ne mažiau kaip 50 kg.

Gydymą pradėti ir pacientą stebėti gali tik gydytojas, turintis padidėjusio kraujospūdžio plautinėse arterijose gydymo patirties. 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.

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, pvz., obuolių tyre.

Dozė

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

Tabletes reikia vartoti 3 kartus per parą, kas 6-8 valandas. Jas galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Vis dėlto, jeigu Jūs linkęs į mažą kraujospūdį (hipotenziją), Jums negalima kaitalioti Adempas vartojimo valgio metu arba nevalgius, nes tai gali pakeisti Jūsų reakciją į Adempas.

Pirmąsias gydymo savaites gydytojas turės matuoti kraujospūdį bent kas dvi 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.

Specialios pastabos pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų sutrikimų

Jeigu Jums yra inkstų ar kepenų sutrikimų, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali koreguoti Jūsų dozę. Jeigu sergate sunkia kepenų liga, Adempas vartoti negalima.

65 metų ar vyresni pacientai

Jeigu esate 65 metų ar vyresnis, Jūsų gydytojas ypač rūpestingai Jums parinks Adempas dozę, nes Jums gali būti didesnė kraujospūdžio sumažėjimo rizika.

Specialūs patarimai rūkantiems pacientams

Jei vartodami šį vaistą pradėsite arba mesite rūkyti, pasakykite gydytojui. Gydytojas gali 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, nes šis vaistas neleidžia ligai progresuoti. Jeigu nutraukėte šio vaisto vartojimą 3 paras ar ilgiau, pasitarkite su gydytoju prieš vėl pradėdami vartoti šį vaistą.

Keičiant sildenafilį arba tadalafilį Adempas

Turite daryti pertrauką tarp ankstesnių ir naujų vaistų vartojimo, kad nebūtų jų sąveikos:

Keičiant kitą vaistą į Adempas

- Vartokite arba duokite Adempas praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms po sildenafilio vartojimo nutraukimo.
- Vartokite arba duokite Adempas praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po tadalafilio vartojimo nutraukimo suaugusiems ir praėjus ne mažiau kaip 72 valandoms vaikams.

Keičiant Adempas kitu vaistu

- Nustokite vartoti arba duoti Adempas likus ne mažiau kaip 24 valandoms iki PDE5 inhibitoriaus (pvz., sildenafilio arba tadalafilio) vartojimo pradžios.

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 suaugusiems:

- **kosėjimas krauju** (hemoptozė) (dažnas šalutinis poveikis) (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių);
- **ūminis kraujavimas iš plaučių** (plaučių hemoragija) gali sukelti kosėjimą krauju, nustatyti atvejai, pasibaigę mirtimi (nedažnas šalutinis poveikis) (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).

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

Bendras galimų šalutinių poveikių sąrašas

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

- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- nevirškinimas (dispepsija);
- galūnių tinimas (periferinė edema);
- viduriavimas;
- blogumo jausmas (pykinimas ir vėmimas).

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

- skrandžio uždegimas (gastritas);
- virškinimo trakto uždegimas (gastroenteritas);
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), pasireiškiantis odos blyškumu, silpnumu ar dusuliu;
- pastebimas nereguliarus, sunkus ar greitas širdies plakimas (palpitacija);
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- pasunkėjęs kvėpavimas per nosį (nosies užgulimas);
- skrandžio, žarnų ar pilvo skausmas (virškinimo trakto ir pilvo skausmas);
- rėmuo (gastroezofaginio reflukso liga);
- pasunkėjęs rijimas (disfagija);
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo pūtimas (pilvo distencija).

Šalutinis poveikis vaikams

Iš esmės, **nuo 6 iki 17 metų vaikams**, gydomiems Adempas, nustatytas šalutinis poveikis buvo panašus į stebėtą suaugusiesiems. **Dažniausias** šalutinis poveikis **vaikams** buvo:

- **mažas kraujospūdis** (hipotenzija) (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų),
- **galvos skausmas** (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](#) 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, krosповidonas (B tipo), hipromeliozė (5 cP), laktozė monohidratas, magnio stearatas ir natrio laurilsulfatas (daugiau informacijos apie laktozę pateikiama 2 skyriaus pabaigoje).
 - Tabletės plėvelė:* 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:

Adempas 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

- *0,5 mg tabletės:* baltos, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „0.5“ bei „R“.

Adempas 1 mg plėvele dengtos tabletės

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

Adempas 1,5 mg plėvele dengtos tabletės

- *1,5 mg 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

- *2 mg 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

- *2,5 mg tabletės:* raudonai oranžinės, apvalios, abipus išgaubtos 6 mm tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „Bayer“ kryžiumi, kitoje – „2.5“ bei „R“.

Tiekiamos pakuotės, kuriose yra

- 42 tabletės: dvi skaidrios kalendorinės lizdinės plokštelės po 21 tabletę;
- 84 tabletės: keturios skaidrios kalendorinės lizdinės plokštelės po 21 tabletę;
- 90 tablečių: penkios skaidrios lizdinės plokštelės po 18 tablečių.
- 294 tabletės: keturiolika 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 Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 01 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM-mm.

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