

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes
Adempas 1 mg apvalkotās tabletes
Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes
Adempas 2 mg apvalkotās tabletes
Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg riociguata (*riociguatum*).

Adempas 1 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg riociguata (*riociguatum*).

Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 1,5 mg riociguata (*riociguatum*).

Adempas 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg riociguata (*riociguatum*).

Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg riociguata (*riociguatum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra 0,5 mg apvalkotā tablete satur 37,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Adempas 1 mg apvalkotās tabletes

Katra 1 mg apvalkotā tablete satur 37,2 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes

Katra 1,5 mg apvalkotā tablete satur 36,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Adempas 2 mg apvalkotās tabletes

Katra 2 mg apvalkotā tablete satur 36,3 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes

Katra 2,5 mg apvalkotā tablete satur 35,8 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

- *0,5 mg tablete*: baltas, apaļas, abpusēji izliektas, 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 0.5 un „R” atzīmi otrā pusē.
- *1 mg tablete*: gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas, 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 1 un „R” atzīmi otrā pusē.
- *1,5 mg tablete*: dzeltenīgi oranžas, apaļas, abpusēji izliektas, 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 1.5 un „R” atzīmi otrā pusē.

- *2 mg tablete*: gaiši oranžas, apaļas, abpusēji izliektas, 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 2 un „R” atzīmi otrā pusē.
- *2,5 mg tablete*: sarkanīgi oranžas, apaļas, abpusēji izliektas, 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 2.5 un „R” atzīmi otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniska trombemboliska pulmonālā hipertensija (HTEPH)

Adempas ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar II-III funkcionālo klasi pēc PVO klasifikācijas sekojošām slimībām:

- neoperējamu HTEPH,
- HTEPH, kas saglabājas vai recidivē pēc ķirurģiskas ārstēšanas, lai uzlabotu slodzes toleranci (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pulmonālā arteriālā hipertensija (PAH)

Pieaugušie

Adempas ir paredzēts lietošanai monoterapijā vai tās kombinācijā ar endotelīna receptoru antagonistiem slodzes tolerances uzlabošanai pieaugušiem pacientiem ar II-III funkcionālās klases pulmonālu arteriālu hipertensiju (PAH) pēc PVO klasifikācijas.

Efektivitāte tika novērota pacientiem ar PAH, tai skaitā idiopātisku vai iedzimtu PAH vai PAH, ko izraisījusi saistaudu sistēmas slimība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatrikie pacienti

Adempas ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar endotelīna receptoru antagonistiem pediatrikās populācijas pacientiem ar II-III funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas vecumā līdz 18 gadiem un ar ķermeņa masu ≥ 50 kg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts ar pieredzi HTEPH vai PAH ārstēšanā.

Devas

Sākuma deva

Ieteicamā sākuma deva ir 1 mg 3 reizes dienā 2 nedēļas. Tabletes jālieto 3 reizes dienā, ievērojot aptuveni 6 līdz 8 stundu intervālu starp devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devas palielināšana

Pieaugušie pacienti

Deva jāpalielina par 0,5 mg 3 reizes dienā ik pēc divām nedēļām līdz maksimālajai devai 2,5 mg 3 reizes dienā, ja sistoliskais asinsspiediens ir ≥ 95 mmHg un pacientam nav hipotensijas pazīmju vai simptomu. Dažiem PAH pacientiem 6 minūšu staigāšanas tests (6MWD–6-minute walk distance) pietiekami uzlabojas, lietojot 1,5 mg devu 3 reizes dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja sistoliskais asinsspiediens samazinās zem 95 mmHg, jāturpina lietot esošā deva, ja vien pacientam nav hipotensijas pazīmju vai simptomu. Ja devas palielināšanas laikā sistoliskais asinsspiediens samazinās zem 95 mmHg un pacientam novēro hipotensijas pazīmes vai simptomus, esošā deva jāsamazina par 0,5 mg 3 reizes dienā.

Pediatriiskie pacienti no 6 gadu vecuma

Adempas ir pieejams lietošanai tablešu veidā pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg. Riociguata devas palielināšana jāveic, pamatojoties uz pacienta sistolisko asinsspiedienu un vispārējo panesamību pēc ārstējošā ārsta/veselības aprūpes speciālista ieskatiem. Ja vecuma grupā no 6 līdz < 12 gadiem sistoliskais asinsspiediens ir ≥ 90 mmHg vai vecuma grupā no 12 līdz < 18 gadiem sistoliskais asinsspiediens ir ≥ 95 mmHg un pacientam nav hipotensijas pazīmju vai simptomu, deva jāpalielina par 0,5 mg ik pēc 2 nedēļām līdz maksimālajai devai 2,5 mg 3 reizes dienā.

Ja sistoliskais asinsspiediens samazinās zem šiem noteiktajiem rādītājiem, jāturpina lietot esošā deva, ja vien pacientam nav hipotensijas pazīmju vai simptomu. Ja devas palielināšanas laikā sistoliskais asinsspiediens samazinās zem noteiktajiem rādītājiem vai pacientam novēro hipotensijas pazīmes un simptomus, esošā deva jāsamazina par 0,5 mg 3 reizes dienā.

(Sīkāku informāciju par citām indikācijām un citām vecuma grupām skatīt zemāk)

Uzturošā deva

Jāturpina lietot izvēlētā individuālā deva, ja vien neparādās hipotensijas pazīmes un simptomi. Maksimālā kopējā dienas deva ir 7,5 mg (tas ir, 2,5 mg 3 reizes dienā) pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 50 kg.

Ja deva tiek izlaista, ārstēšana jāturpina, lietojot nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja devas panesamība ir slikta, jebkurā laikā var apsvērt devas samazināšanu.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja ārstēšana jāpārtrauc uz 3 dienām vai ilgāku laika periodu, atsāk ārstēšanu ar 1 mg 3 reizes dienā 2 nedēļas un turpina ārstēšanu ar iepriekš aprakstīto devas palielināšanas shēmu.

Pāreja no fosfodiesterāzes-5 (PDE5) inhibitoriem uz riociguatu un otrādi

Sildenafilā lietošana pieaugušajiem un bērniem ir jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms riociguata lietošanas.

Tadalafila lietošana pieaugušajiem un bērniem ir jāpārtrauc vismaz attiecīgi 48 stundas un 72 stundas pirms riociguata lietošanas.

Riociguata lietošana pieaugušajiem un bērniem jāpārtrauc vismaz 24 stundas pirms PDE5 inhibitora lietošanas.

Ieteicams kontrolēt hipotensijas pazīmes un simptomus pēc jebkādas pārejas (skatīt 4.3., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Izmantojot individuālu devas palielināšanu (IPD) ārstēšanas sākumā, devu iespējams pielāgot pacienta vajadzībām.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem) pastāv paaugstināts hipotensijas risks, tāpēc individuālās devas palielināšanas laikā jāievēro īpaša piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) pētījumi nav veikti, tāpēc šiem pacientiem riociguata lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) konstatēta lielāka šo zāļu iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro individuālās devas palielināšanas laikā.

Klīniskie dati par lietošanu bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir nepietiekami, un nav datu par pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Tāpēc riociguata lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 80-30 ml/min) konstatēta lielāka šo zāļu iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pastāv lielāks hipotensijas risks, tāpēc individuālās devas palielināšanas laikā jāievēro īpaša piesardzība.

Klīniskie dati par lietošanu bērniem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti, kuri lieto stabilas spēcīgu CYP / P glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP- breast cancer resistance protein) devas

Riociguata vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem vairāku citohroma CYP grupas enzīmiem un P-gp / BCRP inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piem., ketokonazolu, itraconazolu) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piem., ritonavīru), pastiprina riociguata iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Uzsākot riociguata lietošanu pacientiem, kuri lieto stabilas spēcīgu CYP un P-gp / BCRP inhibitoru devas, jāapsver sākuma deva 0,5 mg 3 reizes dienā hipotensijas riska mazināšanai. Gan uzsākot terapiju, gan ārstēšanas laikā ir nepieciešams kontrolēt hipotensijas pazīmes un simptomus. Ja pacientam rodas hipotensijas pazīmes vai simptomi, lietojot riociguata devu 1,0 mg vai lielāku, jāapsver devas samazināšana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Klīniskie dati par bērniem, kuri vienlaicīgi saņem sistēmisku ārstēšanu ar spēcīgiem CYP / P-gp un BCRP inhibitoriem, nav pieejami.

Pediatrikālā populācija

Riociguata drošums un efektivitāte, lietojot riociguatu, nav pierādīta šādās pediatrikālās populācijas apakšgrupās:

- bērni vecumā līdz < 6 gadiem (skatīt 4.1. apakšpunktu) drošuma dēļ. Neklīniskie dati uzrāda nevēlamu ietekmi uz augošiem kauliem (skatīt 5.3. apakšpunktu);
- bērni ar PAH vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, kuriem sistoliskais asinsspiediens ārstēšanas sākumā ir < 90 mmHg (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- bērni un pusaudži ar PAH vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuriem sistoliskais asinsspiediens ārstēšanas sākumā ir < 95 mmHg (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- bērni un pusaudži ar HTEPH vecumā līdz < 18 gadiem (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Klīnisko pētījumu dati nav pieejami. Tāpēc riociguatu nav ieteicams lietot šīm populācijām.

Smēķētāji

Aktīviem smēķētājiem jāiesaka atmet smēķēšanu, jo pastāv vājākas atbildes reakcijas risks. Riociguata koncentrācija plazmā smēķētājiem ir mazāka, salīdzinot ar nesmēķētājiem. Smēķējošiem pacientiem vai pacientiem, kuri uzsāk smēķēšanu ārstēšanas laikā, var būt nepieciešama devas palielināšana līdz maksimālajai dienas devai – 2,5 mg 3 reizes dienā (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuri atmet smēķēšanu, var būt nepieciešama devas samazināšana.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Uzturs

Tabletes var lietot ēšanas laikā vai tukšā dūšā. Pacientiem ar noslieci uz hipotensiju nerekomendē mainīt riociguata lietošanu ēšanas laikā uz lietošanu tukšā dūšā, jo, lietojot riociguatu tukšā dūšā, tā līmenis plazmā paaugstinās salīdzinājumā ar lietošanu ēšanas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu)

Sasmalcinātas tabletes

Pacientiem, kuri nespēj norīt veselas tabletes, Adempas tabletes var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai mīkstu uzturu, piemēram, ābolu biezeni tieši pirms lietošanas un lietot iekšķīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Vienlaicīga lietošana ar PDE-5 inhibitoriem (piemēram, sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu) (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.4., 4.5. un 4.6. apakšpunktu).
- Vienlaicīga lietošana ar nitrātiem vai slāpekļa oksīda veidotājiem (piemēram, amilnitrītu) jebkādā zāļu formā, tai skaitā rekreācijas (izklaides) vielām – tā sauktiem „poperiem” (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Vienlaicīga lietošana ar citiem šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem.
- Ārstēšanas uzsākšana
 - bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem, kuriem sistoliskais asinsspiediens ir < 90 mmHg;
 - acienti vecumā līdz ≥ 12 gadiem, kuriem sistoliskais asinsspiediens ir < 95 mmHg.
- Pacienti ar pulmonālu hipertensiju saistībā ar idiopātisku intersticiālo pneimoniju (PH-IIP) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Riociguats galvenokārt pētīts pulmonālās arteriālās hipertensijas pacientiem ar idiopātisku vai iedzimtu PAH un PAH, ko izraisījusi saistaudu sistēmas slimība. Riociguata citu PAH formu ārstēšanai nav pētīta, lietošana nav ieteicama (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hroniskas trombemboliskas pulmonālās hipertensijas gadījumā izvēles terapija ir pulmonālā endarterektomija, jo tai ir iespējams ārstējošs efekts. Atbilstoši vispārpieņemtai medicīnas praksei speciālistam jāizvērtē operācijas iespēja pirms riociguata terapijas uzsākšanas.

Pulmonāla venookluzīva slimība

Pulmonālie vazodilatatori var būtiski pasliktināt kardiovaskulāro stāvokli pacientiem ar pulmonālu venookluzīvu slimību (PVOS). Tāpēc riociguata lietošana šiem pacientiem nav ieteicama. Ja parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver iespējama saistība ar PVOS un ārstēšana ar riociguatu jāpārtrauc.

Asiņošana no elpceļiem

Pulmonālās hipertensijas pacientiem ir paaugstināts elpceļu asiņošanas risks, īpaši pacientiem, kuri lieto antikoagulantus. Pacientus, kas lieto antikoagulantus, ieteicams rūpīgi uzraudzīt atbilstoši vispārpieņemtai praksei.

Lietojot riociguatu, var palielināties nopietnu un letālu elpceļu asiņošanu risks, īpaši pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, nesēnām nopietnām asins atklepošanas epizodēm, tai skaitā epizodēm, kuras tika ārstētas ar bronhiālo artēriju embolizāciju. Riociguatu nevajadzētu lietot pacientiem ar nopietnu asins atklepošanu anamnēzē vai pacientiem ar bronhiālo artēriju embolizāciju anamnēzē. Elpceļu asiņošanas gadījumā ārstējošajam ārstam regulāri jāizvērtē ārstēšanas turpināšanas ieguvuma/riska attiecība.

Nopietna asiņošana radās 2,4% (12/490) pacientu riociguata lietotāju grupā salīdzinājumā ar 0/214 pacientiem placebo grupā. Nopietna asins atklepošana radās 1% (5/490) pacientu riociguata lietotāju grupā salīdzinājumā ar 0/214 pacientiem placebo grupā, tai skaitā bija viens letāls iznākums. Par nopietnas asiņošanas gadījumiem tika uzskatīti arī vagināla asiņošana 2 pacientiem, asiņošana katetera vietā 2 pacientiem un pa 1 gadījumam subdurāla hematoma, asins atvemsana un intraabdomināla hemorāģija.

Hipotensija

Riociguatam piemīt vazodilatatora īpašības, kas var izpausties kā asinsspiediena pazemināšanās. Pirms riociguata izrakstīšanas ārstam rūpīgi jāizvērtē, vai vazodilatācija nevēlami neietekmēs pacientus ar atsevišķām blakusslimībām (piemēram, pacientus, kas lieto antihipertensīvu terapiju, vai pacientus ar

hipotensiju miera stāvoklī, hipovolēmiju, smagu kreisā kambara izejas trakta obstrukciju vai autonomās nervu sistēmas disfunkciju).

Riociguatu nedrīkst lietot pacienti, kuriem sistoliskais asinsspiediens ir zemāks par 95 mmHg (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, ir augstāks hipotensijas risks. Tāpēc, nozīmējot riociguatu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība.

Nieru darbības traucējumi

Ir ierobežoti dati par pieaugušajiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), un nav datu par pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, tāpēc šiem pacientiem riociguata lietošana nav ieteicama. Pivotalajos pētījumos tika iekļauti pacienti ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Šiem pacientiem riociguata iedarbība pastiprinās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem ir hipotensijas risks, individuālās devas palielināšanas laikā jāievēro īpaša piesardzība.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) dati nav iegūti; šiem pacientiem riociguata lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atbilstoši FK datiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) konstatēja lielāku riociguata iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro individuālās devas palielināšanas laikā.

Klīniskā pieredze par riociguata lietošanu pacientiem ar paaugstinātu aknu aminotransferāžu koncentrāciju (> 3 x pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) vai palielinātu tiešā bilirubīna koncentrāciju (> 2 x pārsniedz NAR) pirms ārstēšanas uzsākšanas nav iegūta; šiem pacientiem riociguata lietošana nav ieteicama.

Grūtniecība/kontracepcija

Riociguats ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc sievietēm dzimuma pacientēm, kurām ir iespējams grūtniecības risks, jālieto efektīva kontracepcijas metode. Tiek rekomendēts veikt grūtniecības testus katru mēnesi.

Smēķētāji

Smēķētājiem riociguata koncentrācija plazmā ir samazināta salīdzinājumā ar nesmēķētājiem. Pacientiem, kuri riociguata terapijas laikā uzsāk vai pārtrauc smēķēšanu, var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

- Vienlaicīga riociguata lietošana ar spēcīgiem vairāku citohroma CYP grupas enzīmu un P-gp/BCRP inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu, posakonazolu, itraconazolu) vai HIV proteāzes inhibitoriem (piemēram, ritonavīru), jo izraisa izteikti palielinātu riociguata iedarbību (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).
- Pacientiem, kuri lieto stabilas spēcīgu CYP un P-gp / BCRP devas, ieguvuma/riska attiecība ir jāizvērtē individuāli pirms riociguata nozīmēšanas. Hipotensijas riska mazināšanai ir jāapsver devas samazināšana un hipotensijas pazīmju un simptomu uzraudzība.
- Pacientiem, kuri lieto stabilu riociguata devu, nav ieteicama spēcīgu CYP un P-gp / BCRP lietošanas uzsākšana, jo ierobežotu datu dēļ nav pieejamas devas rekomendācijas.
- Vienlaicīga riociguata lietošana ar spēcīgiem CYP1A1 inhibitoriem, piemēram, tirozīna kināzes inhibitoru erlotinību, un spēcīgiem P-glikoproteīna (P-gp)/krūts vēža rezistences proteīna

(BCRP) inhibitoriem, piemēram, imūnsupresīvu līdzekli A ciklosporīnu, var palielināt riociguata iedarbību (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Šīs zāles jālieto piesardzīgi. Jākontrolē asinsspiediens un jāapsver riociguata devas samazināšana.

Adempas satur laktozi

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Adempas satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Pilnīgi dati par mijiedarbību pediatriskajā populācijā nav zināmi. Lietojot zāles pediatriskajā populācijā, jāņem vērā pieaugušajiem iegūtie dati par mijiedarbību un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Nitrāti

Veicot klīnisku pētījumu, tika konstatēts, ka vislielākā riociguata deva (2,5 mg tabletes 3 reizes dienā) potencē sublingvāli 4 un 8 stundas pēc tā lietošanas lietota nitroglicerīna (0,4 mg) asinsspiedien pazeminošo iedarbību. Tāpēc vienlaicīga riociguata lietošana ar nitrātiem vai slāpekļa oksīda veidotājiem (piemēram, amilnitrītu), jebkādā zāļu formā, tai skaitā rekreācijas (izklaides) vielām – tā sauktiem „poperiem”, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

PDE-5 inhibitori

Preklīniskajos pētījumos ar dzīvnieku modeļiem tika konstatēta papildu asinsspiedien pazeminoša iedarbība, kombinējot riociguatu ar sildenafilu vai vardenafilu. Palielinot devas, dažos gadījumos konstatēja lielāku nekā papildinošu ietekmi uz sistēmisko asinsspiedien.

Veicot mijiedarbības pilotpētījumu 7 pacientiem ar PAH, kas lietoja stabilu sildenafilu devu (20 mg 3 reizes dienā), vienreizēju riociguata devu nozīmēšana (secīga 0,5 mg un 1 mg lietošana) izraisīja papildu hemodinamisko iedarbību. Šajā pētījumā netika pētītas devas, kas lielākas par 1 mg. 18 pacientiem ar PAH tika veikts 12 nedēļu ilgs kombinēts pētījums, kurā salīdzināja stabilas sildenafilu devas (20 mg 3 reizes dienā) un riociguata (no 1,0 mg līdz 2,5 mg 3 reizes dienā) lietošanu ar sildenafilu monoterapijas lietošanu. Ilgstošā šī pētījuma pagarinājumā (nekontrolētā) vienlaicīga sildenafilu un riociguata lietošana radīja biežāku pētījuma pārtraukšanu, galvenokārt hipotensijas dēļ. Pierādījumi par zāļu kombinācijas labvēlīgu klīnisko iedarbību pētītajā populācijā netika iegūti. Vienlaicīga riociguata lietošana ar PDE-5 inhibitoriem (piemēram, sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu) ir kontrindicēta (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

RESPITE bija 24 nedēļu ilgs nekontrolēts pētījums, lai pētītu pāreju no PDE5 inhibitoriem uz riociguatu 61 pieaugušam PAH pacientam, kuru klīniskais stāvoklis bija stabilizēts ar PDE5 inhibitoriem. Visiem pacientiem bija III funkcionālā klase (pēc PVO klasifikācijas) un 82% pacientu saņēma pamata terapiju ar endotelīna receptoru antagonistu (ERA). Lai veiktu pāreju no PDE5 inhibitoriem uz riociguatu, vidējais no terapijas brīvais laiks sildenafilam bija 1 diena un tadalafilam 3 dienas. Kopumā pētījumā novērotais drošuma profils bija salīdzināms ar galvenos pētījumos novēroto, kad pārejas periodā netika ziņots par nopietnām blakusparādībām. Sešiem pacientiem (10%) novēroja vismaz vienu klīnisku stāvokļa pasliktināšanās gadījumu, tai skaitā 2 nāves gadījumus, kas nebija saistīti ar pētāmajām zālēm. Izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli liecina par pozitīvu ietekmi atlasītajiem pacientiem, piemēram, 6MWD uzlabošanās (+ 31m), smadzeņu natriurētiskā peptīda (NT-proBNP) N-gala prohromonu līmenis (-347 pg / ml) un PVO FK I / II / III / IV,% (2/52/46/0), sirds indekss (+ 0,3 L / min / m2).

Šķīstošās guanilātciklāzes stimulatori

Vienlaicīga riociguata lietošana ar citiem šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Varfarīns/fenprokumons

Vienlaicīga ārstēšana ar riociguatu un varfarīnu neizraisīja papildu ietekmi uz protrombīna laiku. Tāpat nav paredzams, ka vienlaicīga riociguata un citu kumarīna atvasinājumu (piemēram, fenprokumona) lietošana ietekmēs protrombīna laiku.

Pierādīts, ka *in vivo* nepastāv farmakokinētiskā mijiedarbība starp riociguatu un CYP2C9 substrātu varfarīnu.

Acetilsalicilskābe

Riociguats nepotencēja acetilsalicilskābes radīto asins tecēšanas laika pagarināšanos, kā arī neietekmēja trombocītu agregāciju cilvēkiem.

Citu zāļu ietekme uz riociguatu

Riociguata klīrensu no organisma nodrošina oksidatīvais metabolisms, kuru galvenokārt veic citohroma P450 enzīmi (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), neizmainīta riociguata tieša ekskrecija žultī/fēcēs un neizmainīta riociguata izdale caur nierēm glomerulārās filtrācijas ceļā.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP un P-gp / BCRP inhibitoriem

Ļoti aktīva pretretrovīrusu terapija (HAART- highly active antiretroviral therapy)

In vitro abakavīrs, rilpivirīns, efavirenzs, ritonavīrs, kobicistāts un elvitegravīrs inhibēja CYP1A1 un riociguata metabolismu, sākot ar abakavīru kā spēcīgāko inhibitoru. Kobicistāts, ritonavīrs, atazanavīrs un darunavīrs papildus tiek klasificēti kā CYP3A inhibitori. Turklāt ritonavīram novēroja P-gp inhibēšanu.

HAART (tai skaitā dažādas abakavīra, atazanavīra, kobicistāta, darunavīra, dolutegravīra, efavirensa, elvitegravīra, emtricitabīna, lamivudīna, rilpivirīna, ritonavīra un tenofovīra kombinācijas) ietekme uz riociguata iedarbību tika pētīta HIV pacientiem īpašā pētījumā. Vienlaicīga HAART kombināciju lietošana izraisīja riociguata vidējā AUC paaugstināšanos apmēram par 160% un vidējās C_{max} paaugstināšanos apmēram par 30%. Drošuma profils, kas novērots HIV pacientiem, kuri lietoja vienu 0,5 mg riociguata devu kopā ar dažādām HIV zāļu kombinācijām HAART laikā, parasti bija salīdzināms ar citām pacientu grupām.

Lai mazinātu hipotensijas risku pacientiem, kuriem riociguata lietošana tiek uzsākta ar stabilām spēcīgu vairāku CYP (īpaši CYP1A1 un CYP3A4) un P-gp / BCRP inhibitoru devām, piemēram, kā norādīts HAART, jāapsver sākuma devas samazināšana. Šiem pacientiem ieteicams uzraudzīt hipotensijas pazīmes un simptomus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pretsēnīšu līdzekļi

In vitro pierādīts, ka ketokonazols, kas klasificēts kā spēcīgs CYP3A4 un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors, ir CYP un P-gp / krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitors riociguata metabolismam un ekskrecijai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīga 400 mg ketokonazola lietošana vienu reizi dienā izraisīja vidējo AUC paaugstināšanos par 150% (līdz 370%) un vidējo C_{max} paaugstināšanos par 46%. Terminālais eliminācijas pusperiods palielinājās no 7,3 līdz 9,2 stundām un kopējais ķermeņa klīrenss samazinājās no 6,1 līdz 2,4 L / h.

Lai mazinātu hipotensijas risku pacientiem, kuriem riociguata lietošana tiek uzsākta ar stabilām spēcīgu vairāku CYP (īpaši CYP1A1 un CYP3A4) un P-gp / BCRP inhibitoru devām, piemēram, ketokonazolu, posakonazolu vai itraconazolu, jāapsver sākuma devas samazināšana. Šiem pacientiem ieteicams uzraudzīt hipotensijas pazīmes un simptomus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citiem CYP un P-gp / BCRP inhibitoriem

Zāles, kas spēcīgi inhibē P-gp/BCRP, piemēram, imūnsupresīvais līdzeklis ciklosporīns A, jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

UDP-glikoziltransferāzes (UGT) 1A1 un 1A9 inhibitori var palielināt riociguata metabolīta M-1, kas ir farmakoloģiski aktīva viela (farmakoloģiskā aktivitāte: no 10 līdz 3 reizēm vājāks nekā riociguats), iedarbību. Lai šīs vielas varētu lietot vienlaicīgi, tiek rekomendēta devas titrēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

In vitro pētot rekombinantās CYP izoformas, konstatēts, ka visefektīvāk riociguata galvenā metabolīta veidošanas katalizē CYP1A1. Tirozīna kināzes inhibitoru grupa pieder pie spēcīgiem CYP1A1 inhibitoriem, un erlotinibs un gefitinibs uzrāda visspēcīgāko inhibējošo darbību *in vitro*. Tāpēc savstarpējas zāļu mijiedarbības rezultātā, notiekot CYP1A1 inhibīcijai, var palielināties riociguata iedarbība, īpaši smēķētājiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Spēcīgi CYP1A1 inhibitori jālieto, ievērojot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH

Riociguatam pazeminās šķīdība vidē ar neitrālu pH salīdzinājumā ar skābu vidi. Lietojot vienlaicīgi zāles, kas palielina augšējā kuņģa-zarnu trakta pH, var samazināties perorālā biopieejamība.

Vienlaicīgi lietojot antacīdu alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu, riociguata vidējais AUC samazinājās par 34% un vidējais C_{max} par 56% (skatīt 4.2. apakšpunktu). Antacīdi jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc riociguata lietošanas.

Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem

Bosentāns, kas ir vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors, PAH pacientiem izraisīja riociguata līdzsvara koncentrācijas samazināšanos plazmā par 27% (skatīt 4.1. un 5.1. apakšpunktu). Lai lietotu vienlaicīgi ar bosentānu, tiek rekomendēta devas titrēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Riociguata vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram., fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu vai asinszāli) arī var samazināt riociguata koncentrāciju plazmā. Lai lietotu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, tiek rekomendēta devas titrēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smēķēšana

Cigarešu smēķētājiem riociguata iedarbība samazinās par 50-60% (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ieteicams atstāt smēķēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Riociguata ietekme uz citām zālēm

Riociguats un tā galvenais metabolīts ir spēcīgi CYP1A1 inhibitori *in vitro*. Tāpēc nevar izslēgt klīniski būtisku savstarpēju zāļu mijiedarbību ar zālēm, kuru klīrensā būtiska loma ir CYP1A1 nodrošinātai biotransformācijai, piemēram, erlotinibu vai granisetronu.

Riociguats un tā galvenais metabolīts terapeitiskās plazmas koncentrācijās *in vitro* nedarbojas kā galveno CYP izoformu (tai skaitā CYP3A4) vai transporta sistēmu (piemēram, P-gp / BCRP) inhibitori vai induktori.

Riociguata terapijas laikā nav pieļaujama grūtniecība (skatīt 4.3. apakšpunktu). Riociguatam (2,5 mg 3 reizes dienā) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz levonorgestrelu un etinilestradiolu saturošu kombinēto kontracepcijas līdzekļu līmeni plazmā, lietojot tos vienlaikus veselām sievietēm. Ņemot

vērā šo pētījumu, kā arī to, ka riociguats nav neviena atbilstoša metaboliskā enzīma inducētājs, nav paredzama farmakokinētiskā mijiedarbība ar citiem hormonālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/ Kontracepcija

Sievietēm un pusaudzēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar riociguatu jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par riociguata lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti un placentārās barjeras šķērsošanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc riociguats ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tiek rekomendēts katru mēnesi veikt grūtniecības testu.

Barošana ar krūti

Dati par riociguata lietošanu krūts barošanas laikā nav pieejami. Dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka riociguats izdalās pienā. Tā kā ir nopietnu blakusparādību rašanās risks zīdaiņiem, riociguats nav ieteicams barošanas ar krūti laikā. Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Terapijas laikā ar šīm zālēm barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Cilvēkiem nav veikti īpaši pētījumi, lai izvērtētu riociguata ietekmi uz fertilitāti. Reproduktivitātes toksicitātes pētījumā žurkām konstatēja samazinātu sēklinieku masu, bet ietekme uz fertilitāti netika konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs atradnes nozīme cilvēkiem nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Riociguats mēreni ietekmē spēju braukt ar riteni, vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ziņots par reiboni, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms braukšanas ar riteni, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas pacientiem vajadzētu pārlicināties par savu reakciju pēc šo zāļu lietošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Riociguata drošumu pieaugušajiem izvērtēja III fāzes pētījumos vairāk nekā 650 pacientiem ar HTEPH un PAH, kas saņēma vismaz vienu riociguata devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Veicot ilgāku novērošanu nekontrolētos ilgtermiņa pētījuma pagarinājumos, drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots ar placebo kontrolētos III fāzes pētījumos.

Vairums nevēlamo blakusparādību izraisīja gludo muskuļu šūnu relaksācija asinsvados vai kuņģa-zarnu traktā.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja visbiežāk un kuras novēroja $\geq 10\%$ pacientu riociguata terapijas grupā (līdz 2,5 mg 3 reizes dienā TRD), bija galvassāpes, reibonis, dispepsija, perifēra tūska, slikta dūša, caureja un vemšana.

HTEPH un PAH pacientiem, kuri lietoja riociguatu, novērota nopietna asins atklepošana un plaušu asiņošana, tai skaitā gadījumi ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Konstatētais HTEPH un PAH pacientu Adempas lietošanas drošuma profils ir līdzīgs, tāpēc nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas 12 un 16 nedēļas ilgajos placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos, ir apvienotas un kopējais sastopamības biežums attēlots turpmākajā tabulā (skatīt 1. tabulu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmākajā tabulā, atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot Adempas. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem pacientiem, par kurām ziņoja Adempas III fāzes pētījumos (apkopotie CHEST 1 un PATENT 1 dati)

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		Gastroenterīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija (tai skaitā atbilstošie laboratorijas rādītāji)	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes		
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asins atklepošana Deguna asiņošana Aizlikts deguns	Plaušu asiņošana*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Dispepsija Caureja Slikta dūša Vemšana	Gastrīts Gastroezofageālā refluksa slimība Disfāģija Sāpes kuņģa-zarnu traktā un sāpes vēderā Aizcietējumi Vēdera uzpūšanās	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska		

* nekontrolētos ilgstošos pētījumu pagarinājumos ziņots par letālu plaušu asiņošanu

Pediatrikie pacienti

Riociguata drošumu izvērtēja 24 pediatrikiem pacientiem vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem 24 nedēļu ilgā atklātā, nekontrolētā pētījumā (PATENT-CHILD), kas ietvēra 8 nedēļu ilgu individuālās devas titrēšanas fāzi, sākot ar 1 mg (pielāgojot ķermeņa masai), un līdz 16 nedēļu ilgu uzturošās devas fāzi (skatīt 4.2. apakšpunktu), kam sekoja izvēles ilgtermiņa pētījuma pagarinājuma fāze. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, ieskaitot ilgtermiņa pētījuma pagarinājuma fāzi, bija hipotensija un galvassāpes, par kurām ziņoja attiecīgi 4 no 24 pacientiem un 2 no 24 pacientiem.

Kopumā drošuma dati atbilst pieaugušiem pacientiem novērotajam drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par nejaušu pārdozēšanu pieaugušajiem, lietojot kopējās riociguata dienas devas no 9 līdz 25 mg 2 līdz 32 dienas ilgi. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas blakusparādībām pēc mazāku devu lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pārdozēšanas gadījumā pēc nepieciešamības jālieto standarta simptomātiska terapija. Izteiktas hipotensijas gadījumā var būt nepieciešama aktīva kardiovaskulārās sistēmas atbalsta terapija.

Ņemot vērā izteikto saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, nav paredzams, ka riociguatu no organisma varētu izdalīt ar dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antihipertensīvi līdzekļi (antihipertensīvi līdzekļi pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai)
ATĶ kods: C02KX05

Darbības mehānisms

Riociguats ir šķīstošs guanilātciklāzes (sGC – *soluble guanylate cyclase*) – kardiopulmonālās sistēmas enzīma, un slāpekļa oksīda (NO – *nitric oxide*) receptora stimulētājs. NO piesaistās sGC, enzīms katalizē cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMF) signālmolekulas sintēzi. Intracelulārajam cGMF ir būtiska loma asinsvadu tonusa, proliferācijas, fibrozes un iekaisuma procesu regulācijā.

Pulmonālā hipertensija ir saistīta ar endotēlija disfunkciju, traucētu NO sintēzi un nepietiekamu NO-sGC-cGMF ceļa stimulāciju.

Riociguatam piemīt divējāda darbība. Tas palielina sGC jutību pret endogēno NO, stabilizējot NO-sGC saistīšanos. Riociguats arī neatkarīgi no NO tieši stimulē sGC.

Riociguats atjauno NO-sGC-cGMF ceļu un palielina cGMF veidošanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Riociguats atjauno NO-sGC-cGMF ceļu, kas būtiski uzlabo plaušu asinsvadu hemodinamiku un palielina slodzes toleranci.

Pastāv tieša saistība starp riociguata plazmas koncentrāciju un hemodinamikas rādītājiem, piemēram, sistēmisko un plaušu asinsvadu pretestību, sistolisko asinsspiedienu un sirds izsviedi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte pieaugušajiem HTEPH pacientiem

261 pieaugušam pacientam ar neoperējamu hronisku trombembolisku pulmonālo hipertensiju (HTEPH) (72%) vai HTEPH, kas saglabājusies vai recidivējusi pēc pulmonālas endarterektomijas (PEA; 28%), tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, daudzpacienāls, placebo kontrolēts, III fāzes pētījums (CHEST-1). Pirmo 8 nedēļu laikā riociguata devu palielināja ik pēc 2 nedēļām atbilstoši pacienta sistoliskajam asinsspiedienam un hipotensijas pazīmēm vai simptomiem līdz optimālai individuālai devai (diapazonā no 0,5 mg līdz 2,5 mg 3 reizes dienā), ko pēc tam saglabāja nemainīgu

nākamās 8 nedēļas. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija izmaiņas 6 minūšu staigāšanas testā (6MWD–*6-minute walk distance*) pēdējā vizītē (16. nedēļa) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, kas koriģēts attiecībā pret placebo.

Pēdējā vizītē konstatētais 6MWD palielinājums pacientiem riociguata grupā bija 46 m (95% ticamības intervāls (TI): no 25 m līdz 67 m; $p < 0,0001$) salīdzinājumā ar placebo. Rezultāti bija konsekventi galvenajās izvērtētajās apakšgrupās (ITT analīze, skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Riociguata ietekme uz 6MWD pētījuma CHEST-1 pēdējā vizītē

Visu pacientu populācija	Riociguats (n=173)	Placebo (n=88)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI, [p vērtība]	46 no 25 līdz 67 [$< 0,0001$]	
FC III pacientu populācija	Riociguats (n=107)	Placebo (n=60)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI, [p vērtība]	56 no 29 līdz 83	
FC II pacientu populācija	Riociguats (n=55)	Placebo (n=25)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI, [p vērtība]	25 no -10 līdz 61	
Neoperējamo pacientu populācija	Riociguats (n=121)	Placebo (n=68)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI	54 No 29 līdz 79	
HTEPH pēc PEA pacientu populācija	Riociguats (n=52)	Placebo (n=20)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI	27 no-10 līdz 63	

Slodzes tolerances uzlabošanās kombinējās ar vairāku klīniski nozīmīgu sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanos. Šīs atradnes bija saskaņā ar citiem hemodinamikas rādītāju uzlabojumiem.

3. tabula. Riociguata ietekme uz PVR, NT-proBNP un funkcionālo klasi pēc PVO klasifikācijas pētījuma CHEST-1 pēdējā vizītē

PVR	Riociguats (n=151)	Placebo (n=82)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% TI, [p vērtība]	-246,4 no -303,3 līdz -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguats (n=150)	Placebo (n=73)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (ng/l) 95% TI, [p vērtība]	-444,0 no -843,0 līdz -45,0 [$< 0,0001$]	
Izmaiņas funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas	Riociguats (n=173)	Placebo (n=87)
Uzlabošanās	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabila	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pasliktināšanās	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p vērtība	0,0026	

PVR= pulmonālā vaskulārā rezistence

Nevēlami notikumi, kuru dēļ tika pārtraukta terapija, vienlīdz bieži radās abās terapijas grupās (riociguata individuālās devas palielināšana (IPD) 1,0-2,5 mg 2,9%; placebo 2,3%).

HTEPH ilgstoša ārstēšana

Atklātā pētījuma pagarinājumā (CHEST-2) tika iekļauti 237 pieaugušie pacienti, kas bija pabeiguši CHEST-1. Pētījuma beigās vidējais (SN) ārstēšanas ilgums kopējā grupā bija 1285 (709) dienas, un ilguma mediāna bija 1174 dienas (no 15 līdz 3512 dienām). Kopumā 221 pacientam (93,2%) terapijas ilgums bija apmēram 1 gads (vismaz 48 nedēļas), 205 pacientiem (86,5%) apmēram 2 gadi (vismaz 96 nedēļas), un 142 pacientiem (59,9%) apmēram 3 gadi (vismaz 144 nedēļas). Terapijas ilgums kopumā bija 834 pacientgadi.

Drošuma profils CHEST-2 bija līdzīgs tam, kādu novēroja pivotālajos pētījumos. Pēc riociguata terapijas kopējā populācijā vidējā 6MWD uzlabojās par 53 m pēc 12 mēnešiem (n=208), par 48 m pēc 24 mēnešiem (n=182) un par 49 m pēc 36 mēnešiem (n=117) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. 6MWD uzlabošanās saglabājās līdz pētījuma beigām.

4.tabula parādīts pacientu proporcionālais iedalījums* atbilstoši izmaiņām PVO funkcionālajā klasē riociguata terapijas laikā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

4.tabula: CHEST-2: Izmaiņas funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas

Terapijas ilgums CHEST-2	Izmaiņas funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas (n=pacientu skaits (%))		
	Uzlabojies	Stabils	Pasliktinājies
1 gads (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 gadi (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 gadi (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Pacienti piedalījās pētījumā līdz brīdim, kad zāles tika reģistrētas un kļuva komerciāli pieejamas viņu valstī.			

Pēc ārstēšanas ar riociguatu dzīvildzes varbūtība pēc 1 gada bija 97%, pēc 2 gadiem – 93% un pēc 3 gadiem – 89%.

Efektivitāte pieaugušajiem PAH pacientiem

443 pieaugušiem pacientiem ar PAH tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, daudznacionāls, placebo kontrolēts, III fāzes pētījums (PATENT-1) (individuāla riociguata devas palielināšana līdz 2,5 mg 3 reizes dienā: n=254, placebo: n=126, riociguata devas palielināšana līdz „fiksētai” 1,5 mg devai (izpētes devas grupa, netika veikta statistiskā analīze; n=63)). Pacienti vai nu iepriekš nebija saņēmuši nekādu ārstēšanu (50%), vai arī iepriekš bija ārstēti ar ERA (43%) vai prostaciklīna analogu (inhalējamu, perorālu vai subkutānu; 7%), un viņiem bija diagnosticēta idiopātiska vai iedzimta PAH (63,4%), PAH, ko izraisisusi saistaudu sistēmas slimība (25,1%) un iedzimta sirds slimība (7,9%). Pirmo 8 nedēļu laikā riociguata devu palielināja ik pēc 2 nedēļām atbilstoši pacienta sistoliskajam asinsspiedienam un hipotensijas pazīmēm vai simptomiem līdz optimālai individuālai devai (diapazonā no 0,5 mg līdz 2,5 mg 3 reizes dienā), ko pēc tam saglabāja nemainīgu nākamās 4 nedēļas. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija izmaiņas 6MWD pēdējā vizītē (12. nedēļa) salīdzinājuma ar sākuma stāvokli, kas koriģēts attiecībā pret placebo.

Pēdējā vizītē 6MWD pieaugums grupā, kur izmantoja individuālo devas palielināšanu (IPD), bija 36 m (95% TI: no 20 m līdz 52 m; p<0,0001) salīdzinājumā ar placebo. Pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu (n=189), pieaugums bija 38 m, bet pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu–36 m (ITT analīze, skatīt 5. tabulu). Veicot apakšgrupu izpētes analīzi, iepriekš ar ERA ārstētiem pacientiem (n=167) konstatēja uzlabošanos par 26 m (95% TI: no 5 m līdz 46 m) un iepriekš ar prostaciklīna analogiem ārstētiem pacientiem (n=27)–uzlabošanos par 101 m (95% TI: no 27 m līdz 176 m).

5. tabula. Riociguata ietekme uz 6MWD pētījuma PATENT-1 pēdējā vizītē

Visu pacientu populācija	Riociguata IPD (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguata devas fiksēta palielināšana (FP) (n=63)
Sākotnējastāvokļa rādītājs(m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI, [p vērtība]	36 no 20 līdz 52 [$< 0,0001$]		
FC III pacientu populācija	Riociguata IPD (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguata devas fiksēta palielināšana (FP)

			(n=39)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar [sākotnējo rādītāju (m)] [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI, [p vērtība]	58 no 35 līdz 81		
FC II pacientu populācija	Riociguata IPD (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguata devas fiksēta palielināšana (FP) (n=19)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI, [p vērtība]	10 no -11 līdz 31		
Iepriekš neārstētu pacientu populācija	Riociguata IPD (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguata FP (n=32)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI	38 no 14 līdz 62		
Iepriekš ārstētu pacientu populācija	Riociguata IPD (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguata FP (n=31)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs(m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (m) 95% TI	36 no 15 līdz 56		

Slodzes tolerances uzlabošanās kombinējās ar konsekventu vairāku klīniski nozīmīgu sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanos. Šī atradne atbilda vēl citu hemodinamikas rādītāju uzlabojumam (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Riociiguata ietekme uz PVR un NT-proBNP pētījuma PATENT-1 pēdējā vizītē

PVR	Riociiguata IPD (n=232)	Placebo (n=107)	Riociiguata FP (n=58)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju PVR (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% TI, [p vērtība]	-225,7 no -281,4 līdz -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociiguata IPD (n=228)	Placebo (n=106)	Riociiguata FP (n=54)
Sākotnējā stāvokļa rādītājs ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Atšķirība, koriģēta pret placebo (ng/l) 95% TI, [p vērtība]	-431,8 no -781,5 līdz -82,1 [$< 0,0001$]		
Izmaiņas funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas	Riociiguata IPD (n=254)	Placebo (n=125)	Riociiguata FP (n=63)
Uzlabošanās	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabila	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pasliktināšanās	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p vērtība	0,0033		

Pacientiem riociiguata grupā laiks līdz klīniskai pasliktināšanai bija būtiski ilgāks salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā ($p = 0,0046$; stratificēts log-ranga tests) (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Riociiguata ietekme uz klīniskās pasliktināšanās gadījumiem pētījumā PATENT-1

Klīniskās pasliktināšanās gadījumi	Riociiguata IPD (n=254)	Placebo (n=126)	Riociiguata FP (n=63)
Pacienti ar klīnisku pasliktināšanos	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [±]
Nāve	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitalizācija PH dēļ	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
6MWD samazināšanās PH dēļ	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Nepārtraukta funkcionālās klases pasliktināšanās PH dēļ	0	1 (0,8%)	0
Jaunas PH terapijas uzsākšana	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacientiem riociiguata grupā novēroja būtisku Borg CR 10 dispnojas skalas uzlabojumu (vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD): riociiguats -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Nevēlami notikumi, kuru dēļ tika pārtraukta terapija, retāk radās abās riociiguata terapijas grupās nekā placebo grupā (riociiguata IPD 1,0-2,5 mg 3,1%; riociiguata FP 1,6%; placebo 7,1%).

PAH ilgstoša ārstēšana

Atklātā pētījuma pagarinājumā (PATENT-2) tika iekļauti 396 pieaugušie pacienti, kas bija pabeiguši pētījumu PATENT-1.

PATENT-2 vidējais (SN) ārstēšanas ilgums kopējā grupā (neskaitot PATENT-1) bija 1375 (772) dienas, un ilguma mediāna bija 1331 diena (no 1 līdz 3565 dienām). Kopumā 90% pacientu terapijas ilgums bija apmēram 1 gads (vismaz 48 nedēļas), 85% pacientu apmēram 2 gadi (vismaz 96 nedēļas), un 70% pacientu apmēram 3 gadi (vismaz 144 nedēļas). Terapijas ilgums kopumā bija 1491 pacientgads.

Drošuma profils PATENT-2 bija līdzīgs tam, kādu novēroja pivotālajos pētījumos. Pēc riociguata terapijas kopējā populācijā vidējā 6MWD uzlabojās par 50 m pēc 12 mēnešiem (n=347), par 46 m pēc 24 mēnešiem (n=311) un par 46 m pēc 36 mēnešiem (n=238) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. 6MWD uzlabošanās saglabājās līdz pētījuma beigām.

8.tabulā parādīts pacientu proporcionālais iedalījums* atbilstoši izmaiņām PVO funkcionālajā klasē riociguata terapijas laikā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

8.tabula: PATENT-2: Izmaiņas funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas

PATENT-2 terapijas ilgums	Izmaiņas funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas (n=pacientu skaits (%))		
	Uzlabojies	Stabils	Pasliktinājies
1 gads (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 gadi (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 gadi (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)

* Pacienti piedalījās pētījumā līdz brīdim, kad zāles tika reģistrētas un kļuva komerciāli pieejamas viņu valstī.

Pēc ārstēšanas ar riociguatu dzīvildzes iespējamība pēc 1 gada bija 97%, pēc 2 gadiem – 93% un pēc 3 gadiem – 88%.

Efektivitāte pediatrikajiem pacientiem ar PAH

PATENT-CHILD pētījums

Riociguata drošumu un panesamību, lietojot 3 reizes dienā 24 nedēļas ilgi, izvērtēja atklātā, nekontrolētā pētījumā 24 pediatrikās populācijas pacientiem ar PAH vecumā no 6 līdz mazāk nekā 18 gadiem (mediāna: 9,5 gadi). Pētījumā iekļāva tikai tos pacientus, kuri saņēma stabilas ERA (n=15; 62,5%) vai ERA + prostaciklīna analogs (PCA) (n=9; 37,5%) devas, un pētījuma laikā viņi turpināja uzsāktu PAH ārstēšanu. Pētījuma galvenais pētnieciskais efektivitātes mērķa kritērijs bija slodzes tolerance (6MWD).

PAH cēloņi bija idiopātiska slimība (n=18; 75,0%), persistējoša iedzimta PAH pēc šunta slēgšanas (n=4; 16,7%), iedzimta PAH (n=1; 4,2%) un pulmonāla hipertensija saistībā ar attīstības anomālijām (n=1; 4,2%). Pētījumā iekļāva divas atšķirīgas vecuma grupas (≥ 6 līdz < 12 gadi [n=6] un > 12 līdz < 18 gadi [n=18]).

Sākuma stāvoklī vairumam pacientu bija II funkcionālā klase (n=18, 75%), vienam pacientam (4,2%) bija I funkcionālā klase un pieciem pacientiem (20,8%) bija III funkcionālā klase pēc PVO klasifikācijas. Vidējais 6MWD rādītājs sākuma stāvoklī bija 442,12 m.

Dalību 24 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā pabeidza 21 pacients, bet 3 pacienti izstājās no pētījuma nevēlamo blakusparādību dēļ.

Pacientiem ar novērtējumu sākuma stāvoklī un 24. nedēļā:

- vidējās 6MWD izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija +23,01 m (SD 68,8) (n=19);
- funkcionālā klase pēc PVO klasifikācijas saglabājās stabila salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (n=21);
- NT-proBNP izmaiņu mediāna bija -12,05 pg/ml, n=14.

Divi pacienti tika hospitalizēti saistībā ar sirds labās puses mazspēju.

Ilgtermiņa dati pēc pirmā 24 nedēļas ilgā ārstēšanas perioda PATENT-CHILD pētījumā tika iegūti 21 pacientam. Visi pacienti turpināja saņemt riociguatu kombinācijā ar ERA vai ERA + PCA. Vidējais kopējais riociguata iedarbības ilgums bija $109,79 \pm 80,38$ nedēļas (līdz 311,9 nedēļām), turklāt 37,5% (n=9) pacientu saņēma ārstēšanu vismaz 104 nedēļas un 8,3% (n=2) saņēma ārstēšanu vismaz 208 nedēļas.

Ilgtermiņa pagarinājuma fāzē 6MWD uzlabošanās vai stabilizācija saglabājās pacientiem, kuri lietoja ārstēšanu, ar šādām vidējām izmaiņām salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (pirms ārstēšanas uzsākšanas [PATENT-CHILD]): +5,86 m 6. mēnesī, -3,43 m 12. mēnesī, +28,98 m 18. mēnesī un -11,80 m 24. mēnesī.

Vairumam pacientu laika periodā no ārstēšanas sākuma līdz 24. mēnesim saglabājās II funkcionālā klase pēc PVO klasifikācijas. Kopumā klīnisko pasliktināšanos novēroja 8 (33,3%) pacientiem, tostarp pētījuma galvenās fāzes laikā. Par hospitalizāciju sirds labās puses mazspējas dēļ ziņoja 5 (20,8%) pacientiem. Novērošanas periodā nav ziņots par nāves gadījumiem.

Pacienti ar pulmonālu hipertensiju saistībā ar idiopātisku intersticiālo pneimoniju (PH-IIP)

Randomizētais, dubultmaskētais, placebo kontrolētais II fāzes klīniskais pētījums (RISE-IIP), kurā bija jānosaka riociguata lietošanas efektivitāte un drošums pieaugušiem pacientiem ar simptomātisku pulmonālu hipertensiju saistībā ar idiopātisku intersticiālo pneimoniju (PH-IIP), tika agri pārtraukts, jo pacientiem, kuri saņēma riociguatu, novēroja paaugstinātu mirstības un nopietnu nevēlamo blakusparādību risku un efektivitātes trūkumu. Pacientu, kuri saņēma riociguatu, nomira vairāk (11% vs 4%), un galvenajā fāzē novēroja nopietnas blakusparādības (37% vs 23%). Ilgstošā pētījuma pagarinājuma laikā pacientu, kuri pārgāja no placebo grupas uz riociguata grupu (21%), nomira vairāk salīdzinājumā ar tiem, kuri turpināja pētījumu riociguata grupā (3%).

Tāpēc riociguats ir kontrindicēts pacientiem ar pulmonālu hipertensiju saistībā ar idiopātisku intersticiālo pneimoniju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pieaugušie

Riociguatam ir augsta absolūtā biopieejamība (94%). Riociguats strauji uzsūcas un sasniedz maksimālo koncentrāciju (C_{max}) no 1 līdz 1,5 stundām pēc tabletes lietošanas. Lietošana ēšanas laikā neietekmē riociguata AUC. C_{max} nedaudz samazinājās (35%).

Sasmalcinātas riociguata tabletes biopieejamība (AUC un C_{max}), lietojot iekšķīgi, suspendējot ābolu biezenī vai ūdenī, salīdzinot ar veselas tabletes lietošanu, ir līdzīga (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Bērni saņēma riociguata tableti kopā ar uzturu vai bez tā. Populācijas FK modelēšanā ir pierādīts, ka pēc iekšķīgas lietošanas riociguats ātri uzsūcas gan bērniem, gan pieaugušajiem.

Izkliede

Pieaugušie

Pieaugušajiem novēro izteiktu saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām aptuveni 95% apmērā, saistīšanās notiek galvenokārt ar seruma albumīnu un alfa 1 skābo glikoproteīnu. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir vidēji liels – 30 l.

Pediātriskā populācija

Dati par riociguata saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām bērniem nav pieejami. Populācijas FK modelēšanā aprēķinātais V_{ss} bērniem (vecuma diapazonā no 6 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas riociguata lietošanas ir vidēji 26 l.

Biotransformācija

Pieaugušie

Riociguata galvenais biotransformācijas ceļš ir N-demetilēšanās, ko katalizē CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 un CYP2J2, izveidojot galveno aktīvo cirkulējošo metabolītu M-1 (farmakoloģiskā aktivitāte: no 10 līdz 3 reizēm vājāks nekā riociguats), kas vēlāk tiek metabolizēts līdz farmakoloģiski neaktīvajam N-glikuronīdam.

CYP1A1 katalizē riociguata galvenā metabolīta veidošanos aknās un plaušās, un, kā zināms, to var inducēt policikliskie aromātiskie ogļūdeņraži, kas, piemēram, ir sastopami cigarešu dūmos.

Pediātriskā populācija

Dati par metabolismu bērniem nav pieejami.

Eliminācija

Pieaugušie

Viss riociguats (neizmanīta zāļu viela un metabolīti) izdalās gan caur nierēm (33-45%), gan žulti/fēcēm (48-59%). Aptuveni 4-19% no ievadītās riociguata devas izdalās neizmainītā veidā caur nierēm. Aptuveni 9-44% ievadītās riociguata devas tika konstatēta neizmainītā veidā fēcēs. Atbilstoši *in vitro* datiem, riociguats un tā galvenie metabolīti ir transportolbaltumvielu P-gp (P-glikoproteīna) un BCRP (krūts vēža rezistences proteīna) substrāti. Ņemot vērā sistēmisko klīrensu 3-6 l/h, riociguatu var uzskatīt par zālēm ar lēnu klīrensu. Veselām personām eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7 stundas, bet pacientiem – 12 stundas.

Pediātriskā populācija

Masas līdzsvara pētījumi un dati par metabolismu bērniem nav pieejami. Populācijas FK modelēšanā aprēķinātais CL bērniem (vecuma diapazonā no 6 līdz < 18 gadiem) pēc iekšķīgas riociguata lietošanas ir vidēji 2,48 l/h. Populācijas FK modelēšanā aprēķinātā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) ģeometriskā vidējā vērtība bija 8,24 h.

Linearitāte

Riociguatam piemīt lineāra farmakokinētika, lietojot devas no 0,5 līdz 2,5 mg. Riociguata iedarbības (AUC) atšķirības dažādām personām (CV) visās devu grupās ir aptuveni 60%. FK profils bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgs.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Farmakokinētiskie dati neliecina par būtiskām riociguata iedarbības atšķirībām dažādiem dzimumiem.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem vai vecākiem) novēroja lielākas plazmas koncentrācijas nekā jaunākiem pacientiem – vidējās AUC vērtības gados vecākiem pacientiem bija aptuveni par 40% lielākas, galvenokārt samazinātā (šķietamā) kopējā un renālā klīrensa dēļ.

Atšķirības starp etniskajām grupām

Farmakokinētiskie dati par pieaugušajiem neliecina par būtiskām atšķirībām starp etniskajām grupām.

Atšķirības pacientiem ar dažādu ķermeņa masu

Farmakokinētiskie dati par pieaugušajiem neliecina par būtiskām riociguata iedarbības atšķirībām pacientiem ar dažādu ķermeņa masu.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar cirozi (nesmēķētājiem) un viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) riociguata vidējais AUC palielinājās par 35% salīdzinājumā ar veselu personu kontroles grupu. Pacientiem ar cirozi (nesmēķētājiem) un vidēji smagiem aknu darbības

traucējumiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) riociguata vidējais AUC palielinājās par 51% salīdzinājumā ar veselu personu kontroles grupu. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) nav pieejami. Klīniskie dati bērniem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pētījumos netika iekļauti pacienti, kuru ALAT > 3 x pārsniedza NAR un bilirubīns > 2 x pārsniedza NAR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Kopumā vidējās riociguata iedarbības vērtības, kas koriģētas attiecībā pret devu un ķermeņa masu, bija lielākas personām ar nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar personām ar normālu nieru funkciju. Atbilstošās galvenā metabolīta vērtības bija augstākas personām ar nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar veselām personām. Nesmēķējošām personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss 80-50 ml/min), vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss < 50-30 ml/min) vai smagiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem riociguata plazmas koncentrācija (AUC) palielinājās par attiecīgi 53%, 139% vai 54%.

Dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min ir nepietiekami, un nav datu par pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze.

Ņemot vērā izteikto riociguata saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, nav paredzams, ka to no organisma varētu izdalīt ar dialīzes palīdzību.

Klīniskie dati bērniem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizēju devu toksicitāti, fototoksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu pētījumos novēroto iedarbību radīja galvenokārt riociguata pārmērīgā farmakodinamiskā aktivitāte (hemodinamiskā iedarbība un ietekme uz gludo muskuļu relaksāciju).

Augošām juvenīlām un nenobriedušām žurkām novēroja ietekmi uz kaulu veidošanos. Juvenīlām žurkām konstatēja trabekulāro kaulaudu sabiezēšanos un kaulu metafīžu un diafīžu hiperostozi un remodelāciju, bet nenobriedušām žurkām konstatēja vispārēju kaulu masas pieaugumu, lietojot devas, kas 10 reizes pārsniedza nesaistīto AUC pediatriiskajā populācijā. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Šādu iedarbību nenovēroja juvenīlām žurkām, lietojot devas, kas ≤ 2 reizes pārsniedza nesaistīto AUC pediatriiskajā populācijā, vai pieaugušām žurkām. Jauni mērķa orgāni netika atklāti.

Fertilitātes pētījumā žurkām, lietojot devas, kas aptuveni 7 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkam, konstatēja sēklinieku masas samazināšanos, bet nekonstatēja ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti. Novēroja vidēji izteiktu placentārās barjeras šķērsošanu. Attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem konstatēta riociguata reproduktīvā toksicitāte. Lietojot devas, kas mātītei aptuveni 8 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkam (2,5 mg 3 reizes dienā), žurkām konstatēja palielinātu sirds malformāciju skaitu, kā arī samazinātu augļu skaitu agrīnas resorbcijas dēļ. Trušiem ar sākotnēju sistēmisko iedarbību, kas aptuveni 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam (2,5 mg 3 reizes dienā), novēroja abortus un augļa toksicitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

mikrokristāliskā celuloze
krospovidons (B tips)
hipromeloze 5 cP
magnija stearāts
laktozes monohidrāts
nātrija laurilsulfāts

Apvalks:

hidroksipropilceluloze
hipromeloze 3 cP
propilēnglikols (E 1520)
titāna dioksīds (E 171)
dzeltenais dzelzs oksīds (E 172) (tikai 1 mg, 1,5 mg, 2 mg un 2,5 mg tabletēm)
sarkanais dzelzs oksīds (E 172) (tikai 2 mg un 2,5 mg tabletēm)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PP/alumīnija folijas blisters.
Iepakojuma lielumi: 42, 84, 90 vai 294 apvalkotās tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 27. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019.gada 18.janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes
Adempas 1 mg apvalkotās tabletes
Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes
Adempas 2 mg apvalkotās tabletes
Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes
riociguatum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg vai 2,5 mg riociguata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
294 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Bayer (logotips)

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg vai 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERS – IEPAKOJUMI AR 42, 84, 90, 294 APVALKOTĀM TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adempas 0,5 mg tabletes
Adempas 1 mg tabletes
Adempas 1,5 mg tabletes
Adempas 2 mg tabletes
Adempas 2,5 mg tabletes
riociguatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bayer (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P
O
T
C
Pk
S
Sv



B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes

Adempas 1 mg apvalkotās tabletes

Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes

Adempas 2 mg apvalkotās tabletes

Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes

riociguats (*riociguatum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šī lietošanas instrukcija uzrakstīta, pieņemot, ka to lasīs persona, kura lieto šīs zāles. Ja Jūs dodat šīs zāles savam bērnam, lūdzu, aizvietojiet tekstā vārdu “Jūs” ar “Jūsu bērns”.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Adempas un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Adempas lietošanas
3. Kā lietot Adempas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Adempas
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Adempas un kādam nolūkam to lieto

Adempas satur aktīvo vielu riociguatu, guanilātciklāzes (sGC) stimulatoru. Tas darbojas, paplašinot asinsvadus, kas savieno sirdi ar plaušām.

Adempas lieto pieaugušajiem un bērniem, lai ārstētu noteikta tipa pulmonālo hipertensiju, kas ir stāvoklis, kad plaušu asinsvadi kļūst šaurāki un sirdij ir grūtāk caur tiem sūknēt asinis, un tā rezultātā asinsvados paaugstinās spiediens. Tā kā sirdij ir jāstrādā vairāk nekā parasti, cilvēki ar pulmonālo hipertensiju sajūt nogurumu, reiboni un elpas trūkumu.

Paplašinot sašaurinātās artērijas, Adempas uzlabo spēju nodarboties ar fiziskām aktivitātēm, t.i., spēju noiet lielāku attālumu.

Adempas lieto kādam no diviem pulmonālās hipertensijas tipiem:

- **hroniska trombemboliska pulmonāla hipertensija (HTEPH)**
Adempas tabletes lieto HTEPH ārstēšanai pieaugušiem pacientiem. HTEPH gadījumā plaušu asinsvadi ir nosprostoti vai sašaurināti asins trombu dēļ. Adempas var lietot pacientiem ar HTEPH, kurus nevar operēt, vai pacientiem pēc operācijas, kuriem saglabājas vai atjaunojas paaugstināts asinsspiediens plaušās.
- **noteikta tipa pulmonāla arteriāla hipertensija (PAH)**
Adempas tabletes lieto PAH ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem līdz 18 gadu vecumam ar ķermeņa masu vismaz 50 kg. PAH gadījumā plaušu asinsvadu sienas kļūst plānākas un asinsvadi sašaurinās. Adempas var lietot tikai noteikta tipa PAH gadījumā, piemēram, ideopātiskai PAH (PAH cēlonis nav zināms), iedzimtai PAH vai PAH, ko izraisisjusi

saistaudu sistēmas slimība. Jūsu ārsts to pārbaudīs. Adempas var lietot vienu pašu vai kopā ar citām noteiktām zālēm, ko izmanto PAH ārstēšanā.

2. Kas Jums jāzina pirms Adempas lietošanas

Nelietojiet Adempas, ja:

- Jūs lietojat **PDE-5 inhibitorus** (piemēram, sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu). Šīs zāles ārstē augstu asinsspiedienu plaušu artērijās (PAH) vai erektilo disfunkciju;
- Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**;
- Jums ir **alerģija** pret riociguatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jūs esat **grūtniece**;
- Jūs lietojat **nitrātus** vai **slāpekļa oksīda veidotājus**, (piemēram amilnitrītu) jebkādā zāļu formā, zāles, ko izmanto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu, sāpes krūtīs vai sirds slimības. Tas attiecas arī uz rekreācijas (izklaides) vielām – tā sauktajiem „poperiem”;
- Jūs lietojat citas zāles, kas ir līdzīgas Adempas (**šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoru**, piemēram, vericuagatu). Jautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts;
- Jums ir **zems asinsspiediens** (sistoliskais asinsspiediens: bērniem vecumā no 6 līdz < 12 gadiem mazāks nekā 90 mmHg, pacientiem vecumā no ≥ 12 gadiem mazāks nekā 95 mmHg) pirms pirmreizējas šo zāļu terapijas uzsākšanas;
- Jums ir **paaugstināts asinsspiediens** plaušās saistībā ar nezināmas izcelsmes plaušu rētošanos (idiopātiska pulmonāla pneimonija).

Ja kāds no iepriekš minētajiem punktiem attiecas ar Jums, nelietojiet Adempas un **vispirms konsultējieties ar ārstu**.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Adempas lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums nesen ir bijusi nopietna **asiņošana no plaušām**;
- Jums veikta ārstēšana, lai novērstu **asins atklepošanu** (bronhiālo artēriju embolizācija);
- Jūs lietojat **asinis šķidrinošas zāles** (antikoagulantus), jo tās var izraisīt plaušu asiņošanu. Ārsts Jums regulāri pārbaudīs asinis un izmērīs asinsspiedienu;
- Jums ir **elpas trūkums** – to var izraisīt šķidruma uzkrāšanās plaušās. Šādā gadījumā konsultējieties ar ārstu;
- Jums ir jebkādi **zema asinsspiediena** (hipotensijas) simptomi, piemēram, reibonis, vājums vai ģibonis, vai, ja lietojiet zāles asinsspiediena pazemināšanai, zāles, kas izraisa urinācijas palielināšanos, vai, ja Jums ir problēmas ar sirdi vai asinsriti. Ārsts var izlemt kontrolēt asinsspiedienu. Ja esat vecāks par 65 gadiem, Jums ir paaugstināts zema asinsspiediena līmeņa risks;
- Jūs lietojiet zāles **sēnīšu infekcijas ārstēšanai** (piemēram, ketokonazolu, posakonazolu, itrakonazolu) vai zāles **HIV infekcijas ārstēšanai** (piemēram, abakavīru, atazanavīru, kobicistātu, darunavīru, doletegravīru, efevirenu, elvitegravīru, emtricitabīnu, lamivudīnu, rilpivirīnu, ritonavīru, tenofovīru). Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu veselības stāvokli un var izlemt samazināt Adempas sākuma devu;
- Jums tiek veikta **dialīze** vai Jums ir **nieru darbības traucējumi** (kreatinīna klirens < 30 ml/min), nav ieteicama šo zāļu lietošana;
- Jums ir **vidēji smagi aknu darbības traucējumi** (aknu bojājums);
- Jūs uzsākat vai pārstatājat smēķēt šo zāļu lietošanas laikā, jo tas var ietekmēt riociguata līmeni Jūsu asinīs.

Bērni un pusaudži

Ir jāizvairās no Adempas tablešu lietošanas bērniem vecumā līdz 6 gadiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu, kas mazāka par 50 kg. Riociguata efektivitāte un drošums, nav pierādīts šādās pediatrikās populācijas apakšgrupās:

- bērni vecumā līdz < 6 gadiem drošuma dēļ;
- bērni ar PAH, kuriem ir pārāk zems asinsspiediens:
 - vecumā no 6 līdz < 12 gadiem ārstēšanas sākumā ir < 90 mmHg,
 - vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ārstēšanas sākumā ir < 95 mmHg;

- bērni un pusaudži ar citām šīs slimības formām, t. i., HTEPH vecumā līdz < 18 gadiem.

Citas zāles un Adempas

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, it īpaši, lai ārstētu:

- augstu asinsspiedienu vai sirds slimību (piemēram, **nitrātus un amilnitrītu** jebkādā zāļu formā vai citus **šķīstošās guanilātciklāzes stimulatorus** (piemēram **vericiguatu**)). Jūs nedrīkstat tās lietot kopā ar Adempas;
- augstu asinsspiedienu plaušu asinsvados (pulmonālās artērijās), jo Jūs nedrīkstat lietot dažas no šīm zālēm (**sildenafilu un tadalafilu**) kopā ar Adempas. Jūs drīkstat lietot citas zāles, kas paredzētas augsta asinsspiediena ārstēšanai plaušu asinsvados, piemēram, **bosentānu** un iloprostu, bet izstāstiet par to ārstam;
- erektilo disfunkciju (piemēram, **sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu**), jo Jūs nedrīkstat tās lietot kopā ar Adempas;
- sēnīšu infekcijas (piemēram, **ketokonazolu, posakonazolu, itrakonazolu**) vai HIV infekciju (piemēram, **abakavīru, atazanavīru, kobicistātu, darunavīru, doletegravīru, efevirensu, elvitegravīru, emtricitabīnu, rilpivirīnu vai ritonavīru**). Iespējamās citas alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja uzsākot ārstēšanu ar Adempas, Jūs jau lietojiet kādu no šīm zālēm, ārsts uzraudzīs Jūsu veselības stāvokli un var izlemt samazināt Adempas sākuma devu;
- epilepsiju (piemēram, **fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu**);
- depresiju (**asinszāli**);
- transplantētu orgānu atgrūšanas profilaksei (**ciklosporīnu A**);
- locītavu un muskuļu sāpes (**niflumskābi**);
- vēzi (piemēram, **erlotinību, gefitinību**);
- kuņģa slimības vai dedzināšanu pakrūtē (**antacīdus**, piemēram, **alumīnija hidroksīdu/magnija hidroksīdu**). Šīs zāles jālieto vismaz 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc Adempas lietošanas;
- sliktu dūšu, vemšanu (piemēram, **granisetronu**).

Smēķēšana

Ja smēķējat, ieteicams atmet smēķēšanu, jo smēķēšana var samazināt šo tablešu efektivitāti. Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja smēķējat vai ja ārstēšanas laikā atmetat smēķēšanu. Var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Dzimumstības kontrole, grūtniecība un barošana ar krūti

Dzimumstības kontrole

Sievietēm un pusaudzēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Adempas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nelietojiet Adempas grūtniecības laikā. Tiek rekomendēts katru mēnesi veikt grūtniecības testu. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Barošana ar krūti

Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, jo šīs zāles var kaitēt bērnam. Zāļu lietošanas laikā Jums nevajadzētu barot bērnu ar krūti. Ārsts kopā ar Jums izlems, vai Jums jāpārtrauc barošana ar krūti vai Adempas lietošana.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Adempas mēreni ietekmē spēju braukt ar riteni, vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tas var izraisīt tādas blakusparādības kā reiboni. Pirms braukšanas ar riteni, transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas Jums jāpārlicinās par šo zāļu izraisītajām blakusparādībām (skatīt 4. punktu).

Adempas satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs tabletes, konsultējieties ar savu ārstu.

Adempas satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Adempas

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Adempas tabletes ir pieejamas pacientiem vecumā no 6 gadiem, kuru ķermeņa masa vismaz 50 kg.

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts ar pieredzi augsta asinsspiediena plaušu artērijās ārstēšanā. Pirmajās ārstēšanas nedēļās ārstam vajadzēs Jums regulāri mērīt asinsspiedienu ik pēc noteikta laika perioda. Ir pieejami vairāki Adempas stīprumi, un ārsts pārliecināsies, ka lietojat piemērotu devu, ārstēšanas sākumā regulāri pārbaudot asinsspiedienu.

Sasmalcinātas tabletes

Ja Jums ir grūtības norīt veselu tableti, konsultējieties ar ārstu par citiem Adempas lietošanas veidiem. Tableti var sasmalcināt un sajaukt ar ūdeni vai mīkstu pārtikas produktu, piemēram, ābolu biezeni tieši pirms lietošanas.

Deva

Ieteicamā sākuma deva ir 1 mg tablete, ko lieto 3 reizes dienā 2 nedēļas.

Tabletes jālieto 3 reizes dienā, ik pēc 6 līdz 8 stundām. Tabletes var lietot ēdienreizes laikā vai tukšā dūšā.

Tomēr, ja Jums ir nosliece uz zemu asinsspiedienu (hipotensiju), Jūs nedrīkstat Adempas lietošanu kopā ar ēdienu nomainīt ar Adempas lietošanu tukšā dūšā, jo tas var mainīt Jūsu reakciju pret Adempas.

Pirmajās ārstēšanas nedēļās ārstam būs jāmēra Jūsu asinsspiediens vismaz reizi divās nedēļās. Ārsts palielinās devu ik pēc 2 nedēļām līdz maksimālai devai 2,5 mg 3 reizes dienā (maksimālā dienas deva ir 7,5 mg), ja vien Jums neparādīsies ļoti zems asinsspiediens. Šādā gadījumā ārsts izrakstīs Jums lielāko Adempas devu, kuru lietojot jūtaties labi. Labāko devu izvēlēšies ārsts. Dažiem pacientiem var būt pietiekama mazāko devu lietošana 3 reizes dienā.

Īpaši norādījumi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Pastāstiet ārstam, ja Jums šobrīd ir vai kādreiz ir bijuši nieru vai aknu darbības traucējumi. Iespējams, ka ārsts pielāgos devu. Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkstat lietot Adempas.

65 gadus veci vai vecāki pacienti

Ja Jums ir 65 gadi vai vairāk, nozīmējot Adempas devu, ārsts ievēros īpašu piesardzību, jo Jums var būt palielināts zema asinsspiediena risks.

Īpaši norādījumi pacientiem, kuri smēķē

Pastāstiet ārstam, ja sākat vai pārtraucat smēķēšanu. Iespējams, ka ārsts pielāgos Jūsu devu.

Ja esat lietojis Adempas vairāk nekā noteikts

Sazinieties ar ārstu, ja esat lietojis vairāk Adempas nekā noteikts un Jums rodas blakusparādības (skatīt 4. punktu). Ja Jums pazeminās asinsspiediens (kas var radīt reiboni), Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Adempas

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja izlaižat devu, lietojiet nākamo devu iekšējā laikā.

Ja pārtraucat lietot Adempas

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, vispirms nekonsultējoties ar ārstu, jo šo zāļu lietošana aizkavē slimības progresēšanu. Ja esat pārtraucis lietot šīs zāles 3 dienas vai vairāk, lūdzu, pirms atsākat šo zāļu lietošanu, pastāstiet to ārstam.

Ja Jūs pārejat no sildenafilā vai tadalafilā uz Adempas un otrādi

Lai izvairītos no mijiedarbības, starp iepriekšējo un jauno zāļu lietošanu ir jāievēro pārtraukums:

Pāreja uz Adempas

- Lietojiet vai izsniedziet Adempas ne agrāk kā 24 stundas pēc sildenafilā lietošanas pārtraukšanas.
- Lietojiet vai izsniedziet Adempas ne agrāk kā 48 stundas pēc tadalafilā lietošanas pārtraukšanas pieaugušajiem un pēc 72 stundām bērniem.

Pāreja no Adempas

- Pārtrauciet lietot vai izsniegt Adempas vismaz 24 stundas pirms PDE5 inhibitoru (piemēram, sildenafilā vai tadalafilā) lietošanas uzsākšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākās blakusparādības **pieaugušajiem** ir:

- **asins atklepošana** (hemoptīze) (bieža blakusparādība, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- **akūta plaušu asiņošana** (plaušu hemorāģija), kas var radīt asins atklepošanu, tika novēroti gadījumi ar letālu iznākumu (retāka blakusparādība, kas var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Ja rodas kāda no šīm blakusparādībām, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Vispārējs iespējamo blakusparādību saraksts

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- galvassāpes;
- reibonis;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- kāju/roku pietūkums (perifēra tūska);
- caureja;
- slikta dūša vai vemšana.

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- kuņģa iekaisums (gastrīts);
- kuņģa-zarnu trakta iekaisums (gastroenterīts);
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), kas izpaužas kā bāla ādas krāsa, vājums vai elpas trūkums;
- neregulāras, spēcīgas vai ātras sirdsdarbības sajūta (sirdsklauves);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- deguna asiņošana (*epistaxis*);
- apgrūtināta elpošana caur degunu (nosprostots deguns);
- sāpes vēderā - kuņģī vai zarnās (gastrointestinālas vai abdominālas sāpes);
- dedzināšana aiz krūšu kaula (gastroezofageālā refluksa slimība);
- apgrūtināta norīšana (disfāģija);

- aizcietējums;
- vēdera uzpūšanās (abdominālā distensija).

Blakusparādības bērniem

Kopumā ar Adempas ārstētiem **bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem** novērotās blakusparādības bija līdzīgas pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām. **Biežākās** blakusparādības **bērniem** bija šādas:

- **zems asinsspiediens** (hipotensija) (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- **galvassāpes** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Adempas

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Adempas satur

- **Aktīvā viela** ir riociguats.
 - Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes*
Katra apvalkotā tablete satur 0,5 mg riociguata.
 - Adempas 1 mg apvalkotās tabletes*
Katra apvalkotā tablete satur 1 mg riociguata.
 - Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes*
Katra apvalkotā tablete satur 1,5 mg riociguata.
 - Adempas 2 mg apvalkotās tabletes*
Katra apvalkotā tablete satur 2 mg riociguata.
 - Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes*
Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg riociguata.
- **Citas sastāvdaļas** ir:
 - Tabletes kodols:* mikrokristāliskā celuloze, krospovidons (B tips), hipromeloze 5 cP, laktozes monohidrāts, magnija stearāts un nātrija laurilsulfāts (sīkāku informāciju par laktozi skatīt 2. punkta beigās).
 - Apvalks:* hidroksipropilceluloze, hipromeloze 3 cP, propilēnglikols (E 1520) un titāna dioksīds (E 171).
 - Adempas 1 mg un 1,5 mg tabletes satur arī dzelteni dzelzs oksīdu (E 172).
 - Adempas 2 mg un 2,5 mg tabletes satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E 172).

Adempas ārējais izskats un iepakojums

Adempas ir apvalkotā tablete:

Adempas 0,5 mg apvalkotās tabletes

- *0,5 mg tablete:* baltas, apaļas, abpusēji izliktas 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 0.5 un „R” atzīmi otrā pusē.

Adempas 1 mg apvalkotās tabletes

- *1 mg tablete:* gaiši dzeltenas, apaļas, abpusēji izliktas 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 1 un „R” atzīmi otrā pusē.

Adempas 1,5 mg apvalkotās tabletes

- *1,5 mg tablete:* dzeltenīgi oranžas, apaļas, abpusēji izliktas 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 1.5 un „R” atzīmi otrā pusē.

Adempas 2 mg apvalkotās tabletes

- *2 mg tablete:* gaiši oranžas, apaļas, abpusēji izliktas 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 2 un „R” atzīmi otrā pusē.

Adempas 2,5 mg apvalkotās tabletes

- *2,5 mg tablete:* sarkanīgi oranžas, apaļas, abpusēji izliktas 6 mm lielas tabletes ar Bayer krusta simbolu vienā pusē un 2.5 un „R” atzīmi otrā pusē.

Ir pieejami šādi iepakojumi:

- 42 tabletes: divi caurspīdīgi blisteri ar dienu atzīmēm, katrā – 21 tablete.
- 84 tabletes: četri caurspīdīgi blisteri ar dienu atzīmēm, katrā – 21 tablete.
- 90 tabletes: pieci caurspīdīgi blisteri, katrā – 18 tabletes.
- 294 tabletes: četrpadsmit caurspīdīgi blisteri ar dienu atzīmēm, katrā – 21 tablete.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.