

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane
Adempas 1 mg tabletki powlekane
Adempas 1,5 mg tabletki powlekane
Adempas 2 mg tabletki powlekane
Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg riocyguatu (*riociguatum*).

Adempas 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg riocyguatu (*riociguatum*).

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1,5 mg riocyguatu (*riociguatum*).

Adempas 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg riocyguatu (*riociguatum*).

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg riocyguatu (*riociguatum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 0,5 mg zawiera 37,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 1 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 37,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 1,5 mg zawiera 36,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 2 mg zawiera 36,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana 2,5 mg zawiera 35,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

- Tabletki 0,5 mg: biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki 6 mm, oznakowana logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 0,5 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 1 mg: jasnożółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki 6 mm, oznakowana logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 1,5 mg: żółtopomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki 6 mm, oznakowana logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1.5 i "R" po drugiej stronie.

- Tabletki 2 mg: jasnopomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka 6 mm, oznakowana logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 2,5 mg: czerwono-pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka 6 mm, oznakowana logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2.5 i "R" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)

Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:

- z nieoperowalnym CTEPH;
 - z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym;
- w celu poprawy wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. *Pulmonary arterial hypertension*)

Dorośli

Adempas w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Adempas jest wskazany w leczeniu PAH u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z klasą czynnościową II-III wg WHO w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu CTEPH lub PAH.

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to 1 mg 3 razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować 3 razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dostosowywanie

Dorośli pacjenci

Dawkę należy zwiększać w odstępach 2-tygodniowych o 0,5 mg 3 razy na dobę do maksymalnej dawki 2,5 mg 3 razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi ≥ 95 mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych lub podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD, ang. *six-minute walk distance*) przy dawce 1,5 mg 3 razy na dobę (patrz punkt 5.1). Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych lub podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg 3 razy na dobę.

Dzieci i młodzież z PAH w wieku od 6 do <18 lat o masie ciała ≥ 50 kg

Produkt leczniczy Adempas jest dostępny w postaci tabletki do stosowania u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 50 kg.

Dostosowanie dawki riocyguatu należy przeprowadzić w oparciu o skurczowe ciśnienie krwi pacjenta i ogólną tolerancję według uznania lekarza prowadzącego/pracownika opieki zdrowotnej. Jeśli u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe ani podmiotowe niedociśnienia, a skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi ≥ 90 mmHg w grupie wiekowej od 6 do <18 lat lub ≥ 95 mmHg w grupie wiekowej od 12 do <18 lat, dawkę należy zwiększać w odstępach 2-tygodniowych o 0,5 mg 3 razy na dobę do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 3 razy 2,5 mg.

Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej wyżej wymienionych wartości, dawkę należy utrzymać, dopóki pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia.

Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej wyżej wymienionych wartości i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg 3 razy na dobę.

Dawka podtrzymująca

Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia.

Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg (np. 2,5 mg 3 razy dziennie) w przypadku dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o masie ciała wynoszącej co najmniej 50 kg.

Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem. W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież z PAH o masie ciała poniżej 50 kg

Produkt leczniczy Adempas jest dostępny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH w wieku co najmniej 6 lat i o masie ciała poniżej 50 kg – więcej informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Z powodu zmian masy ciała w czasie leczenia, pacjenci mogą stosować zamiennie tabletki i zawiesinę doustną.

Przerwanie leczenia

Jeśli leczenie musi być przerwane na 3 dni lub dłużej, leczenie należy ponownie rozpocząć dawką 1 mg 3 razy na dobę przez 2 tygodnie i kontynuować ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

Przejście pomiędzy inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) a riocyguatem

Stosowanie syldenafilemu musi zostać przerwane u dorosłych i dzieci co najmniej 24 godziny przed podaniem riocyguatu.

Stosowanie tadalafilu musi zostać przerwane co najmniej 48 godzin u dorosłych i 72 godziny u dzieci przed podaniem riocyguatu.

Stosowanie riocyguatu musi zostać przerwane u dorosłych i dzieci co najmniej 24 godziny przed podaniem inhibitora PDE5.

Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia po każdym przejściu (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Indywidualne dostosowanie dawki na początku leczenia umożliwia dopasowanie dawki do potrzeb pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starsi) istnieje większe ryzyko niedociśnienia i dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) i dlatego stosowanie riocyguatu jest przeciwwskazane u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych. Z tego powodu riocyguat nie jest zalecany u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80-30 mL/min) wykazywali większą ekspozycję na ten produkt leczniczy (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci otrzymujący stabilne dawki silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP / glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP)

Jednoczesne podawanie riocyguatu z silnie działającymi, wielotorowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak leki przeciwrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir), zwiększa ekspozycję na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając leczenie riocyguatem u pacjentów otrzymujących stabilne dawki silnie działających wielotorowych inhibitorów CYP i P-gp/BCRP, należy rozważyć początkową dawkę 0,5 mg 3 razy na dobę, aby złagodzić ryzyko niedociśnienia. Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia na początku i w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta przyjmującego riocyguat w dawkach większych lub równych 1,0 mg wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat otrzymujących jednoczesne leczenie ogólnoustrojowe z zastosowaniem silnie działających inhibitorów CYP i P-gp/BCRP.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności riocyguatu w następujących populacjach dzieci i młodzieży:

- dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 4.1), ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa. Dane niekliniczne wskazują na działania niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3).
- dzieci z PAH w wieku od 6 do <12 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mmHg na początku leczenia (patrz punkt 4.3),
- dzieci i młodzież z PAH w wieku od 12 do <18 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mmHg na początku leczenia (patrz punkt 4.3),
- dzieci i młodzież z CTEPH w wieku <18 lat (patrz punkt 4.1).

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych. Dlatego nie zaleca się stosowania riocyguatu w tych populacjach.

Pacjenci palący

Pacjentom aktualnie palącym należy doradzić zaprzestanie palenia tytoniu z powodu ryzyka słabszej odpowiedzi. Stężenia riocyguatu w osoczu pacjentów palących są mniejsze w porównaniu z pacjentami niepalącymi. U pacjentów palących lub rozpoczynających palenie podczas leczenia może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki dobowej 2,5 mg 3 razy na dobę (patrz punkty 4.5 i 5.2).

U pacjentów, którzy zaprzestaną palenia tytoniu, może być konieczne zmniejszenie dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Stosowanie z jedzeniem

Riocyguat można zasadniczo przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli u pacjenta występuje skłonność do niedociśnienia, ze względów ostrożności nie zaleca się zmieniania sposobu przyjmowania riocyguatu z formuły z posiłkiem na bez posiłku, gdyż przyjmowanie bez posiłku w porównaniu do przyjmowania z posiłkiem powoduje wzrost maksymalnego stężenia riocyguatu w osoczu (patrz punkt 5.2).

Rozkruszone tabletki

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, produkt leczniczy Adempas w postaci tabletek można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5, takimi jak sildenafil, tadalafil, wardenafil (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, stopień C w skali Child-Pugh.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu, takimi jak azotyn amylu w jakiejkolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z innymi stymulatorami rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej.
- Rozpoczęcie leczenia
 - u dzieci w wieku od 6 do <12 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mmHg,
 - u pacjentów w wieku ≥12 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg.
- Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tętniczym nadciśnieniu płucnym badania riocyguatu przeprowadzono głównie w postaciach związanych z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Stosowanie riocyguatu w innych niebadanych postaciach PAH nie jest zalecane (patrz punkt 5.1).

W przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym, stosuje się z wyboru endarterektomię płucną, ponieważ daje ona możliwość wyleczenia. Zgodnie ze standardową praktyką medyczną, przed rozpoczęciem leczenia riocyguatem ekspert powinien ocenić możliwość operacji.

Zarostowa choroba żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan sercowo-naczyniowy pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (PVOD, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*). Z tego powodu podawanie riocyguatu takim pacjentom nie jest zalecane. W przypadku wystąpienia objawów obrzęku płuc należy rozważyć możliwość wystąpienia powiązanej PVOD i należy przerwać leczenie riocyguatem.

Krwawienie z dróg oddechowych

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest

dokładne monitorowanie pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiotłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy unikać u pacjentów z ciężkim krwiotłuciem w wywiadzie lub u pacjentów poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej. W przypadku krwawienia z dróg oddechowych lekarz przepisujący powinien regularnie oceniać stosunek korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia.

Ciężkie krwawienie wystąpiło u 2,4% (12/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie krwiotłucie wystąpiło u 1% (5/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów przyjmujących placebo, w tym jeden przypadek zakończony zgonem. Ciężkie zdarzenia krwotoczne obejmowały również dwie pacjentki z krwawieniem z pochwy, dwie osoby z krwotokiem w miejscu cewnikowania, pojedyncze przypadki krwiaka podtwardówkowego, wmiotów z krwią, i krwotoku w jamie brzusznej.

Niedociśnienie

Riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi (np. pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego).

Riocyguatu nie wolno stosować u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mmHg (patrz punkt 4.3). Pacjenci w wieku powyżej 65 lat są bardziej zagrożeni niedociśnieniem. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania riocyguatu tym pacjentom.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych i dlatego riocyguat nie jest zalecany u tych pacjentów. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do kluczowych badań. Ekspozycja na riocyguat jest większa u tych pacjentów (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh); riocyguat jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Dane farmakokinetyczne wykazują, że większa ekspozycja na riocyguat była obserwowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Brak doświadczenia klinicznego z riocyguatem u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych (>3 x górna granica normy (GGN)) lub z podwyższonym stężeniem bilirubiny bezpośredniej (>2 x GGN) przed rozpoczęciem leczenia; riocyguat nie jest zalecany dla tych pacjentów.

Ciąża / antykoncepcja

Riocyguat jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Dlatego kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

Pacjenci palący

Stężenia riocyguatu w osoczu u osób palących są zmniejszone w porównaniu do niepalących. U pacjentów, którzy rozpoczynają lub rzucają palenie podczas leczenia riocyguatem może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Adempas zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Adempas zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Z tego powodu bezwzględny zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. W przypadku dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę dane dotyczące interakcji uzyskane u dorosłych oraz ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Interakcje farmakodynamiczne

Azotany

W badaniu klinicznym największa dawka riocyguatu (2,5 mg tabletki 3 razy na dobę) nasilała działanie zmniejszające ciśnienie krwi podawanej podjęzykowo nitrogliceryny (0,4 mg), przyjmowanej 4 i 8 godzin po podaniu dawki riocyguatu. Jednoczesne podawanie riocyguatu z azotanami lub produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory PDE 5

Badania niekliniczne na modelach zwierzęcych wykazały addytywne działanie zmniejszające systemowe ciśnienie krwi w przypadku skojarzenia z syldenafilem lub wardenafilem. Przy zwiększonych dawkach w niektórych przypadkach obserwowano ponadaddytywne działanie na systemowe ciśnienie krwi.

W rozpoznawczym badaniu interakcji z udziałem 7 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg 3 razy na dobę), dawki pojedyncze riocyguatu (kolejno 0,5 mg i 1 mg) wykazywały addytywne działanie hemodynamiczne. W badaniu tym nie badano dawek powyżej 1 mg riocyguatu.

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie leczenia skojarzonego z udziałem 18 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg 3 razy na dobę) i riocyguatem (1,0 mg do 2,5 mg 3 razy na dobę) w porównaniu z syldenafilem w monoterapii. W długookresowej części stanowiącej przedłużenie tego badania (bez grupy kontrolnej) jednoczesne stosowanie syldenafilu i riocyguatu prowadziło do wysokiego odsetka przerwania leczenia, głównie z powodu niedociśnienia. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Badanie RESPITE było 24-tygodniowym, niekontrolowanym badaniem mającym na celu zbadanie przejścia z inhibitorów PDE5 na riocyguat, u 61 dorosłych pacjentów z PAH na stabilnej dawce inhibitorów PDE5. Wszyscy pacjenci w badaniu należeli do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO i u 82% spośród tych pacjentów zastosowano leczenie podstawowe antagonistą receptora endoteliny (ERA). W przypadku przejścia z inhibitorów PDE5 na riocyguat, średni czas bez leczenia dla syldenafile to 1 dzień i dla tadalafilu to 3 dni. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach głównych, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych w okresie przejściowym. Sześciu pacjentów (10%) doświadczyło co najmniej raz pogorszenia stanu klinicznego, w tym wystąpiły 2 zgony niezwiązane z lekiem stosowanym w badaniu. Zmiany w stosunku do stanu początkowego wskazywały na korzystne efekty u wybranych pacjentów, np. poprawa wyników badania 6MWD (+31m), stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) (-347 pg/mL), rozkład procentowy WHO FC I/II/III/IV (2%/52%/46%/0%) i wskaźnika sercowego (+0,3 L/min/m²).

Stymulatory rozpuszczalnej cykazy guanylanowej

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi stymulatorami rozpuszczalnej cykazy guanylanowej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Warfaryna/fenprokumon

Jednoczesne leczenie riocyguatem i warfaryną nie zmieniało czasu protrombinowego wydłużonego przez lek przeciwzakrzepowy. Nie jest również spodziewane, aby jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonom) zmieniało czas protrombinowy.

In vivo wykazano brak interakcji farmakokinetycznych między riocyguatem a substratem CYP2C9 warfaryną.

Kwas acetylosalicylowy

Riocyguat nie wydłużał czasu krwawienia spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy ani nie miał wpływu na agregację płytek krwi u ludzi.

Oddziaływanie innych substancji na riocyguat

Riocyguat jest usuwany głównie przez metabolizm tlenowy zależny od cytochromu P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), bezpośrednie wydalenie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kałem i wydalenie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

Jednoczesne stosowanie z silnie działającymi, wielotorowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi inhibitorami wielotorowymi CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) powoduje wyraźny wzrost ekspozycji na riocyguat: Jednoczesne podawanie kombinacji HAART prowadziło do wzrostu średniej wartości AUC riocyguatu do około 160% i do wzrostu średniego C_{max} o około 30%. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z HIV przyjmujących pojedynczą dawkę 0,5 mg riocyguatu razem z różnymi kombinacjami leków na HIV stosowanych w HAART był ogólnie porównywalny z innymi populacjami pacjentów. Jednoczesne podawanie 400 mg ketokonazolu raz na dobę prowadziło do wzrostu średniej wartości AUC riocyguatu o 150% (zakres do 370%) i wzrostu średniego C_{max} o 46%. Okres półtrwania w fazie końcowej wydłużył się z 7,3 do 9,2 godzin, a całkowity klirens organizmu zmniejszył się z 6,1 do 2,4 L/h.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie przed przepisaniem riocyguatu pacjentom przyjmującym stabilne dawki silnych inhibitorów wielotorowych CYP i P-gp/BCRP.

Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia, gdy stosowanie riocyguatu jest rozpoczynane u pacjentów przyjmujących stabilne dawki silnych inhibitorów wielotorowych CYP (zwłaszcza CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp/BCRP, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Zaleca się monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia objawów niedociśnienia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących stabilne dawki riocyguatu nie zaleca się rozpoczynania stosowania silnych inhibitorów wielotorowych CYP i P-gp/BCRP, ponieważ nie można podać zaleceń

dotyczących dawkowania ze względu na ograniczone dane. Należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP1A1, UGT1A1 i UGT1A9

Z rekombinowanych izoform CYP badanych *in vitro* CYP1A1 najskuteczniej katalizował powstawanie głównego metabolitu riocyguatu. Klasa inhibitorów kinazy tyrozynowej została zidentyfikowana jako silne inhibitory CYP1A1, przy czym erlotynib i gefitynib wykazały najwyższą siłę hamującą *in vitro*. Dlatego interakcje międzylekowe poprzez hamowanie CYP1A1 mogą skutkować zwiększoną ekspozycją na riocyguat, zwłaszcza u palaczy (patrz punkt 5.2). Silne inhibitory CYP1A1 należy stosować ostrożnie.

Inhibitory dla UDP-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększać ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu). W przypadku równoczesnego stosowania tych substancji należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP

Produkty lecznicze silnie hamujące P-gp/BCRP, takie jak cyklosporyna A o działaniu immunosupresyjnym, należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH w żołądku

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi zwiększającymi pH w górnym odcinku układu pokarmowego może prowadzić do mniejszej biodostępności po podaniu doustnym.

Jednoczesne podawanie leku zobojętniającego kwas żołądkowy wodorotlenku glinu / wodorotlenku magnezu zmniejszało średnie AUC riocyguatu o 34% i średnie C_{max} o 56% (patrz punkt 4.2). Leki zobojętniające kwas żołądkowy należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 1 godzinę po zastosowaniu riocyguatu.

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4

Bozentan, który jest opisywany jako umiarkowany induktor CYP3A4, prowadził do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z PAH o 27% (patrz punkty 4.1 i 5.1). W przypadku jednoczesnego stosowania z bozentanem należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Palenie tytoniu

U pacjentów palących papierosy ekspozycja na riocyguat jest zmniejszona o 50-60% (patrz punkt 5.2). Z tego powodu należy doradzić pacjentom zaprzestanie palenia tytoniu (patrz punkt 4.2).

Oddziaływanie riocyguatu na inne substancje

Riocyguat i jego główny metabolit są silnymi inhibitorami CYP1A1 *in vitro*. Z tego powodu nie można wykluczyć klinicznie istotnych interakcji z jednocześnie podawanymi lekami, które są

w znacznym stopniu usuwane poprzez biotransformację zależną od CYP1A1, takimi jak erlotynib lub granisetron.

Riocyguat i jego główny metabolit nie są inhibitorami ani induktorami głównych izoform CYP (w tym CYP 3A4), czy też transporterów (np. P-gp/BCRP), *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych w osoczu.

W trakcie stosowania riocyguatu pacjentki nie mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3). Riocyguat (w dawce 2,5 mg 3 razy na dobę) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na stężenia w osoczu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol, podczas łącznego stosowania u zdrowych ochotniczek. Na podstawie tego badania, oraz biorąc pod uwagę, że riocyguat nie jest induktorem żadnych istotnych enzymów metabolicznych, nie przewiduje się również interakcji z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety i dziewczęta w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia riocyguatem.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i przenikanie przez łożysko (patrz punkt 5.3). Z tego powodu riocyguat jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet karmiących piersią. Dane uzyskane na zwierzętach wskazują, że riocyguat przenika do mleka. Ze względu na możliwe ciężkie działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią riocyguat nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia tym produktem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono u ludzi specyficznych badań riocyguatu, oceniających jego wpływ na płodność. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy jąder, ale nie występował wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Znaczenie tego wyniku dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Riocyguat wywiera umiarkowany wpływ na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni ocenić, w jaki sposób reagują na ten produkt leczniczy, zanim będą jechać na rowerze, prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania riocyguatu u dorosłych oceniano w badaniach fazy III u 650 pacjentów z CTEPH i PAH, otrzymujących co najmniej jedną dawkę riocyguatu (patrz punkt 5.1). Po dłuższej

obserwacji w niekontrolowanych długoterminowych badaniach rozszerzonych profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w kontrolowanych placebo badaniach fazy III.

Większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych riocyguatem (do 2,5 mg 3 razy na dobę), były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

U pacjentów z CTEPH lub PAH, leczonych riocyguatem zaobserwowano ciężkie krwioplucie i krwotok płucny, w tym przypadki zakończone zgonem, (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane, zidentyfikowane w 12- i 16-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przedstawiono w tabeli poniżej jako zbiorczą częstość występowania (patrz tabela 1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane dla riocyguatu wymieniono w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość **nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania riocyguatu u dorosłych pacjentów w badaniach fazy III (dane zbiorcze z badań CHEST 1 i PATENT 1)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Ból głowy		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwipłucie, Krwawienie z nosa, Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwotok płucny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, Biegunka, Nudności, Wymioty	Zapalenie żołądka, Refluks żołądkowo-przłykowy, Dysfagia, Bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, Zaparcia, Rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy		

* w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania riocyguatu badano u 24 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat w ciągu 24 tygodni w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej (PATENT-CHILD), składającym się z indywidualnej fazy dostosowania dawki, rozpoczynającej się od 1 mg (dostosowanej do masy ciała), trwającej 8 tygodni, i fazy podtrzymującej, trwającej do 16 tygodni (patrz punkt 4.2), po której następowała opcjonalna długoterminowa faza rozszerzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, w tym w długoterminowej fazie rozszerzenia, były niedociśnienie i ból głowy, występujące odpowiednio u 4 z 24 i 2 z 24 pacjentów.

Ogólnie dane dotyczące bezpieczeństwa są zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano nieumyślne przedawkowanie u dorosłych przy całkowitych dawkach dobowych 9-25 mg riocyguatu w okresie 2-32 dni. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych przy mniejszych dawkach (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy zastosować zgodnie z potrzebą standardowe leczenie wspomagające.

W przypadku wyraźnego niedociśnienia może być konieczne aktywne leczenie wspomagające układ krążenia.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie oczekuje się, by riocyguat ulegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie (leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym),
kod ATC: C02KX05

Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenku azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP).

Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie.

Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP.

Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO.

Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

Działanie farmakodynamiczne

Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP prowadząc do znacznej poprawy naczyniowej hemodynamiki płucnej i zwiększenia wydolności wysiłkowej.

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu w osoczu a parametrami hemodynamicznymi, takimi jak układowy i naczyniowy opór płucny, skurczowe ciśnienie krwi i pojemność minutowa serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z CTEPH

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (CHEST-1) przeprowadzono z udziałem 261 dorosłych pacjentów z nieoperowalnym, przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) (72%) lub przetrwałym albo nawrotowym CTEPH po endarterektomii tętnic płucnych (PEA; 28%). Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riocyguatu co 2 tygodnie na podstawie skurczowego ciśnienia krwi pacjenta i objawów przedmiotowych lub podmiotowych niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg do 2,5 mg 3 razy na dobę), którą

następnie utrzymano przez kolejne 8 tygodni. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 16).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów leczonych riocyguatem wynosiło 46 m (95% przedział ufności (CI): 25 m do 67 m; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo.

Wyniki były zgodne w głównych ocenianych podgrupach (analiza ITT, patrz tabela 2).

Tabela 2: Wpływ riocyguatu na wyniki testu 6MWD w badaniu CHEST-1 podczas ostatniej wizyty

Cała populacja pacjentów	Riocyguat (n=173)	Placebo (n=88)
Wartość początkowa (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI, [wartość p]	46 25 do 67 [$<0,0001$]	
Populacja pacjentów z klasą czynnościową III	Riocyguat (n=107)	Placebo (n=60)
Wartość początkowa (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	56 29 do 83	
Populacja pacjentów z klasą czynnościową II	Riocyguat (n=55)	Placebo (n=25)
Wartość początkowa (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	25 -10 do 61	
Populacja pacjentów nieoperowalnych	Riocyguat (n=121)	Placebo (n=68)
Wartość początkowa (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
Populacja pacjentów z CTEPH po PEA	Riocyguat (n=52)	Placebo (n=20)
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych.

Tabela 3: Wpływ riocyguatu w badaniu CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i klasę funkcjonalną według WHO podczas ostatniej wizyty

PVR	Riocyguat (n=151)	Placebo (n=82)
Wartość początkowa ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proBNP	Riocyguat (n=150)	Placebo (n=73)
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-444,0 -843,0 do -45,0 [$<0,0001$]	
Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO	Riocyguat (n=173)	Placebo (n=87)
Poprawa	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilna	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogorszenie	9 (5,2%)	6 (6,9%)
Wartość p	0,0026	

PVR = naczyniowy opór płucny

Działania niepożądane prowadzące do przerywania leczenia występowały z podobną częstością w obu grupach terapeutycznych (indywidualne dostosowanie dawki riocyguatu (IDT) 1,0-2,5 mg 2,9%; placebo 2,3%).

Leczenie długotrwałe CTEPH

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 dorosłych pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. Na koniec badania średni (SD) czas trwania leczenia w całej grupie wynosił 1285 (709) dni, a mediana czasu trwania wynosiła 1174 dni (w zakresie od 15 do 3512 dni). Ogółem u 221 pacjentów (93,2%) czas trwania leczenia wynosił około 1 roku (co najmniej 48 tygodni), u 205 pacjentów (86,5%) około 2 lat (co najmniej 96 tygodni), a u 142 pacjentów (59,9%) około 3 lat (co najmniej 144 tygodnie). Ekspozycja na leczenie wynosiła łącznie 834 osobolata. Profil bezpieczeństwa w badaniu CHEST-2 był podobny do obserwowanego w badaniach głównych. Po zakończeniu leczenia riocyguatem średnia wartość 6MWD w całej populacji uległa poprawie o 53 m w ciągu 12 miesięcy (n=208), 48 m w ciągu 24 miesięcy (n=182) i 49 m w ciągu 36 miesięcy (n=117) w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa w zakresie 6MWD utrzymywała się do końca badania.

Tabela 4 przedstawia odsetek pacjentów* ze zmianami w klasie czynnościowej WHO podczas leczenia riocyguatem w porównaniu z wartością wyjściową.

Tabela 4: CHEST-2: zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO

	Zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO (n (%) pacjentów)		
Czas trwania leczenia w badaniu CHEST-2	Poprawa	Wartość stała	Pogorszenie
1 rok (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 lata (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 lata (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Pacjenci uczestniczyli w badaniu do czasu, gdy lek został zatwierdzony i był dostępny komercyjnie w ich krajach.			

Prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 97% po 1 roku, 93% po 2 latach i 89% po 3 latach leczenia riociguatem.

Skuteczność u dorosłych pacjentów z PAH

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PATENT-1) przeprowadzono z udziałem 443 dorosłych pacjentów z PAH (indywidualne dostosowanie dawki riociguatu do 2,5 mg 3 razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riociguatu maksymalnie do (CT) 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio ERA, ang. *endothelin receptor antagonist*; (43%) lub analogiem prostacykliny (podanie wziewne (iloprost), doustne (beraprost) lub podskórne (treprostinil); 7%) i zdiagnozowano u nich idiopatyczne lub dziedziczne PAH (63,4%), PAH związane z chorobą tkanki łącznej (25,1%) i wrodzoną chorobę serca (7,9%).

Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riociguatu co 2 tygodnie w oparciu o skurczowe ciśnienie krwi pacjenta i objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg-2,5 mg 3 razy na dobę), która była następnie utrzymana przez kolejne 4 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 12).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów z indywidualnie dostosowaną dawką riociguatu (IDT, ang. *individual dose titration*) wynosiło 36 m (95% CI: 20 m-52 m; p<0,0001) w porównaniu z placebo. U pacjentów uprzednio nieleczonych (n=189) wystąpiła poprawa o 38 m, a u pacjentów uprzednio leczonych (n=191) o 36 m (analiza ITT, patrz tabela 5). Dalsza rozpoznawcza analiza podgrup wykazała wpływ leczenia wynoszący 26 m (95% CI: 5 m-46 m) u pacjentów uprzednio leczonych ERA (n=167) i wpływ leczenia wynoszący 101 m (95% CI: 27 m-176 m) u pacjentów uprzednio leczonych analogami prostacykliny (n=27).

Tabela 5: Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

Cała populacja pacjentów	Riocyguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocyguat CT (n=63)
Wartość początkowa (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI [wartość p]	36 20 do 52 [$<0,0001$]		
Populacja pacjentów z klasą czynnościową III	Riocyguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocyguat CT (n=39)
Wartość początkowa (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	58 35 do 81		
Populacja pacjentów z klasą czynnościową II	Riocyguat IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riocyguat CT (n=19)
Wartość początkowa (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych	Riocyguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocyguat CT (n=32)
Wartość początkowa (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacja pacjentów uprzednio leczonych	Riocyguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocyguat CT (n=31)
Wartość początkowa (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	36 15 do 56		

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła trwała poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych (patrz tabela 6).

Tabela 6: Wpływ riociguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
Wartość początkowa ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$<0,0001$]		
Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Poprawa	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilna	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogorszenie	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
Wartość p	0,0033		

U pacjentów leczonych riociguatem występowało istotne opóźnienie czasu do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo ($p=0,0046$; stratyfikowany test log-rank) (patrz tabela 7).

Tabela 7: Wpływ riociguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

Incydenty pogorszenia stanu klinicznego	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)*
Zgon	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitalizacje z powodu PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Zmniejszenie dystansu w teście 6MWD z powodu PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Stałe pogorszenie klasy czynnościowej z powodu PH	0	1 (0,8%)	0
Rozpoczęcie nowego leczenia PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacjenci leczeni riociguatem wykazali istotną poprawę stopnia duszności w skali Borga CR 10 (średnia zmiana od wartości początkowej (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadziej w obu grupach terapeutycznych otrzymujących riociguat niż w grupie otrzymującej placebo (riociguat IDT 1,0-2,5 mg 3,1%; riociguat CT 1,6%; placebo 7,1%).

Leczenie długotrwałe PAH

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 396 dorosłych pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1.

W badaniu PATENT-2, średni (SD) czas trwania leczenia w całej grupie (bez uwzględnienia ekspozycji w badaniu PATENT 1) wynosił 1375 (772) dni, a mediana czasu trwania wynosiła 1331 dni (w zakresie od 1 do 3565 dni). Łącznie ekspozycja na leczenie wynosiła około 1 roku (co najmniej 48 tygodni) w przypadku 90%, 2 lata (co najmniej 96 tygodni) w przypadku 85% i 3 lata (co najmniej 144 tygodnie) w przypadku 70% pacjentów. Łączna ekspozycja na leczenie wyniosła 1491 osobolat.

Profil bezpieczeństwa w badaniu PATENT-2 był podobny do obserwowanego w badaniach głównych. Po zakończeniu leczenia riociguatem średnia wartość 6MWD w całej populacji uległa poprawie o 50 m w ciągu 12 miesięcy (n=347), 46 m w ciągu 24 miesięcy (n=311) i 46 m w ciągu 36 miesięcy (n=238) w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa w zakresie 6MWD utrzymywała się do końca badania.

Tabela 8. przedstawia odsetek pacjentów* ze zmianami w klasie czynnościowej WHO podczas leczenia riociguatem w porównaniu z wartością wyjściową.

Tabela 8: PATENT-2: zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO

	Zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO (n (%) pacjentów)		
Czas trwania leczenia w badaniu PATENT-2	Poprawa	Wartość stała	Pogorszenie
1 rok (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 lata (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 lata (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Pacjenci uczestniczyli w badaniu do czasu, gdy lek został zatwierdzony i był dostępny komercyjnie w ich krajach.			

Prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 97% po 1 roku, 93% po 2 latach i 88% po 3 latach leczenia riociguatem.

Skuteczność u dzieci i młodzieży z PAH

PATENT-CHILD

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję riociguatu podawanego 3 razy na dobę przez 24 tygodnie oceniono w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej z udziałem 24 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 6 do poniżej 18 lat (mediana 9,5 lat). Do badania włączono tylko pacjentów otrzymujących stabilne dawki antagonistów receptora endoteliny - ERA (n=15, 62,5%) lub ERA + analog prostacykliny (ang. *prostacyclin analogue*, PCA) (n=9, 37,5%), którzy w trakcie badania kontynuowali leczenie PAH. Głównym rozpoznawczym punktem końcowym badania dotyczącym skuteczności była wydolność wysiłkowa (6MWD).

Etiologia PAH była idiopatyczna (n=18, 75,0%), spowodowana przetrwałym wrodzonym PAH pomimo zamknięcia przecieku (n=4, 16,7%), dziedziczna (n=1, 4,2%) oraz spowodowana nadciśnieniem płucnym związanym z nieprawidłowościami rozwojowymi (n=1, 4,2%). Uwzględniono dwie odrębne grupy wiekowe (od ≥ 6 do <12 lat [n=6] i od ≥ 12 do <18 lat [n=18]).

Na początku badania większość pacjentów znajdowała się w II klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO (n=18, 75%), jeden pacjent (4,2%) w I klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO, a pięciu

pacjentów (20,8%) w III klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO. Średnia wartość 6MWD na początku badania wynosiła 442,12 m.

21 pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia, natomiast 3 pacjentów wycofało się z badania z powodu działań niepożądanych.

U pacjentów ocenianych na początku badania i w 24. tygodniu:

- średnia zmiana wartości 6MWD od początku badania wynosiła +23,01 m (SD 68,8) (n=19),
- klasa zaburzeń czynnościowych wg WHO pozostała stabilna w porównaniu z początkiem badania (n=21),
- mediana zmiany wartości NT-proBNP wynosiła -12,05 pg/mL (n=14).

Dwóch pacjentów hospitalizowano ze względu na prawokomorową niewydolność serca.

Od 21 pacjentów, którzy ukończyli pierwsze 24 tygodnie leczenia w badaniu PATENT-CHILD, uzyskano dane długoterminowe. Wszyscy pacjenci nadal otrzymywali riocyguat w skojarzeniu z ERA lub ERA + PCA. Średni całkowity czas ekspozycji na leczenie riocyguatem wynosił $109,79 \pm 80,38$ tygodni (do 311,9 tygodni), przy czym 37,5% (n=9) pacjentów było leczonych przez co najmniej 104 tygodnie, a 8,3% (n=2) przez co najmniej 208 tygodni.

Podczas długoterminowej fazy rozszerzenia (ang. long-term extension, LTE) poprawa lub stabilizacja wartości 6MWD została utrzymana u leczonych pacjentów z zaobserwowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia [PATENT-CHILD]) wynoszącymi +5,86 m w 6. miesiącu, -3,43 m w 12. miesiącu, +28,98 m w 18. miesiącu i -11,80 m w 24. miesiącu.

Większość pacjentów pozostała stabilna w zakresie II klasy zaburzeń czynnościowych wg WHO między początkiem badania a 24. miesiącem. Pogorszenie kliniczne zaobserwowano łącznie u 8 (33,3%) pacjentów, w tym w fazie głównej. Hospitalizację z powodu prawokomorowej niewydolności serca zgłoszono u 5 (20,8%) pacjentów. W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów.

Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP)

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie fazy II (RISE-IIP) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riocyguatu u dorosłych pacjentów z objawowym nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) zakończono przed terminem ze względu na zwiększenie ryzyka umieralności i ciężkich działań niepożądanych oraz brak skuteczności u pacjentów leczonych riocyguatem. W fazie głównej większa liczba pacjentów przyjmujących riocyguat zmarła (11% w porównaniu z 4%) lub miała poważne działania niepożądane (37% w porównaniu z 23%). W perspektywie długoterminowej, zmarło więcej pacjentów (21%) przyjmujących placebo a następnie riocyguat, w porównaniu z grupą pacjentów kontynuujących przyjmowanie riocyguatu (3%).

Z tego względu riocyguat jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dorośli

Bezwzględna dostępność biologiczna riocyguatu jest wysoka (94%). Riocyguat jest szybko wchłaniany z maksymalnym stężeniem (C_{max}) występującym 1-1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, C_{max} było zmniejszone o 35%. Dostępność biologiczna (AUC i C_{max}) jest porównywalna dla riocyguatu podawanego doustnie w postaci rozkruszonej tabletki, zawieszony w wodzie lub w miękkim pokarmie, w porównaniu z całą tabletką (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci otrzymywały riocyguat w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej z posiłkiem lub bez posiłku. Model farmakokinetyki populacyjnej wykazał, że u dzieci riocyguat po podaniu doustnym w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej jest łatwo wchłaniany, podobnie jak u dorosłych. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki a zawiesiny doustnej.

Dystrybucja

Dorośli

Stopień wiązania z białkami osocza u dorosłych jest wysoki i wynosi około 95%, przy czym wiązanie zachodzi głównie z albuminami surowicy i kwaśną glikoproteiną alfa-1. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, przy czym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 30 L.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących specyficznego u dzieci wiązania riocyguatu z białkami osocza. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss} , ang. *volume at steady state*) oszacowana na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej (zakres wieku od 6 do <18 lat) po podaniu doustnym riocyguatu wynosi średnio 26 L.

Metabolizm

Dorośli

N-demetylacja, katalizowana przez CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, jest głównym szlakiem biotransformacji riocyguatu, prowadząc do głównego, krążącego we krwi, aktywnego metabolitu M-1 (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu), który jest następnie metabolizowany do farmakologicznie nieaktywnego N-glukuronianu.

CYP1A1 katalizuje tworzenie się głównego metabolitu riocyguatu w wątrobie i płucach. Wiadomo, że jest on indukowany przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, które występują na przykład w dymie papierosowym.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących metabolizmu specyficznego dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Eliminacja

Dorośli

Całkowita ilość riocyguatu (związek macierzysty i metabolity) wydalą się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego riocyguatu w kale.

W oparciu o dane *in vitro* riocyguat i jego główny metabolit są substratami białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i BCRP (białko oporności raka piersi). Przy klirensie ogólnoustrojowym

wynoszącym około 3-6 L/h, riocyguat można uznać jako lek o małym klirensie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin u zdrowych ochotników i około 12 godzin u pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych specyficznych dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat dotyczących bilansu masowego oraz metabolizmu. Oszacowany klirens (Cl) na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (zakres wieku od 6 do <18 lat) po podaniu doustnym riocyguatu wynosi średnio 2,48 L/h. Średnie geometryczne wartości okresów półtrwania ($t_{1/2}$) oszacowane za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej wynosiły 8,24 h.

Liniowość

Właściwości farmakokinetyczne riocyguatu są liniowe w zakresie 0,5-2,5 mg. Zmienność międzyosobnicza (CV) ekspozycji na riocyguat (AUC) we wszystkich dawkach wynosi około 60%. Profil farmakokinetyczny u dzieci i u dorosłych jest podobny.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Dane farmakokinetyczne nie wykazały istotnych różnic spowodowanych płcią w zakresie narażenia na riocyguat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi) wykazywali większe stężenie w osoczu niż młodsi pacjenci, przy średnich wartościach AUC u osób w podeszłym wieku większych o około 40%, głównie z powodu zmniejszonego klirensu (pozornego) całkowitego i nerkowego.

Różnice między grupami etnicznymi

Dane farmakokinetyczne u dorosłych nie wykazują istotnych różnic między grupami etnicznymi.

Różne kategorie wagowe

Dane farmakokinetyczne u dorosłych nie wykazały istotnych różnic spowodowanych masą w zakresie narażenia na riocyguat.

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 35% w porównaniu ze zdrowymi osobami, co zawiera się w standardowej zmienności międzyosobniczej. U pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 51% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie badano pacjentów z $AlAT >3 \times GGN$ i bilirubiną $>2 \times GGN$ (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Ogólnie średnie wartości narażenia na riocyguat, normalizowane względem dawki i masy, były większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Odpowiednie wartości dla głównego metabolitu były większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U osób niepalących tytoniu z łagodnymi (klirens kreatyniny 80-50 mL/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny <50-30 mL/min)

lub ciężkimi (klirens kreatyniny <30 mL/min) zaburzeniami czynności nerek stężenie riocyguatu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 53%, 139% lub 54%.

Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny <30 mL/min są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów poddawanych dializie.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi riocyguat raczej nie będzie ulegał dializie.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają swojego zagrożenia dla człowieka.

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były głównie spowodowane nasiloną aktywnością farmakodynamiczną riocyguatu (działanie hemodynamiczne i zmniejszające napięcie mięśni gładkich).

U rosnących, młodych i młodocianych szczurów obserwowano oddziaływanie na tworzenie się kości. W przypadku dawek 10-krotnie większych niż AUC niezwiązanego produktu leczniczego u młodych szczurów zmiany polegały na zgrubieniu kości beleczkowatej i hiperostozie oraz przebudowie kości przynasadowej i trzonu kości, podczas gdy u młodocianych szczurów obserwowano ogólne zwiększenie masy kostnej. Znaczenie kliniczne tego wyniku nie jest znane. Takiego działania nie obserwowano u młodych szczurów w przypadku dawek ≤ 2 -krotnie większych niż AUC niezwiązanego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży ani u dorosłych szczurów. Nie zidentyfikowano nowych narządów docelowych.

W badaniu płodności szczurów zmniejszenie masy jąder występowało przy ogólnoustrojowym narażeniu wynoszącym około 7-krotności narażenia ludzi, przy czym nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic. Obserwowano umiarkowane przenikanie przez barierę łożyskową. Badania toksyczności rozwojowej na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ riocyguatu na rozród. U szczurów obserwowano większy odsetek wad rozwojowych serca, jak również mniejszy odsetek ciąży z powodu wczesnej resorpcji przy ogólnoustrojowym narażeniu matki wynoszącym około 8-krotności ekspozycji u ludzi (2,5 mg 3 razy na dobę). U królików obserwowano poronienia i toksyczny wpływ na płód, zaczynając od ogólnoustrojowej ekspozycji wynoszącej około 4-krotności ekspozycji u ludzi (2,5 mg 3 razy na dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
krospowidon (typ B)
hypromeloza 5 cP
laktoza jednowodna
magnezu stearynian
sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki:

hydroksypropyloceluloza

hypromeloza 3 cP

glikol propylenowy (E 1520)

tytanu dwutlenek (E 171)

żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w tabletkach 1 mg; 1,5 mg; 2 mg i 2,5 mg)

żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 2 mg i 2,5 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PP/Aluminium.

Wielkości opakowań: 42, 84, 90 lub 294 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 stycznia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,15 mg/mL granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 31,5 mg riocyguatu (*riociguatum*).

Po rekonstytucji w wodzie zawiesina doustna zawiera 0,15 mg riocyguatu na mL.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL zawiesiny doustnej zawiera 1,8 mg benzoesu sodu (E 211), (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Granulat w kolorze białym do białawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Adempas jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat z klasą czynnościową II-III wg WHO w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu PAH. Masa ciała i skurczowe ciśnienie krwi dziecka muszą być monitorowane, a dawka regularnie weryfikowana.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież z PAH (w wieku od 6 do poniżej 18 lat, o masie ciała poniżej 50 kg)

Dawka początkowa

Pacjenci rozpoczną od dostosowanej do masy ciała dawki riocyguatu, podawanej w postaci zawiesiny doustnej (patrz tabela 1), w celu uzyskania ekspozycji ogólnoustrojowej, równej ekspozycji uzyskiwanej u dorosłych po dawce początkowej (1,0 mg 3 razy na dobę). Zawiesinę doustną należy przyjmować 3 razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin.

Dostosowywanie

Schemat dostosowania

Dostosowanie dawki riocyguatu należy przeprowadzić w oparciu o skurczowe ciśnienie krwi pacjenta, według uznania lekarza prowadzącego leczenie.

Dawkę należy zwiększać o dostosowany do masy ciała odpowiednik 0,5 mg 3 razy na dobę dla zawiesiny doustnej w odstępach 2-tygodniowych do dawki maksymalnej, dostosowany do masy ciała odpowiednik 2,5 mg 3 razy na dobę, jeśli u pacjenta nie występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia i jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi

- ≥ 90 mmHg dla grupy wiekowej od 6 do <12 lat
- ≥ 95 mmHg dla grupy wiekowej od 12 do <18 lat.

Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej wyżej wymienionych wartości, dawkę należy utrzymać, dopóki pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych lub podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej wymienionych wartości i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszać stopniowo o dostosowany do masy ciała odpowiednik 0,5 mg 3 razy na dobę.

Dawka podtrzymująca

Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia.

Maksymalna dawka zależy od masy ciała i jest przedstawiona w tabeli 1.

W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.

Tabela 1: Dawkowanie produktu leczniczego Adempas dostosowane do masy ciała u pacjentów pediatrycznych o masie ciała poniżej 50 kg, w celu uzyskania ekspozycji odpowiadającej dawkowaniu u osób dorosłych

Masa ciała (kg)	Odpowiednik * 1,0 mg (mL)	Odpowiednik * 1,5 mg (mL)	Odpowiednik * 2,0 mg (mL)	Odpowiednik * 2,5 mg (mL)
od 12 kg do <14 kg	1,8	2,6	3,4	4,2
od 14 kg do <16 kg	1,8	2,8	3,8	4,6
od 16 kg do <18 kg	2,0	3,2	4,2	5,0
od 18 kg do <20 kg	2,2	3,4	4,4	5,5
od 20 kg do <25 kg	2,6	3,8	5,0	6,5
od 25 kg do <30 kg	3,0	4,4	6,0	7,5
od 30 kg do <35 kg	3,4	5,0	6,5	8,5
od 35 kg do <40 kg	3,8	5,5	7,5	9,5
od 40 kg do <50 kg	4,4	6,5	9,0	11,0

* pojedyncza dawka (mL) do podawania 3 razy na dobę

Pominięta dawka

Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

Przerwanie leczenia

Jeśli leczenie musi być przerwane na 3 dni lub dłużej, leczenie należy ponownie rozpocząć od dostosowanego do masy ciała odpowiednika 1 mg 3 razy na dobę przez 2 tygodnie i kontynuować ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

Zmiana inhibitora fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) na riocyguat

Stosowanie syldenafile musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem riocyguatu.

Stosowanie tadalafilu musi zostać przerwane co najmniej 72 godziny przed podaniem riocyguatu.

Stosowanie riocyguatu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem inhibitora PDE5.

Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia po każdej zmianie leczenia (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

Pacjenci z PAH o masie ciała 50 kg i powyżej

Produkt leczniczy Adempas jest dostępny również w postaci tabletki do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży o masie ciała 50 kg i powyżej – więcej informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Adempas w postaci tabletki. Z powodu zmian masy ciała w czasie leczenia, pacjenci mogą stosować zamiennie tabletki i zawiesinę doustną.

Szczególne grupy pacjentów

Indywidualne dostosowanie dawki na początku leczenia umożliwia dopasowanie dawki do potrzeb pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) i dlatego stosowanie riocyguatu jest przeciwwskazane u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) wykazywali większą ekspozycję na ten produkt leczniczy (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych. Z tego powodu riocyguat nie jest zalecany u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80-30 mL/min) wykazywali większą ekspozycję na ten produkt leczniczy (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci otrzymujący stabilne dawki silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP / glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP)

Jednoczesne podawanie riocyguatu z silnie działającymi, wielotorowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir), zwiększa ekspozycję na riocyguat (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając leczenie riocyguatem u pacjentów otrzymujących stabilne dawki silnie działających wielotorowych inhibitorów CYP i P-gp/BCRP, należy rozważyć dawkę początkową dostosowaną do masy ciała równoważną 0,5 mg zawiesiny doustnej 3 razy na dobę (patrz tabela 2), aby złagodzić ryzyko niedociśnienia. Należy monitorować objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia na początku i w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta przyjmującego riocyguat w dawkach większych lub równych dostosowanemu do masy ciała odpowiednikowi 1,0 mg zawiesiny doustnej (patrz tabela 2)

wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.5).

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat otrzymujących jednocześnie leczenie ogólnoustrojowe z zastosowaniem silnie działających inhibitorów CYP i P-gp/BCRP.

Tabela 2: Dawkowanie produktu leczniczego Adempas dostosowane do masy ciała u pacjentów pediatrycznych o masie ciała poniżej 50 kg, w celu uzyskania ekspozycji odpowiadającej dawkowaniu u osób dorosłych

Masa ciała (kg)	Od 12 kg do < 20 kg	Od 20 kg do < 25 kg	Od 25 kg do < 30 kg	Od 30 kg do < 40 kg	Od 40 kg do < 50 kg
Odpowiednik 0,5 mg (mL)*	1,0	1,2	1,4	1,8	2,2

* pojedyncza dawka (mL) do podawania 3 razy na dobę

Pacjenci palący

Pacjentom aktualnie palącym należy doradzić zaprzestanie palenia tytoniu z powodu ryzyka słabszej odpowiedzi. Stężenie riocyguatu w osoczu pacjentów palących jest mniejsze w porównaniu z pacjentami niepalącymi. U pacjentów palących lub rozpoczynających palenie podczas leczenia może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej dostosowanego do masy ciała odpowiednika 2,5 mg 3 razy na dobę (patrz punkty 4.5 i 5.2).

U pacjentów, którzy zaprzestaną palenia tytoniu, może być konieczne zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności riocyguatu w następujących populacjach dzieci i młodzieży:

- dzieci w wieku <6 lat (patrz punkt 4.1), ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa. Dane niekliniczne wskazują na działania niepożądane dla rosnących kości (patrz punkt 5.3).
- dzieci z PAH w wieku od 6 do <12 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mmHg na początku leczenia (patrz punkt 4.3),
- dzieci i młodzież z PAH w wieku od 12 do <18 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mmHg na początku leczenia (patrz punkt 4.3),
- dzieci i młodzież z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) w wieku <18 lat (patrz punkt 4.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lekarz powinien podać dawkę indywidualną w „mL” na opakowaniu zewnętrznym po „Dawka:”.

Aby zapewnić dokładne dawkowanie, lekarz powinien doradzić pacjentowi lub opiekunowi, której niebieskiej strzykawki (przryządu do dozowania płynu Non-Luer) należy użyć:

- Dawki do 5 mL należy podawać za pomocą strzykawki 5 mL.
- Dawki powyżej 5 mL należy podawać za pomocą strzykawki 10 mL.
- Dawki 11 mL należy podawać za pomocą strzykawki 10 mL (2 x 5,5 mL).

Instrukcje dotyczące rozpuszczenia przed podaniem znajdują się w punkcie 6.6.

Pacjenci, rodzice i/lub opiekunowie powinni zostać poinstruowani o konieczności uważnego przeczytania „Instrukcji użycia” przed pierwszym zastosowaniem produktu leczniczego Adempas oraz przed podaniem każdej dawki. Pacjent musi połknąć całą dawkę leku.

Stosowanie z jedzeniem

Riocyguat można zasadniczo przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli u pacjenta występuje skłonność do niedociśnienia, ze względów ostrożności nie zaleca się zmieniania sposobu przyjmowania riocyguatu z formuły z posiłkiem na bez posiłku, gdyż przyjmowanie bez posiłku w porównaniu do przyjmowania z posiłkiem powoduje zwiększenie maksymalnego stężenia riocyguatu w osoczu (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5, takimi jak sylденаfil, tadalafil, wardenafil (patrz punkty 4.2. i 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, stopień C w skali Child-Pugh.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu, takimi jak azotyn amylu w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z innymi stymulatorami rozpuszczalnej cykloazy guanylanowej.
- Rozpoczęcie leczenia
 - u dzieci w wieku od 6 do <12 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <90 mmHg,
 - u pacjentów w wieku ≥ 12 do <18 lat ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg.
- Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tętniczym nadciśnieniu płucnym badania riocyguatu przeprowadzono głównie w postaciach związanych z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Stosowanie riocyguatu w innych niebadanych postaciach PAH nie jest zalecane (patrz punkt 5.1).

Zarostowa choroba żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan sercowo-naczyniowy pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (PVOD, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*). Z tego powodu podawanie riocyguatu takim pacjentom nie jest zalecane. W przypadku wystąpienia objawów obrzęku płuc należy rozważyć możliwość wystąpienia powiązanej PVOD i należy przerwać leczenie riocyguatem.

Krwawienie z dróg oddechowych

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest dokładne monitorowanie pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiopłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy unikać u pacjentów z ciężkim krwiopłuciem w wywiadzie lub u pacjentów poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej. W przypadku krwawienia z dróg oddechowych lekarz przepisujący powinien regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia.

Ciężkie krwawienie wystąpiło u 2,4% (12/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie krwiopłucie wystąpiło u 1% (5/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów przyjmujących placebo, w tym jeden

przypadek zakończony zgonem. Ciężkie zdarzenia krwotoczne obejmowały również dwie pacjentki z krwawieniem z pochwy, dwie osoby z krwotokiem w miejscu cewnikowania, pojedyncze przypadki krwiaka podtwardówkowego, wymiotów z krwią, i krwotoku w jamie brzusznej.

Niedociśnienie

Riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi (np. pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego).

Riocyguat nie wolno stosować u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mmHg (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych i dlatego riocyguat nie jest zalecany u tych pacjentów. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do kluczowych badań. Ekspozycja na riocyguat jest większa u tych pacjentów (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh); riocyguat jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Dane farmakokinetyczne wykazują, że większa ekspozycja na riocyguat była obserwowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh). (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Brak doświadczenia klinicznego z riocyguatem u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych (>3 x górna granica normy (GGN)) lub z podwyższonym stężeniem bilirubiny bezpośredniej (>2 x GGN) przed rozpoczęciem leczenia; riocyguat nie jest zalecany dla tych pacjentów.

Ciąża / antykoncepcja

Produkt leczniczy Adempas jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Dlatego kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

Pacjenci palący

Stężenia riocyguatu w osoczu u osób palących są zmniejszone w porównaniu do niepalących. U pacjentów, którzy rozpoczynają lub rzucają palenie podczas leczenia riocyguatem może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Adempas zawiera benzoesan sodu

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1,8 mg benzoesanu sodu (E 211) w każdym mL zawiesiny doustnej.

Adempas zawiera sól

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 0,5 mg sodu w każdym mL zawiesiny doustnej. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL zawiesiny doustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Z tego powodu bezwzględny zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany. W przypadku dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę dane dotyczące interakcji uzyskane u dorosłych oraz ostrzeżenia zawarte w punkcie 4.4.

Interakcje farmakodynamiczne

Azotany

W badaniu klinicznym największa dawka riocyguatu (2,5 mg tabletki 3 razy na dobę) nasilała działanie obniżające ciśnienie krwi podawanej podjęzykowo nitrogliceryny (0,4 mg), przyjmowanej 4 i 8 godzin po podaniu dawki riocyguatu. Jednoczesne podawanie riocyguatu z azotanami lub produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory PDE 5

Badania niekliniczne na modelach zwierzęcych wykazały addytywne działanie zmniejszające systemowe ciśnienie krwi w przypadku skojarzenia z syldenafilem lub wardenafilem. Przy zwiększonych dawkach w niektórych przypadkach obserwowano ponadaddytywne działanie na systemowe ciśnienie krwi.

W rozpoznawczym badaniu interakcji z udziałem 7 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg 3 razy na dobę), dawki pojedyncze riocyguatu (kolejno 0,5 mg i 1 mg) wykazywały addytywne działanie hemodynamiczne. W badaniu tym nie badano dawek powyżej 1 mg riocyguatu.

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie leczenia skojarzonego z udziałem 18 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg 3 razy na dobę) i riocyguatem (1,0 mg do 2,5 mg 3 razy na dobę) w porównaniu z syldenafilem w monoterapii. W długookresowej części stanowiącej przedłużenie tego badania (bez grupy kontrolnej) jednoczesne stosowanie syldenafilu i riocyguatu prowadziło do wysokiego odsetka przerwania leczenia, głównie z powodu niedociśnienia. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Badanie RESPITE było 24-tygodniowym, niekontrolowanym badaniem mającym na celu zbadanie zmiany z inhibitorów PDE5 na riocyguat, u 61 dorosłych pacjentów z PAH na stabilnej dawce inhibitorów PDE5. Wszyscy pacjenci w badaniu należeli do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO i u 82% spośród tych pacjentów zastosowano leczenie podstawowe antagonistą receptora endoteliny (ERA). W przypadku zmiany z inhibitorów PDE5 na riocyguat, średni czas bez leczenia dla syldenafilu to 1 dzień i dla tadalafilu to 3 dni. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach głównych; nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych w okresie przejściowym. Sześciu pacjentów (10%) doświadczyło co najmniej raz pogorszenia stanu klinicznego, w tym wystąpiły 2 zgony niezwiązane z lekiem stosowanym w badaniu. Zmiany w stosunku do stanu początkowego wskazywały na korzystne efekty u wybranych pacjentów, np. poprawa wyników badania 6MWD (+31m), stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) (-347 pg/mL), rozkład procentowy WHO FC I/II/III/IV (2%/52%/46%/0%) i wskaźnika sercowego (+0,3 l/min/m²).

Stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi stymulatorami rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Warfaryna/fenprokumon

Jednoczesne leczenie riocyguatem i warfaryną nie zmieniało czasu protrombinowego wydłużonego przez lek przeciwzkrzepowy. Nie jest również spodziewane, aby jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonem) zmieniało czas protrombinowy.

In vivo wykazano brak interakcji farmakokinetycznych między riocyguatem a substratem CYP2C9 warfaryną.

Kwas acetylosalicylowy

Riocyguat nie wydłużał czasu krwawienia spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy ani nie miał wpływu na agregację płytek krwi u ludzi.

Oddziaływanie innych substancji na riocyguat

Riocyguat jest usuwany głównie przez metabolizm tlenowy zależny od cytochromu P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), bezpośrednie wydalenie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kąłem i wydalenie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

Jednoczesne stosowanie z silnie działającymi, wielotorowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi inhibitorami wielotorowymi CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) powoduje wyraźne zwiększenie ekspozycji na riocyguat: Jednoczesne podawanie kombinacji HAART prowadziło do wzrostu średniej wartości AUC riocyguatu do około 160% i do wzrostu średniego C_{max} o około 30%. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z HIV przyjmujących pojedynczą dawkę 0,5 mg riocyguatu razem z różnymi kombinacjami leków na HIV stosowanych w HAART był ogólnie porównywalny z innymi populacjami pacjentów. Jednoczesne podawanie 400 mg ketokonazolu raz na dobę prowadziło do wzrostu średniej wartości AUC riocyguatu o 150% (zakres do 370%) i wzrostu średniego C_{max} o 46%. Okres półtrwania w fazie końcowej wydłużył się z 7,3 do 9,2 godzin, a całkowity klirens organizmu zmniejszył się z 6,1 do 2,4 L/h.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka dla każdego pacjenta indywidualnie przed przepisaniem riocyguatu pacjentom przyjmującym stabilne dawki silnych inhibitorów wielotorowych CYP i P-gp/BCRP.

Aby zmniejszyć ryzyko niedociśnienia, gdy stosowanie riocyguatu jest rozpoczynane u pacjentów przyjmujących stabilne dawki silnych inhibitorów wielotorowych CYP (zwłaszcza CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp/BCRP, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Zaleca się monitorowanie tych pacjentów w celu wykrycia objawów niedociśnienia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących stabilne dawki riocyguatu nie zaleca się rozpoczynania stosowania silnych inhibitorów wielotorowych CYP i P-gp/BCRP, ponieważ nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania ze względu na ograniczone dane. Należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP1A1, UGT1A1 i UGT1A9

Z rekombinowanych izoform CYP badanych *in vitro* CYP1A1 najskuteczniej katalizował powstawanie głównego metabolitu riocyguatu. Klasa inhibitorów kinazy tyrozynowej została zidentyfikowana jako silne inhibitory CYP1A1, przy czym erlotynib i gefitynib wykazały najwyższą siłę hamującą *in vitro*. Dlatego interakcje międzylekowe poprzez hamowanie CYP1A1 mogą skutkować zwiększoną ekspozycją na riocyguat, zwłaszcza u palaczy (patrz punkt 5.2). Silne inhibitory CYP1A1 należy stosować ostrożnie.

Inhibitory dla UDP-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększać ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu). W przypadku równoczesnego stosowania tych substancji należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP

Produkty lecznicze silnie hamujące P-gp/BCRP, takie jak cyklosporyna A o działaniu immunosupresyjnym, należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH w żołądku

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi zwiększającymi pH w górnym odcinku układu pokarmowego może prowadzić do mniejszej biodostępności po podaniu doustnym.

Jednoczesne podawanie leku zobojętniającego kwas żołądkowy wodorotlenku glinu / wodorotlenku magnezu zmniejszało średnie AUC riocyguatu o 34% i średnie C_{max} o 56% (patrz punkt 4.2). Między podaniem riocyguatu a leku zobojętniającego kwas żołądkowy powinna upłynąć co najmniej 1 godzina.

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4

Bozentan, który jest opisywany jako umiarkowany induktor CYP3A4, prowadził do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z PAH o 27% (patrz punkty 4.1 i 5.1). W przypadku jednoczesnego stosowania z bozentanem należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Palenie tytoniu

U pacjentów palących papierosy ekspozycja na riocyguat jest zmniejszona o 50-60% (patrz punkt 5.2). Z tego powodu należy doradzić pacjentom zaprzestanie palenia tytoniu (patrz punkt 4.2).

Oddziaływanie riocyguatu na inne substancje

Riocyguat i jego główny metabolit są silnymi inhibitorami CYP1A1 *in vitro*. Z tego powodu nie można wykluczyć klinicznie istotnych interakcji z jednocześnie podawanymi lekami, które są w znacznym stopniu usuwane poprzez biotransformację zależną od CYP1A1, takimi jak erlotynib lub granisetron.

Riocyguat i jego główny metabolit nie są inhibitorami ani induktorami głównych izoform CYP (w tym CYP 3A4), czy też transporterów (np. P-gp/BCRP), *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych w osoczu.

W trakcie stosowania riocyguatu pacjentki nie mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3). Riocyguat (w dawce 2,5 mg 3 razy na dobę) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na stężenia w osoczu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol, podczas jednoczesnego podawania u zdrowych ochotniczek. Na podstawie tego badania, oraz biorąc pod uwagę, że riocyguat nie jest induktorem żadnych istotnych enzymów metabolicznych, nie przewiduje się również interakcji z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety i dziewczęta w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia riocyguatem.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i przenikanie przez łożysko (patrz punkt 5.3). Z tego powodu riocyguat jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet karmiących piersią. Dane uzyskane na zwierzętach wskazują, że riocyguat przenika do mleka. Ze względu na możliwe ciężkie działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią riocyguat nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia tym produktem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono u ludzi specyficznych badań riocyguatu, oceniających jego wpływ na płodność. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy jąder, ale nie występował wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Znaczenie tego wyniku dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Riocyguat wywiera umiarkowany wpływ na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni ocenić, w jaki sposób reagują na ten produkt leczniczy, zanim będą jechać na rowerze, prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania riocyguatu u dorosłych oceniano w badaniach fazy III u 650 pacjentów z CTEPH i PAH, otrzymujących co najmniej jedną dawkę riocyguatu (patrz punkt 5.1). Po dłuższej obserwacji w niekontrolowanych długoterminowych badaniach rozszerzonych profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w kontrolowanych placebo badaniach fazy III.

Większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych riocyguatem (do 2,5 mg 3 razy na dobę), były ból głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

U pacjentów z CTEPH lub PAH, leczonych riocyguatem zaobserwowano ciężkie krwiotłucie i krwotok płucny, w tym przypadki zakończone zgonem, (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa riocyguatu u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane, zidentyfikowane w 12- i 16-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przedstawiono w tabeli poniżej jako zbiorczą częstość występowania (patrz tabela 3).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane dla riocyguatu wymieniono w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość **nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania riocyguatu u dorosłych pacjentów w badaniach fazy III (dane zbiorcze z badań CHEST 1 i PATENT 1)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Ból głowy		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie, Krwawienie z nosa, Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwotok płucny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, Biegunka, Nudności, Wymioty	Zapalenie żołądka, Refluks żołądkowo-przełykowy, Dysfagia, Bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, Zaparcia, Rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy		

* w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania riocyguatu badano u 24 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do poniżej 18 lat w ciągu 24 tygodni w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej (PATENT-CHILD), składającym się z indywidualnej fazy dostosowania dawki, rozpoczynającej się od 1 mg (dostosowanej do masy ciała), trwającej 8 tygodni, i fazy podtrzymującej, trwającej do 16 tygodni (patrz punkt 4.2), po której następowała opcjonalna długoterminowa faza rozszerzenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, w tym w długoterminowej fazie rozszerzenia, były niedociśnienie i ból głowy, występujące odpowiednio u 4 z 24 i 2 z 24 pacjentów.

Ogólnie dane dotyczące bezpieczeństwa są zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano nieumyślne przedawkowanie u dorosłych przy całkowitych dawkach dobowych 9-25 mg riocyguatu w okresie 2-32 dni. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych przy mniejszych dawkach (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy zastosować zgodnie z potrzebą standardowe leczenie wspomagające.

W przypadku wyraźnego niedociśnienia może być konieczne aktywne leczenie wspomagające układ krążenia.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie oczekuje się, by riocyguat ulegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie (leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym),
kod ATC: C02KX05

Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenku azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP).

Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie.

Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP.

Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO.

Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

Działanie farmakodynamiczne

Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP prowadząc do znacznej poprawy naczyniowej hemodynamiki płucnej i zwiększenia wydolności wysiłkowej.

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu w osoczu a parametrami hemodynamicznymi, takimi jak układowy i naczyniowy opór płucny, skurczowe ciśnienie krwi i pojemność minutowa serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u dorosłych pacjentów z PAH

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PATENT-1) przeprowadzono z udziałem 443 dorosłych pacjentów z PAH (indywidualne dostosowanie dawki riocyguatu do 2,5 mg 3 razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do (CT) 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio ERA, ang. *endothelin receptor antagonist*; (43%) lub analogiem prostacykliny (podanie wziewne (iloprost), doustne (beraprost) lub podskórne (treptostynil); 7%) i zdiagnozowano u nich idiopatyczne lub dziedziczne PAH (63,4%), PAH związane z chorobą tkanki łącznej (25,1%) i wrodzoną chorobę serca (7,9%).

Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riocyguatu co 2 tygodnie w oparciu o skurczowe ciśnienie krwi pacjenta i objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg do 2,5 mg 3 razy na dobę), która była następnie utrzymana przez kolejne 4 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 12).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów z indywidualnie dostosowaną dawką riocyguatu (IDT, ang. *individual dose titration*) wynosiło 36 m (95% CI: 20 m do 52 m; $p<0,0001$) w porównaniu z placebo. U pacjentów uprzednio nieleczonych (n=189) wystąpiła poprawa o 38 m, a u pacjentów uprzednio leczonych (n=191) o 36 m (analiza ITT, patrz tabela 4). Dalsza rozpoznawcza analiza podgrup wykazała wpływ leczenia wynoszący 26 m (95% CI: 5 m-46 m) u pacjentów uprzednio leczonych ERA (n=167) i wpływ leczenia wynoszący 101 m (95% CI: 27 m-176 m) u pacjentów uprzednio leczonych analogami prostacykliny (n=27).

Tabela 4: Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

Cała populacja pacjentów	Riocyguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocyguat CT (n=63)
Wartość początkowa (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI [wartość p]	36 20 do 52 [$<0,0001$]		
Populacja pacjentów z klasą czynnościową III	Riocyguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocyguat CT (n=39)
Wartość początkowa (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	58 35 do 81		
Populacja pacjentów z klasą czynnościową II	Riocyguat IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riocyguat CT (n=19)
Wartość początkowa (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych	Riocyguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocyguat CT (n=32)
Wartość początkowa (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacja pacjentów uprzednio leczonych	Riocyguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocyguat CT (n=31)
Wartość początkowa (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	36 15 do 56		

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła trwała poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych (patrz tabela 5).

Tabela 5: Wpływ riociguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
Wartość początkowa ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$<0,0001$]		
Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Poprawa	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilna	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogorszenie	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
Wartość p	0,0033		

U pacjentów leczonych riociguatem występowało istotne opóźnienie czasu do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo ($p=0,0046$; stratyfikowany test log-rank) (patrz tabela 6).

Tabela 6: Wpływ riociguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

Incydenty pogorszenia stanu klinicznego	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)*
Zgon	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitalizacje z powodu PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Zmniejszenie dystansu w teście 6MWD z powodu PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Stałe pogorszenie klasy czynnościowej z powodu PH	0	1 (0,8%)	0
Rozpoczęcie nowego leczenia PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacjenci leczeni riociguatem wykazali istotną poprawę stopnia duszności w skali Borga CR 10 (średnia zmiana od wartości początkowej (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadziej w obu grupach terapeutycznych otrzymujących riociguat niż w grupie otrzymującej placebo (riociguat IDT 1,0-2,5 mg 3,1%; riociguat CT 1,6%; placebo 7,1%).

Leczenie długotrwałe PAH

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 396 dorosłych pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1.

W badaniu PATENT-2, średni (SD) czas trwania leczenia w całej grupie (bez uwzględnienia ekspozycji w badaniu PATENT 1) wynosił 1375 (772) dni, a mediana czasu trwania wynosiła 1331 dni (w zakresie od 1 do 3565 dni). Łącznie ekspozycja na leczenie wynosiła około 1 roku (co najmniej 48 tygodni) w przypadku 90%, 2 lata (co najmniej 96 tygodni) w przypadku 85% i 3 lata (co najmniej 144 tygodnie) w przypadku 70% pacjentów. Łączna ekspozycja na leczenie wyniosła 1491 osobolat.

Profil bezpieczeństwa w badaniu PATENT-2 był podobny do obserwowanego w badaniach głównych. Po zakończeniu leczenia riocytuatem średnia wartość 6MWD w całej populacji uległa poprawie o 50 m w ciągu 12 miesięcy (n=347), 46 m w ciągu 24 miesięcy (n=311) i 46 m w ciągu 36 miesięcy (n=238) w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa w zakresie 6MWD utrzymywała się do końca badania.

Tabela 7. przedstawia odsetek pacjentów* ze zmianami w klasie czynnościowej WHO podczas leczenia riocytuatem w porównaniu z wartością wyjściową.

Tabela 7: PATENT-2: zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO

Czas trwania leczenia w badaniu PATENT-2	Zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO (n (%) pacjentów)		
	Poprawa	Wartość stała	Pogorszenie
1 rok (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 lata (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 lata (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Pacjenci uczestniczyli w badaniu do czasu, gdy lek został zatwierdzony i był dostępny komercyjnie w ich krajach.			

Prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 97% po 1 roku, 93% po 2 latach i 88% po 3 latach leczenia riocytuatem.

Skuteczność u dzieci i młodzieży z PAH

PATENT-CHILD

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancję riocytuatu podawanego 3 razy na dobę przez 24 tygodnie oceniono w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej z udziałem 24 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 6 do poniżej 18 lat (mediana 9,5 lat). Do badania włączono tylko pacjentów otrzymujących stabilne dawki antagonistów receptora endoteliny - ERA (n=15, 62,5%) lub ERA + analog prostacykliny (PCA, ang. *prostacyclin analogue*) (n=9, 37,5%), którzy w trakcie badania kontynuowali leczenie PAH. Głównym rozpoznawczym punktem końcowym badania dotyczącym skuteczności była wydolność wysiłkowa (6MWD).

Etiologia PAH była idiopatyczna (n=18, 75,0%), spowodowana przetrwałym wrodzonym PAH pomimo zamknięcia przecieku (n=4, 16,7%), dziedziczna (n=1, 4,2%) oraz spowodowana nadciśnieniem płucnym związanym z nieprawidłowościami rozwojowymi (n=1, 4,2%). Uwzględniono dwie odrębne grupy wiekowe (od ≥ 6 do <12 lat [n=6] i od ≥ 12 do <18 lat [n=18]).

Na początku badania większość pacjentów znajdowała się w II klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO (n=18, 75%), jeden pacjent (4,2%) w I klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO, a pięciu

pacjentów (20,8%) w III klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO. Średnia wartość 6MWD na początku badania wynosiła 442,12 m.

Dwudziestu jeden (21) pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia, natomiast 3 pacjentów wycofało się z badania z powodu działań niepożądanych.

U pacjentów ocenianych na początku badania i w 24. tygodniu:

- średnia zmiana wartości 6MWD od początku badania wynosiła +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
- klasa zaburzeń czynnościowych wg WHO pozostała stabilna w porównaniu z początkiem badania (n=21),
- mediana zmiany wartości NT-proBNP wynosiła -12,05 pg/mL (n=14).

Dwóch pacjentów hospitalizowano ze względu na prawokomorową niewydolność serca.

Od 21 pacjentów, którzy ukończyli pierwsze 24 tygodnie leczenia w badaniu PATENT-CHILD, uzyskano dane długoterminowe. Wszyscy pacjenci nadal otrzymywali riociguat w skojarzeniu z ERA lub ERA + PCA. Średni całkowity czas ekspozycji na leczenie riociguatem wynosił $109,79 \pm 80,38$ tygodni (do 311,9 tygodni), przy czym 37,5% (n=9) pacjentów było leczonych przez co najmniej 104 tygodnie, a 8,3% (n=2) przez co najmniej 208 tygodni.

Podczas długoterminowej fazy rozszerzenia (LTE ang. long-term extension) poprawa lub stabilizacja wartości 6MWD została utrzymana u leczonych pacjentów z zaobserwowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości na początku badania (przed rozpoczęciem leczenia [PATENT-CHILD]) wynoszącymi +5,86 m w 6. miesiącu, -3,43 m w 12. miesiącu, +28,98 m w 18. miesiącu i -11,80 m w 24. miesiącu.

Większość pacjentów pozostała stabilna w zakresie II klasy zaburzeń czynnościowych wg WHO między początkiem badania a 24. miesiącem. Pogorszenie kliniczne zaobserwowano łącznie u 8 (33,3%) pacjentów, w tym w fazie głównej. Hospitalizację z powodu prawokomorowej niewydolności serca zgłoszono u 5 (20,8%) pacjentów. W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów.

Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP)

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie fazy II (RISE-IIP) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riociguatu u dorosłych pacjentów z objawowym nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) zakończono przed terminem ze względu na zwiększenie ryzyka umieralności i ciężkich działań niepożądanych oraz brak skuteczności u pacjentów leczonych riociguatem. W fazie głównej większa liczba pacjentów przyjmujących riociguat zmarła (11% w porównaniu z 4%) lub miała poważne działania niepożądane (37% w porównaniu z 23%). W perspektywie długoterminowej, zmarło więcej pacjentów (21%) przyjmujących placebo a następnie riociguat, w porównaniu z grupą pacjentów kontynuujących przyjmowanie riociguatu (3%).

Z tego względu riociguat jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (patrz punkt 4.3).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dorośli

Bezwzględna dostępność biologiczna riocyguatu jest wysoka (94%). Riocyguat jest szybko wchłaniany z maksymalnym stężeniem ($C_{\max}$) występującym 1-1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, $C_{\max}$ było zmniejszone o 35%. Dostępność biologiczna (AUC i $C_{\max}$) jest porównywalna dla riocyguatu podawanego doustnie w postaci rozkruszonej tabletki, zawieszonej w wodzie lub w miękkim pokarmie, w porównaniu z całą tabletką (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci otrzymywały riocyguat w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej z posiłkiem lub bez posiłku. Model farmakokinetyki populacyjnej wykazał, że u dzieci riocyguat po podaniu doustnym w postaci tabletki lub zawiesiny doustnej jest łatwo wchłaniany, podobnie jak u dorosłych. Nie zaobserwowano różnicy w zakresie szybkości wchłaniania ani stopnia wchłaniania między postacią tabletki i zawiesiny doustnej.

Dystrybucja

Dorośli

Stopień wiązania z białkami osocza u dorosłych jest wysoki i wynosi około 95%, przy czym wiązanie zachodzi głównie z albuminami surowicy i kwaśną glikoproteiną alfa-1. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, przy czym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 30 L.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących specyficznego u dzieci wiązania riocyguatu z białkami osocza. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss} , ang. *volume at steady state*) oszacowana na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (zakres wieku od 6 do <18 lat) po podaniu doustnym riocyguatu wynosi średnio 26 L.

Metabolizm

Dorośli

N-demetylacja, katalizowana przez CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, jest głównym szlakiem biotransformacji riocyguatu, prowadząc do głównego, krążącego we krwi, aktywnego metabolitu M-1 (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu), który jest następnie metabolizowany do farmakologicznie nieaktywnego N-glukuronianu.

CYP1A1 katalizuje tworzenie się głównego metabolitu riocyguatu w wątrobie i płucach. Wiadomo, że jest on indukowany przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, które występują na przykład w dymie papierosowym.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących metabolizmu specyficznego dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Eliminacja

Dorośli

Całkowita ilość riocyguatu (związek macierzysty i metabolity) wydalą się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego riocyguatu w kale.

W oparciu o dane *in vitro* riocyguat i jego główny metabolit są substratami białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i BCRP (białko oporności raka piersi). Przy klirensie ogólnoustrojowym

wynoszącym około 3-6 L/h, riocyguat można uznać jako lek o małym klirensie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin u zdrowych ochotników i około 12 godzin u pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych specyficznych dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat dotyczących bilansu masowego oraz metabolizmu. Oszacowany klirens (Cl) na podstawie modelu farmakokinetyki populacyjnej u dzieci (zakres wieku od 6 do <18 lat) po podaniu doustnym riocyguatu wynosi średnio 2,48 L/h. Średnie geometryczne wartości okresów półtrwania ($t_{1/2}$) oszacowane za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej wynosiły 8,24 h.

Liniowość

Właściwości farmakokinetyczne riocyguatu są liniowe w zakresie 0,5-2,5 mg. Zmienność międzyosobnicza (CV) ekspozycji na riocyguat (AUC) we wszystkich dawkach wynosi około 60%. Profil farmakokinetyczny u dzieci i u dorosłych jest podobny.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Dane farmakokinetyczne nie wykazały istotnych różnic spowodowanych płcią w zakresie narażenia na riocyguat.

Różnice między grupami etnicznymi

Dane farmakokinetyczne u dorosłych nie wykazują istotnych różnic między grupami etnicznymi.

Różne kategorie wagowe

Dane farmakokinetyczne u dorosłych nie wykazują istotnych różnic w ekspozycji na riocyguat ze względu na masę ciała.

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 35% w porównaniu ze zdrowymi osobami, co zawiera się w standardowej zmienności międzyosobniczej. U pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 51% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie badano pacjentów z ALAT >3 x GGN i bilirubiną >2 x GGN (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Ogólnie średnie wartości ekspozycji na riocyguat, normalizowane względem dawki i masy, były większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Odpowiednie wartości dla głównego metabolitu były większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U osób niepalących tytoniu z łagodnymi (klirens kreatyniny 80-50 mL/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny <50-30 mL/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny <30 mL/min) zaburzeniami czynności nerek stężenia riocyguatu w osoczu (AUC) były zwiększone odpowiednio o 53%, 139% lub 54%.

Dane dotyczące pacjentów z klirens kreatyniny <30 mL/min są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów poddawanych dializie.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi riocyguat raczej nie będzie ulegał dializie.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają swoistego zagrożenia dla człowieka.

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były głównie spowodowane nasiloną aktywnością farmakodynamiczną riocyguatu (działanie hemodynamiczne i zmniejszające napięcie mięśni gładkich).

U rosnących, młodych i młodocianych szczurów obserwowano oddziaływanie na tworzenie się kości. W przypadku dawek 10-krotnie większych niż AUC niezwiązanego produktu leczniczego u młodych szczurów zmiany polegały na zgrubieniu kości beleczkowatej i hiperostozie oraz przebudowie kości przynasadowej i trzonu kości, podczas gdy u młodocianych szczurów obserwowano ogólne zwiększenie masy kostnej. Znaczenie kliniczne tego wyniku nie jest znane. Takich działań nie obserwowano u młodych szczurów w przypadku dawek ≤ 2 -krotnie większych niż AUC niezwiązanego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży ani u dorosłych szczurów. Nie zidentyfikowano nowych narządów docelowych.

W badaniu płodności u szczurów zmniejszenie masy jąder występowało przy ogólnoustrojowej ekspozycji wynoszącej około 7-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi, przy czym nie zaobserwowano wpływu na płodność samców i samic. Zaobserwowano umiarkowane przenikanie przez barierę łożyskową. Badania toksyczności rozwojowej na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ riocyguatu na rozwój. U szczurów obserwowano większy odsetek występowania wad rozwojowych serca, jak również mniejszy odsetek cięż z powodu wczesnej resorpcji przy ogólnoustrojowej ekspozycji matki wynoszącej około 8-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi (2,5 mg 3 razy na dobę). U królików obserwowano poronienia i toksyczny wpływ na płód, zaczynając od ogólnoustrojowej ekspozycji wynoszącej około 4-krotnie więcej niż ekspozycja u ludzi (2,5 mg 3 razy na dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- kwas cytrynowy, bezwodny (E330)
- aromat truskawkowy: składa się z maltodekstryny, glikolu propylenowego (E 1520), cytrynianu trietylu (E 1505), substancji aromatyzujących i preparatów aromatyzujących
- hypromeloza
- mannitol (E 421)
- celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodu
- benzoesan sodu (E 211)
- sukraloza (E955)
- guma ksantanowa (E415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po rozpuszczeniu

Po rekonstytucji zawiesina jest stabilna przez 14 dni w temperaturze pokojowej.
Przechowywać rozpuszczoną zawiesinę w pozycji pionowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera:

- jedną bursztynową szklaną butelkę (typ III) o pojemności 250 mL, z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci (polipropylen)
- jedną strzykawkę na wodę o pojemności 100 mL (polipropylen)
- jeden łącznik do butelki (polipropylen/polietylen/silikon)
- dwie niebieskie strzykawki o pojemności 5 mL z podziałką (polipropylen) do podawania doustnego
Podziałka niebieskiej strzykawki o pojemności 5 mL rozpoczyna się od 1 mL. Stopnie podziałki są co 0,2 mL.
- dwie niebieskie strzykawki o pojemności 10 mL (polipropylen) do podawania doustnego
Podziałka niebieskiej strzykawki o pojemności 10 mL rozpoczyna się od 2 mL. Stopnie podziałki są co 0,5 mL.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Oprócz ulotki dołączonej do opakowania, w opakowaniu zewnętrznym znajduje się szczegółowa „Instrukcja użycia”. Szczegóły dotyczące postępowania z zawiesiną doustną, jej przygotowania i podawania podano w „Instrukcji użycia” znajdującą się na końcu ulotki.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania

Przed przygotowaniem pacjent, rodzic i/lub opiekun powinni dokładnie umyć ręce mydłem i je osuszyć.

Przed podaniem granulki należy rozpuścić w niegazowanej wodzie pitnej, aby uzyskać jednorodną zawiesinę. Więcej szczegółów można znaleźć w „Instrukcji użycia”.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/907/021

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 stycznia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane
Adempas 1 mg tabletki powlekane
Adempas 1,5 mg tabletki powlekane
Adempas 2 mg tabletki powlekane
Adempas 2,5 mg tabletki powlekane
riociguatum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg riocyguatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
294 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Bayer (logo)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PO 42, 84, 90, 294 TABLETEK POWLEKANYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

PN
WT
ŚR
CZW
PT
SOB
NDZ



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE BUTELKI SZKLANEJ (GRANULAT)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,15 mg/mL granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
riociguatum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Po rekonstytucji 1 mL zawiesiny doustnej zawiera 0,15 mg riociguatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Butelka zawiera 10,5 g granulatu lub 208 mL zawiesiny po rozpuszczeniu.

1 strzykawka na wodę o pojemności 100 mL
2 niebieskie strzykawki o pojemności 5 mL
2 niebieskie strzykawki o pojemności 10 mL
1 łącznik do butelki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy poprosić farmaceutę lub lekarza o wypełnienie następujących danych:

Dawka:mL

3 razy na dobę

Dla dzieci o masie ciała poniżej 50 kg

Podczas rozpuszczania wstrząsać przez co najmniej 60 sekund.

Przed każdym użyciem wstrząsać przez co najmniej 10 sekund.



Podanie doustne tylko po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po rekonstytucji zawiesina jest stabilna przez 14 dni w temperaturze pokojowej.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać. Przechowywać przygotowaną zawiesinę w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/907/021

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Adempas 0,15 mg/mL

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI SZKLANEJ (GRANULAT)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,15 mg/mL granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
riociguatum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Butelka zawiera 10,5 g granulatu do rozpuszczenia w 200 mL wody. Po rekonstytucji 1 mL zawiesiny doustnej zawiera 0,15 mg riociguatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E 211). Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Butelka zawiera 10,5 g granulatu lub 208 mL zawiesiny po rozpuszczeniu.

1 strzykawka na wodę o pojemności 100 mL
2 niebieskie strzykawki o pojemności 5 mL
2 niebieskie strzykawki o pojemności 10 mL
1 łącznik do butelki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne tylko po rekonstytucji.

Należy zapoznać się z treścią ulotki dołączonej do opakowania przed zastosowaniem leku.

W trakcie przygotowania wstrząsać przez co najmniej 60 sekund.

Przed każdym użyciem wstrząsać przez co najmniej 10 sekund.



6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (= data rozpuszczenia + 14 dni):

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać. Przechowywać przygotowaną zawiesinę w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/907/021

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

Adempas 1 mg tabletki powlekane

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

Adempas 2 mg tabletki powlekane

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

riocyguat (*riociguatum*)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).
- Ta ulotka została napisana dla osób, które same przyjmują lek. Dotyczy ona również dzieci, którym lek ten podaje opiekun czytający ulotkę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Adempas
3. Jak przyjmować lek Adempas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adempas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje

Lek Adempas zawiera substancję czynną riocyguat, stymulator cykazy guanylanowej (sGC).

Stosuje się go w leczeniu osób dorosłych i dzieci od 6 roku życia z pewnymi dwoma typami nadciśnienia płucnego wymienionymi poniżej:

- **Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)** skrót od angielskiej nazwy *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*).
Lek Adempas stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z CTEPH. W CTEPH naczynia krwionośne płuc są zablokowane lub zwężone zakrzepami krwi. Lek można stosować u pacjentów z CTEPH, których nie można operować, lub po operacji u pacjentów, u których podwyższone ciśnienie w płucach utrzymuje się lub nawraca.
- **Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)** skrót od angielskiej nazwy *Pulmonary Arterial Hypertension*).
Lek Adempas stosuje się w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku 6 lat lub starszych z tętniczym nadciśnieniem płucnym. U tych pacjentów ściany naczyń krwionośnych płuc są pogrubione i naczynia są zwężone. Lek Adempas można przyjmować razem z określonymi innymi lekami (zwanymi antagonistami receptora endoteliny) stosowanymi do leczenia tej choroby. U osób dorosłych lek można również stosować samodzielnie (monoterapia).

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym naczynia krwionośne, które transportują krew z serca do płuc, ulegają zwężeniu, co utrudnia sercu pompowanie krwi do płuc i prowadzi do wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach. Ponieważ serce musi pracować ciężiej niż normalnie, osoby z nadciśnieniem

płucnym odczuwają zmęczenie, zawroty głowy i duszności. Lek Adempas rozszerza naczynia krwionośne, które prowadzą z serca do płuc, zmniejszając objawy choroby i umożliwiając pacjentom poprawę zdolności wykonywania aktywności fizycznej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Adempas

Kiedy nie przyjmować leku Adempas:

- jeśli pacjent przyjmuje **inhibitory PDE-5**, takie jak syldenafile, tadalafil, wardenafil. Są to leki do leczenia wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płuc lub zaburzeń erekcji;
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**;
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na rycocyna lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**;
- jeśli pacjent przyjmuje **azotany** lub **leki będące źródłami tlenu azotu**, np. azotyn amylu. Są to leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bólu w klatce piersiowej lub chorób serca. Obejmuje to również substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy;
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki podobne do leku Adempas nazywane **stymulatorami rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej**, takie jak **werycyna**. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- jeśli pacjent ma **niskie ciśnienie krwi** przed przyjęciem leku Adempas po raz pierwszy. Aby rozpocząć stosowanie leku Adempas, wartość ciśnienia skurczowego krwi powinna wynosić
 - 90 mmHg lub więcej, jeśli pacjent jest w wieku od 6 do 12 lat,
 - 95 mmHg lub więcej, jeśli pacjent jest w wieku 12 lat lub więcej.
- jeśli pacjent ma **zwiększone ciśnienie krwi** w płucach, związane z bliznowaceniem płuc, o nieznanym przyczynie nazywane idiopatycznym zapaleniem płuc.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy to najpierw omówić z lekarzem** i nie przyjmować leku Adempas.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Adempas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występuje **zarostowa choroba żył płucnych**, czyli choroba, która powoduje u pacjenta **duszność** z powodu gromadzenia się płynu w płucach. Lekarz może zdecydować o podaniu pacjentowi alternatywnego leku.
- u pacjenta wystąpiło niedawno **ciężkie krwawienie z płuc i dróg oddechowych**;
- pacjent był poddawany leczeniu w celu zatrzymania **odkrztuszania krwi** (embolizacja tętnicy oskrzelowej);
- pacjent przyjmuje leki zapobiegające krzepnięciu krwi, ponieważ może to spowodować krwawienie z płuc. Lekarz będzie regularnie u pacjenta przeprowadzać badanie krwi i mierzyć ciśnienie krwi;
- Lekarz może zdecydować o monitorowaniu ciśnienia krwi, jeśli
 - u pacjenta występują objawy **niskiego ciśnienia krwi**, takie jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenie lub
 - pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi albo leki, które powodują zwiększenie oddawania moczu lub
 - pacjent ma **zaburzenia serca albo krążenia**
 - pacjent ma więcej niż 65 lat, gdyż niskie ciśnienie krwi występuje częściej w tej grupie wiekowej.

Należy poinformować lekarza, jeśli

- pacjent jest leczony **dializą** lub jeśli **nerki pacjenta nie działają prawidłowo**, ponieważ stosowanie tego leku nie jest wtedy zalecane.
- **wątroba pacjenta nie działa prawidłowo**.

Podczas stosowania leku Adempas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli

- pacjent odczuwa **duszność** w czasie leczenia tym lekiem. Może być to spowodowane gromadzeniem się płynu w płucach. Jeśli jest to spowodowane zarostową chorobą żył płucnych, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lekiem Adempas.
- pacjent podczas stosowania tego leku rozpoczął lub zaprzestał **palenia**, ponieważ może to wpłynąć na stężenie riocyguatu we krwi.

Dzieci i młodzież

- **Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)**
 - Lek Adempas nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z CTEPH w wieku poniżej 18 lat.
- **Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)**
 - Jeśli pacjentowi zostały przepisane Adempas w postaci tabletek. Dla pacjentów z PAH w wieku 6 lat i starszych, którzy ważą mniej niż 50 kg, Adempas jest również dostępny w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Pacjenci mogą zmieniać tabletki i zawiesinę doustną podczas leczenia, ze względu na zmiany masy ciała. Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla następujących grup wiekowych dzieci i młodzieży:
 - Dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Lek Adempas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza:

- **Nie przyjmować leków stosowanych w leczeniu**
 - wysokiego ciśnienia krwi lub chorób serca, takich jak **azotany i azotyn amylu** lub inne **stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej**, takie jak **werycyguat**. Nie przyjmować tych leków razem z lekiem Adempas;
 - wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych, ponieważ nie można przyjmować niektórych z tych leków, takich jak **syldenafil, tadalafil**, razem z lekiem Adempas. Inne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych, takie jak **bozentan i iloprost**, można przyjmować z lekiem Adempas, ale należy o tym poinformować lekarza;
 - zaburzeń erekcji, takich jak **syldenafil, tadalafil, wardenafil**. Nie przyjmować tych leków razem z lekiem Adempas;
- **Następujące leki mogą zwiększać stężenie leku Adempas we krwi, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Są to leki stosowane w leczeniu:**
 - zakażeń grzybiczych, takich jak **ketokonazol, pozakonazol, itrakonazol**.
 - zakażenia HIV, takich jak **abakawir, atazanawir, kobicystat, darunawir, dolutegrawir, efawirenz, elwitegawir, emtrycytabina, ryłpiwiryna, rytonawir**.
 - padaczki, takich jak **fenytoina, karbamazepina, fenobarbital**;
 - depresji, takich jak **dziurawiec zwyczajny**;
 - zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionych narządów, takich jak **cyklosporyna**;
 - bólu stawów i mięśni, takich jak **kwas niflumowy**;
 - raka, takich jak **erlotynib, gefitynib**;
 - nudności, wymiotów, takich jak **granisetron**;
 - choroby żołądka lub zgagi, zwane **lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy**, takie jak **wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu**.. Leki zobojętniające kwas żołądkowy należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 1 godzinę po zastosowaniu leku Adempas.

Stosowanie leku Adempas z pożywieniem

Lek Adempas można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma jednak skłonność do niskiego ciśnienia krwi, lek Adempas należy przyjmować zawsze z posiłkiem lub zawsze bez posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

- **Kontrola urodzeń:** Kobiety i dziewczęta w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem Adempas. Należy porozmawiać z lekarzem na temat odpowiednich metod antykoncepcji, które można stosować w celu zapobiegania ciąży. Ponadto należy wykonywać test ciążowy co miesiąc.
- **Ciąża:** Nie stosować leku Adempas w okresie ciąży.
- **Karmienie piersią:** Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna poinformować lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz razem z pacjentką zdecyduje, czy powinna ona przestać karmić piersią, czy przerwać stosowanie leku Adempas.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Adempas umiarkowanie wpływa na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować takie działania niepożądane jak zawroty głowy. Pacjent powinien zdawać sobie sprawę z działań niepożądanych tego leku, zanim rozpocznie jazdę na rowerze, prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyny (patrz punkt 4).

Lek Adempas zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Lek Adempas zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Adempas

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Adempas jest dostępny w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabletki są dostępne do stosowania u dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg. Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny dla dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Leczenie należy rozpoczynać tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych, który będzie nadzorował pacjenta podczas leczenia. Podczas pierwszych tygodni leczenia lekarz będzie musiał mierzyć ciśnienie krwi pacjenta w regularnych odstępach czasu. Lek Adempas jest dostępny w różnych mocach, a poprzez regularną kontrolę ciśnienia krwi pacjenta na początku leczenia lekarz upewni się, że pacjent przyjmuje właściwą dawkę.

Jak rozpocząć leczenie:

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Adempas należy przyjmować.

- Leczenie zwykle rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji na leczenie.
- Podczas pierwszych tygodni leczenia lekarz będzie musiał mierzyć ciśnienie krwi pacjenta przynajmniej co dwa tygodnie. Jest to konieczne do ustalenia prawidłowej dawki leku.

Jak przyjmować lek

Lek Adempas jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować 3 razy na dobę, co 6-8 godzin.

Rozkruszone tabletki:

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem całej tabletki, należy porozmawiać z lekarzem na temat innych sposobów przyjmowania leku Adempas. Tabletkę można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkim pokarmem, bezpośrednio przed przyjęciem leku.

Ile należy przyjmować

Zalecana dawka początkowa to tabletka 1 mg, przyjmowana 3 razy na dobę przez 2 tygodnie. Lekarz będzie zwiększać dawkę co 2 tygodnie maksymalnie do 2,5 mg 3 razy na dobę (maksymalna dawka dobową 7,5 mg), chyba, że u pacjenta wystąpi bardzo niskie ciśnienie krwi. W takim przypadku lekarz przepisze pacjentowi lek Adempas w najwyższej dawce, przy której pacjent czuje się dobrze. Lekarz dobierze najlepszą dawkę. Dla niektórych pacjentów wystarczyć mogą mniejsze dawki 3 razy na dobę.

Jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy

Istnieje większe ryzyko niskiego ciśnienia krwi. Lekarz może dostosować dawkę leku.

Jeśli pacjent pali

Jeśli pacjent pali, zaleca się zaprzestanie, ponieważ palenie może zmniejszyć skuteczność tych tabletek. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali lub przestanie palić w trakcie leczenia. Może być konieczne dostosowanie dawki leku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Adempas

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjął więcej leku Adempas niż należy i wystąpią u niego jakiegokolwiek działania niepożądane (patrz punkt 4). Jeśli ciśnienie krwi obniży się (co może spowodować zawroty głowy), może być konieczna natychmiastowa interwencja medyczna.

Pominięcie przyjęcia leku Adempas

Nie należy przyjmować 2 tabletek w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. W przypadku pominięcia przyjęcia tabletki należy kontynuować leczenie przyjmując następną tabletkę zgodnie z planem.

Przerwanie przyjmowania leku Adempas

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania tego leku, może spowodować nasilenie choroby. Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie tego leku na 3 dni lub więcej, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed ponownym rozpoczęciem jego przyjmowania.

Jeśli pacjent zmienia leczenie między lekiem Adempas a syldenafilem lub tadalafil

Aby uniknąć interakcji, nie należy przyjmować w tym samym czasie leku Adempas i inhibitorów PDE5 (syldenafil, tadalafil).

- W przypadku zmiany na lek Adempas
 - nie przyjmować leku Adempas przez przynajmniej 24 godziny po ostatniej dawce syldenafilu i przez przynajmniej 48 godzin po ostatniej dawce tadalafilu.
- W przypadku zmiany z leku Adempas
 - należy zaprzestać stosowania leku Adempas co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem stosowania syldenafilu lub tadalafilu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższe działania niepożądane u dorosłych to:

- **odkrztuszanie krwi** (krwioplucie) (często, może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób);
- **ostre krwawienie z płuc** (krwotok płucny), które może prowadzić do odkrztuszania krwi, zakończyć się zgonem (niezbyt często, może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Jeśli to wystąpi, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowej interwencji medycznej.

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych (u pacjentów dorosłych):

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

- zawroty głowy
- ból głowy
- niestrawność (dyspepsja)
- biegunka
- nudności
- wymioty
- obrzęk kończyn (obrzęk obwodowy)

Często: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10

- stan zapalny w układzie trawiennym (zapalenie żołądka i jelit)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), obserwowane jako błądliwość skóry, osłabienie lub nagła duszność
- nieregularne, silne lub szybkie bicie serca (kołatanie serca)
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- krwawienie z nosa (epistaxis)
- trudności w oddychaniu przez nos (uczucie zatkanego nosa)
- stan zapalny żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka)
- zgaga (choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa)
- trudności z połykaniem (dysfagia)
- ból żołądka, jelit lub brzucha (ból żołądkowo-jelitowy i brzucha)
- zaparcia
- wzdęcia (rozdęcie brzucha)

Działania niepożądane u dzieci

Na ogół działania niepożądane obserwowane u **dzieci w wieku od 6 do poniżej 18 lat** leczonych lekiem Adempas były podobne do obserwowanych u dorosłych. **Najczęściej** występującymi działaniami niepożądanymi **u dzieci** były:

- **niskie ciśnienie krwi** (niedociśnienie) (**bardzo często:** może wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)
- **ból głowy** (**często:** może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Adempas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Adempas

- Substancją czynną leku jest riocyguat.
 - Adempas 0,5 mg tabletki powlekane*
Każda tabletka zawiera 0,5 mg riocyguatu.
 - Adempas 1 mg tabletki powlekane*
Każda tabletka zawiera 1 mg riocyguatu.
 - Adempas 1,5 mg tabletki powlekane*
Każda tabletka zawiera 1,5 mg riocyguatu.
 - Adempas 2 mg tabletki powlekane*
Każda tabletka zawiera 2 mg riocyguatu.
 - Adempas 2,5 mg tabletki powlekane*
Każda tabletka zawiera 2,5 mg riocyguatu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon (typ B), hypromeloza 5 cP, laktoza jednowodna, magnezu stearynian i sodu laurylosiarczan (więcej informacji o laktozie i sodzie, patrz koniec punktu 2).
 - Otoczka tabletki: hydroksypropyloceluloza, hypromeloza 3 cP, glikol propylenowy (E 1520) i tytanu dwutlenek (E 171).
 - Tabletki 1 mg, 1,5 mg, zawierają również: żelaza tlenek żółty (E 172).
 - Tabletki 2 mg i 2,5 mg zawierają również: żelaza tlenek żółty (E 172) i żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Adempas i co zawiera opakowanie

Lek Adempas ma postać tabletek powlekanych (tabletki):

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

- Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 0,5 i "R" po drugiej stronie.

Adempas 1 mg tabletki powlekane

- Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 i "R" po drugiej stronie.

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

- Żółto-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1,5 i "R" po drugiej stronie.

Adempas 2 mg tabletki powlekane

- Jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 i "R" po drugiej stronie.

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

- Czerwono-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2,5 i "R" po drugiej stronie.

Dostępne w pudełkach:

- 42 tabletki: 2 przezroczyste blistry z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek
- 84 tabletki: 4 przezroczyste blistry z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek.
- 90 tabletek: 5 przezroczystych blistrów po 18 tabletek.
- 294 tabletki: 14 przezroczystych blistrów z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
dpoc_lithuania@msd.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@msd.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@msd.com

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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 (0)77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Adempas 0,15 mg/mL granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

riociguat (*riociguatum*)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).
- Ta ulotka została napisana dla osób, które same przyjmują lek. Dotyczy ona również dzieci, którym lek ten podaje opiekun czytający ulotkę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Adempas
3. Jak stosować lek Adempas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adempas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje

Lek Adempas zawiera substancję czynną riociguat, stymulator cykazy guanylanowej (sGC).

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH skrót od angielskiej nazwy *Pulmonary Arterial Hypertension*).

Lek Adempas stosuje się w leczeniu dzieci w wieku od 6 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

U tych pacjentów ściany naczyń krwionośnych płuc są pogrubione i naczynia są zwężone. Adempas można przyjmować razem z określonymi innymi lekami (zwanymi antagonistami receptora endoteliny).

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym naczynia krwionośne, które transportują krew z serca do płuc, ulegają zwężeniu, co utrudnia sercu pompowanie krwi do płuc i prowadzi do wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach. Ponieważ serce musi pracować ciężiej niż normalnie, osoby z nadciśnieniem płucnym odczuwają zmęczenie, zawroty głowy i duszności. Lek Adempas rozszerza naczynia krwionośne, które prowadzą z serca do płuc, zmniejszając objawy choroby i umożliwiając pacjentom poprawę zdolności wykonywania aktywności fizycznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Adempas

Kiedy nie stosować leku Adempas

- jeśli pacjent stosuje **inhibitory PDE-5**, takie jak sildenafil, tadalafil, wardenafil. Są to leki do leczenia wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płuc lub zaburzeń erekcji;
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie zaburzenia czynności wątroby**;
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na riociguat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**;
- jeśli pacjent stosuje **azotany** lub **leki będące źródłami tlenu azotu**, taki jak azotyn amylu. Są to leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bólu w klatce piersiowej lub choroby

serca. Obejmuje to również substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw. poppersy;

- jeśli pacjent stosuje inne leki podobne do leku Adempas nazywane **stymulatorami rozpuszczalnej cykloazy guanylanowej**, takie jak **werycyguat**. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- jeśli pacjent ma **niskie ciśnienie krwi** przed przyjęciem leku Adempas po raz pierwszy. Aby rozpocząć stosowanie leku Adempas, wartość ciśnienia skurczowego krwi powinna wynosić
 - 90 mmHg lub więcej, jeśli pacjent jest w wieku od 6 do 12 lat,
 - 95 mmHg lub więcej, jeśli pacjent jest w wieku od 12 do poniżej 18 lat.
- jeśli pacjent ma **zwiększone ciśnienie krwi** w płucach, związane z bliznowaceniem płuc, o nieznanym przyczynie nazywane idiopatycznym zapaleniem płuc.

Jeśli którykolwiek z tych punktów dotyczy pacjenta, **należy to najpierw omówić z lekarzem** i nie stosować leku Adempas.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Adempas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta występuje **zarostowa choroba żył płucnych**, czyli choroba, która powoduje u pacjenta **duszność** z powodu gromadzenia się płynu w płucach. Lekarz może zdecydować o podaniu pacjentowi alternatywnego leku.
- u pacjenta wystąpiło niedawno ciężkie **krwawienie z płuc i dróg oddechowych**;
- pacjent był poddawany leczeniu w celu zatrzymania **odkrztuszania krwi** (embolizacja tętnicy oskrzelowej);
- pacjent przyjmuje zapobiegające krzepnięciu krwi, ponieważ może to spowodować krwawienie z płuc. Lekarz będzie regularnie u pacjenta przeprowadzać badanie krwi i mierzyć ciśnienie krwi;
- Lekarz może zdecydować o monitorowaniu ciśnienia krwi, jeśli
 - u pacjenta występują objawy **niskiego ciśnienia krwi**, takie jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenie lub
 - pacjent przyjmuje leki obniżające ciśnienie krwi, leki, które powodują zwiększenie oddawania moczu lub
 - jeśli pacjent ma **zaburzenia serca lub krążenia**.
- pacjenci mają więcej niż 65 lat, gdyż niskie ciśnienie krwi występuje częściej w tej grupie wiekowej.

Należy poinformować lekarza, jeśli

- pacjent jest leczony **dializą** lub jeśli **nerki pacjenta nie działają prawidłowo**, ponieważ stosowanie tego leku nie jest wtedy zalecane.
- **Wątroba** u pacjenta **nie działa prawidłowo**.

Podczas stosowania leku Adempas należy omówić to z lekarzem, jeśli

- pacjent odczuwa **duszność** w trakcie leczenia tym lekiem. Może być to spowodowane gromadzeniem się płynu w płucach. Jeśli jest to spowodowane zarostową chorobą żył płucnych, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lekiem Adempas.
- pacjent w trakcie stosowania tego leku rozpoczął lub zaprzestał **palenia**, ponieważ może to wpłynąć na stężenie riocyguatu we krwi.

Dzieci i młodzież

Jeśli pacjentowi został przepisany Adempas w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Dla pacjentów z PAH w wieku 6 lat i starszych, którzy ważą mniej niż 50 kg, Adempas jest również dostępny w tabletkach. Pacjenci mogą zmieniać tabletki i zawiesinę doustną podczas leczenia, ze względu na zmiany masy ciała. Nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla następujących grup wiekowych dzieci i młodzieży:

- Dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Lek Adempas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza:

- **Nie przyjmować leków stosowanych w leczeniu**
 - wysokiego ciśnienia krwi lub choroby serca, takich jak **azotany i azotyn amylu** lub inne **stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej**, takie jak **werycyguat**. Nie przyjmować tych leków razem z lekiem Adempas;
 - wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych, ponieważ nie można przyjmować niektórych z tych leków, takich jak **syldenafil, tadalafil** razem z lekiem Adempas. Inne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płucnych, takie jak **bozentan i iloprost**, można przyjmować, ale należy o tym poinformować lekarza;
 - zaburzeń erekcji, takich jak **syldenafil, tadalafil, wardenafil**. Nie przyjmować tych leków razem z lekiem Adempas;
- **Następujące leki mogą zwiększać stężenie leku Adempas we krwi, co zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Są to leki stosowane w leczeniu:**
 - zakażeń grzybiczych, takich jak **ketokonazol, pozakonazol, itrakonazol**;
 - zakażenia HIV, takich jak **abakawir, atazanawir, kobicystat, darunawir, dolutegrawir, efawirenz, elwitegawir, emtrycytabina, ryłpiwiryna, rytonawir**;
 - padaczki, takich jak **fenytoina, karbamazepina, fenobarbital**;
 - depresji, takich jak **dziurawiec zwyczajny**;
 - zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionych narządów, takich jak **cyklosporyna**;
 - raka, takich jak **erlotynib, gefitynib**;
 - nudności, wymiotów, takich jak **granisetron**;
 - choroby żołądka lub zgagi, zwane **lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy**, takie jak **wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu**. Leki zobojętniające kwas żołądkowy należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 1 godzinę po zastosowaniu leku Adempas.

Stosowanie leku Adempas z pożywieniem

Lek Adempas można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma jednak skłonność do niskiego ciśnienia krwi, lek Adempas należy przyjmować zawsze z posiłkiem lub zawsze bez posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

- **Kontrola urodzeń:** Kobiety i dziewczęta w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem Adempas. Należy porozmawiać z lekarzem na temat odpowiednich metod antykoncepcji, które można stosować w celu zapobiegania ciąży. Ponadto należy wykonywać test ciążowy co miesiąc.
- **Ciąża:** Nie stosować leku Adempas w okresie ciąży.
- **Karmienie piersią:** Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania tego leku, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna poinformować lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz razem z pacjentką zdecyduje, czy powinna ona przestać karmić piersią, czy przerwać stosowanie leku Adempas.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Adempas umiarkowanie wpływa na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować takie działania niepożądane jak zawroty głowy. Pacjent powinien zdawać sobie sprawę z działań niepożądanych tego leku, zanim rozpocznie jazdę na rowerze, prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie jakichkolwiek narzędzi lub maszyn (patrz punkt 4).

Lek Adempas zawiera benzoesan sodu

Lek ten zawiera 1,8 mg benzoesanu sodu (E 221) w każdym mL zawiesiny doustnej.

Lek Adempas zawiera sól

Lek zawiera 0,5 mg sodu w każdym mL zawiesiny doustnej. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL zawiesiny doustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Adempas

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Adempas jest dostępny w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabletki są dostępne do stosowania u dorosłych i dzieci o masie ciała co najmniej 50 kg. Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej jest dostępny dla dzieci o masie ciała poniżej 50 kg.

Jak rozpocząć leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Adempas należy przyjmować.

- Leczenie zwykle rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększać dawkę w zależności od reakcji na leczenie.
- Podczas pierwszych tygodni leczenia lekarz będzie musiał mierzyć ciśnienie krwi pacjenta przynajmniej co dwa tygodnie. Jest to konieczne do ustalenia prawidłowej dawki leku.

Lekarz obliczy i poda ilość zawiesiny doustnej w mililitrach (mL), jaką należy przyjmować. **Nie dostosowywać samodzielnie dawki.** Ilość w mL należy odmierzyć jedną z niebieskich strzykawek znajdujących się w opakowaniu z lekiem Adempas. Lekarz lub farmaceuta poinformuje, której niebieskiej strzykawki należy używać (o pojemności 5 mL lub 10 mL).

Przed zastosowaniem leku

- Należy upewnić się, że na opakowaniu zapisana jest prawidłowa dawka. Jeśli nie, należy zapytać o nią farmaceutę lub lekarza. Należy zachować opakowanie do momentu zużycia granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.
- Należy postępować zgodnie z „Instrukcją użycia” dołączoną do opakowania w celu ostrożnego przygotowania i stosowania leku Adempas, aby uniknąć jakichkolwiek problemów z obsługą, takich jak grudki lub osad w zawieszynie.
- Wszystkie materiały potrzebne do przygotowania i przyjęcia zawiesiny doustnej są dostarczone z lekiem. Należy używać tylko wody niegazowanej, aby uniknąć pęcherzyków powietrza.
Do podawania leku Adempas **używać tylko dołączonych strzykawek**, aby zapewnić prawidłowe dawkowanie. Nie używać żadnej innej metody do przyjęcia zawiesziny, np. innej strzykawki, łyżeczki itp.

Jak przyjmować lek

Lek Adempas jest przeznaczony do podania doustnego. Każdą dawkę leku Adempas należy połknąć w całości. Lek Adempas należy stosować 3 razy na dobę, co około 6 do 8 godzin.

Ile należy stosować

Podczas fazy początkowej lekarz ustala dawkę zawiesiny doustnej co 2 tygodnie. Lekarz dostosuje dawkę na podstawie masy ciała i ciśnienia krwi. Dawka maksymalna jest zależna od masy ciała. Lekarz zdecyduje, czy i kiedy należy zmienić tabletki na zawieszinę doustną (lub zawieszinę doustną na tabletki) w trakcie leczenia ze względu na zmiany masy ciała.

Jeśli pacjent pali

Jeśli pacjent pali, zaleca się zaprzestanie przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ palenie może zmniejszyć skuteczność tego leku. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali lub przestanie palić w trakcie leczenia.

Może być konieczne dostosowanie dawki leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Adempas

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent zastosował więcej leku Adempas niż należy i wystąpią u niego jakiegokolwiek działania niepożądane (patrz punkt 4). Jeśli ciśnienie krwi obniży się (co może spowodować zawroty głowy), może być konieczna natychmiastowa interwencja medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Adempas

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki należy kontynuować leczenie przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

Przerwanie stosowania leku Adempas

Nie należy przerywać stosowania leku bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania tego leku, może spowodować nasilenie choroby. Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie tego leku na 3 dni lub więcej, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed ponownym rozpoczęciem jego przyjmowania.

Jeśli pacjent zmienia leczenie między lekiem Adempas a syldenafilem lub tadalafilem

Aby uniknąć interakcji, nie należy przyjmować w tym samym czasie leku Adempas i inhibitorów PDE5 (syldenafil, tadalafil).

- W przypadku zmiany na lek Adempas
 - nie stosować leku Adempas przez przynajmniej 24 godziny po ostatniej dawce syldenafilem i przez przynajmniej 72 godziny po ostatniej dawce tadalafilu.
- W przypadku zmiany z leku Adempas
 - należy zaprzestać stosowania leku Adempas co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem stosowania syldenafilem lub tadalafilu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niektóre z nich mogą być poważne. Jeśli to wystąpi, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowej interwencji medycznej.

Działania niepożądane u dzieci

Na ogół działania niepożądane obserwowane u **dzieci w wieku poniżej 18 lat** leczonych lekiem Adempas były podobne do obserwowanych u dorosłych. **Najczęściej** występującymi działaniami niepożądanymi **u dzieci** były:

- **niskie ciśnienie krwi** (niedociśnienie) (**bardzo często**: może wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)
- **ból głowy** (**często**: może wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10)

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych (u pacjentów dorosłych):

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

- zawroty głowy
- ból głowy
- niestrawność (dyspepsja)
- biegunka
- nudności
- wymioty
- obrzęk kończyn (obrzęk obwodowy)

Często: mogą wystąpić u mniej niż 1 osoby na 10

- stan zapalny w układzie trawiennym (zapalenie żołądka i jelit)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), obserwowane jako bladość skóry, osłabienie lub nagła duszność
- nieregularne, silne lub szybkie bicie serca (kołatanie serca)
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- krwawienie z nosa (epistaxis)
- trudności w oddychaniu przez nos (uczucie zatkanego nosa)
- stan zapalny żołądka (zapalenie błony śluzowej żołądka)
- zgaga (choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa)
- trudności z połykaniem (dysfagia)
- ból żołądka, jelit lub brzucha (ból żołądkowo-jelitowy i brzucha)
- zaparcia
- wzdęcia (rozdęcie brzucha)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Adempas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Po rozpuszczeniu okres ważności zawiesiny to 14 dni w temperaturze pokojowej.

Przechowywać przygotowaną zawiesinę w pozycji pionowej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Adempas

- Substancją czynną leku jest riocyguat.
Po przygotowaniu zawiesina doustna zawiera 10,5 g granulatu i 200 mL wody, co daje 208 mL zawiesiny z 0,15 mg riocyguatu na mL.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy bezwodny (E330); aromat truskawkowy; hypromeloza; mannitol (E 421); celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa; benzoesan sodu (E 211) (więcej informacji na temat benzoesanu sodu i sodu, patrz koniec punktu 2); sukraloza (E955); guma ksantanowa (E415).

Jak wygląda lek Adempas i co zawiera opakowanie

Lek Adempas ma postać granulatu w kolorze białym do białawego.

Zawartość opakowania:

- 1 butelka (brązowe szkło) zawierająca 10,5 g granulatu Adempas, zamknięta zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.
- 1 strzykawka na wodę o pojemności 100 mL (do jednorazowego użytku), stosowana do odmierzenia i dodawania 200 mL wody do butelki.
- 1 łącznik do butelki i niebieskich strzykawek.
- 2 niebieskie strzykawki o pojemności 5 mL z niebieskim tłokiem do pobierania i podawania doustnego leku Adempas (1 to zapasowa strzykawka). Podziałka niebieskiej strzykawki o pojemności 5 mL rozpoczyna się od 1 mL. Stopnie podziałki są co 0,2 mL.
- 2 niebieskie strzykawki o pojemności 10 mL z niebieskim tłokiem do pobierania i podawania doustnego leku Adempas (1 to zapasowa strzykawka). Podziałka niebieskiej strzykawki o pojemności 10 mL rozpoczyna się od 2 mL. Stopnie podziałki są co 0,5 mL.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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
medinfo.norway@msd.com

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

Κύπρος

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 (0)77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Adempas 0,15 mg/mL

Butelka o pojemności 250 mL zawierająca 10,5 g leku
Adempas, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
Substancja czynna: riocyguat
Przygotowanie i podanie zawiesiny doustnej (mieszanki
granulatu i wody)

Przed rozpoczęciem

- Zawiesina Adempas przeznaczona jest wyłącznie do stosowania doustnego.
- Lekarz dziecka poinformuje, jaka jest właściwa objętość dawki i częstość podawania.
- **Zawsze** należy stosować objętość przepisaną przez lekarza dla dziecka, prawidłowe dawkowanie i częstość podawania zapisane w wyznaczonym polu na opakowaniu zewnętrznym. Należy zachować pudełko przez cały okres stosowania. Jeśli nie jest zapisane w polu, należy poprosić lekarza lub farmaceutę o podanie odpowiednich informacji.
- **Nie należy samodzielnie zmieniać dawki.**
- Przed zastosowaniem leku Adempas po raz pierwszy i przed podaniem każdej dawki należy uważnie przeczytać wszystkie części instrukcji użycia.
- Przed rozpoczęciem należy być pewnym, że instrukcje zostały zrozumiane. Jeśli nie, należy zadzwonić do lekarza lub farmaceuty.
- Zachowaj instrukcję użycia, aby móc do niej wrócić w późniejszym czasie podczas stosowania leku Adempas.
- Więcej informacji na temat leku Adempas można znaleźć w ulotce dla pacjenta.

Informacja ostrzegawcza:



Nie rozpakowywać pojedynczych składników, dopóki instrukcja tego nie zaleci.

Nie stosować leku Adempas, jeśli jakkolwiek część została otwarta lub jest uszkodzona.

Nie stosować leku Adempas po upływie daty ważności podanej na pudełku.

Pudełko zawiera małe części. Mogą one blokować drogi oddechowe i prowadzić do ryzyka uduszenia. **Przechowywać w miejscu niedostępnym dla niemowląt i małych dzieci.**

Nie stosować niebieskich strzykawek u wielu pacjentów, ponieważ może to prowadzić do infekcji.

Należy postępować zgodnie z tą „Instrukcją użycia”, aby dowiedzieć się, jak przygotować i stosować zawiesinę doustną Adempas, a w przypadku **jakichkolwiek pytań** należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub lokalnym przedstawicielem wymienionym na końcu ulotki dla pacjenta.

Zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera następujące elementy:



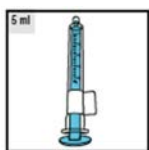
1 butelka z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci,
zawierająca granulat Adempas



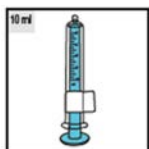
1 zapakowana strzykawka na wodę o pojemności 100 mL
(tylko do jednorazowego użycia)



1 zapakowany łącznik do butelki



2 zapakowane niebieskie strzykawki o pojemności 5 mL (1 to
zapasowa strzykawka)



2 zapakowane niebieskie strzykawki o pojemności 10 mL (1 to
zapasowa strzykawka)

Stosowanie leku Adempas

- Lek Adempas w postaci zawiesiny jest przeznaczony wyłącznie do podania doustnego.
- Lekarz dziecka poinformuje o prawidłowej objętości dawki i częstotliwości podawania.
 - **Zawsze** stosować objętość przepisaną przez lekarza dziecka i mieć prawidłowe dawkowanie i częstotść podawania zapisane w przeznaczonym do tego celu polu na zewnątrz pudełka. Pudełko należy zachować przez cały okres użytkowania.
Jeśli nie jest to napisane w polu, należy zwrócić się do lekarza dziecka lub farmaceuty o podanie odpowiednich informacji.
 - **Nie zmieniać samodzielnie dawki.**
- Należy postępować zgodnie ze szczegółową instrukcją użycia podaną w poniższych rozdziałach.
- Należy zachować instrukcję użycia, aby móc się z nią zapoznawać później podczas stosowania leku Adempas.
- Należy stosować się do instrukcji dotyczących podawania.

Przygotowanie zawiesiny doustnej

Przygotowanie zawiesiny należy przeprowadzać jednokrotnie z każdym nowym pudełkiem.
Przed przygotowaniem zawiesiny doustnej:

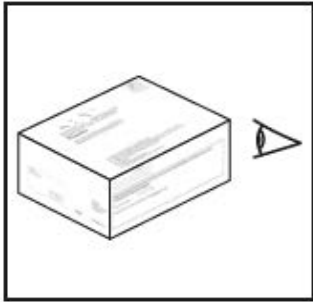
Przygotowanie

- a. Przed rozpoczęciem potrzebne będą następujące przedmioty:
- Przygotować dwa pojemniki (takie jak kubek lub miska)
 - jeden pojemnik napełniony wodą pitną,
 - drugi pojemnik pusty.
- b. Przygotować następujące dodatkowe przedmioty:
- Pojemnik z przynajmniej 300 mL niegazowanej wody pitnej o temperaturze pokojowej:



- Chusteczka do wycierania nadmiaru wody.

- c. Dokładnie umyć ręce mydłem i następnie wysuszyć je.

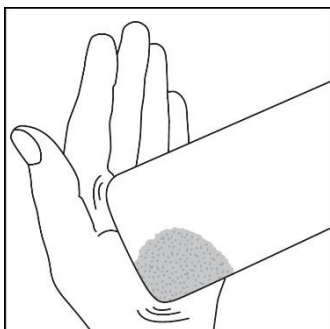


- d. Sprawdzić termin ważności na pudełku.
Nie używać leku po upływie terminu ważności leku.

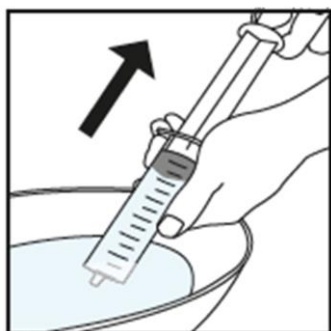
Dodanie 200 mL wody do butelki o pojemności 250 mL z granulem

Podczas każdego rozpoczynania nowego pudełka należy korzystać wyłącznie z materiałów znajdujących się w nowym pudełku.

- Delikatnie stuknąć butelką o rękę, aż granulki będą się swobodnie poruszać.
- **Należy uważać**, ponieważ butelka jest ze szkła.



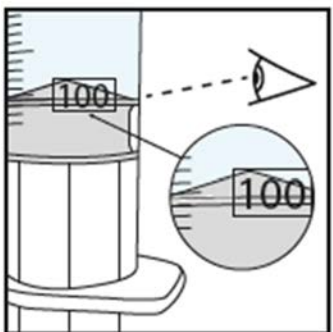
- a. Odkręcić zabezpieczającą przed dostępem dzieci zakrętkę butelki (docisnąć i obrócić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara).



- b. Rozpakować strzykawkę na wodę.
c. Otwór strzykawki na wodę zanurzyć w pojemniku z wodą.
d. Pobrać objętość powyżej 100 mL.
e. W tym celu pociągnąć tłok do siebie i upewnić się, że otwór strzykawki na wodę pozostaje pod powierzchnią wody przez cały czas. Pozwoli to uniknąć pojawienia się pęcherzyków powietrza w strzykawce.
f. Wyjąć strzykawkę z wody.



- g. Obrócić strzykawkę na wodę w taki sposób, aby otwór był skierowany do góry.
 → Podczas trzymania strzykawki ku górze pęcherzyki powietrza przesuną się do góry.
 Stuknąć palcami, aby dalej przesunąć pęcherzyki powietrza do góry.

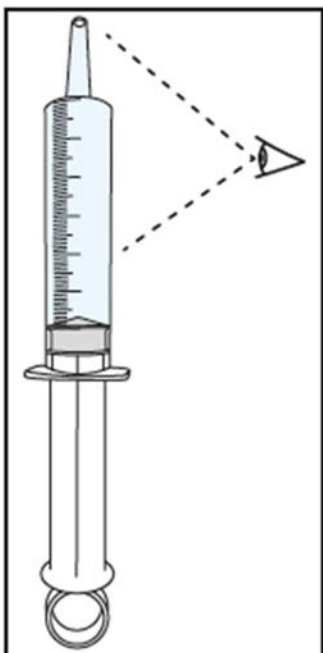


- h. Nacisnąć tłok, aż górny pierścień tłoka osiągnie znacznik 100 mL.
 → Podczas naciskania tłoka woda może wydostać się z końcówki strzykawki na wodę. Tę niepotrzebną wodę można wytrzeć chusteczką.

**Informacja
Ostrzegawcza:**



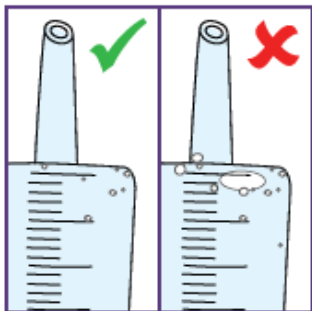
Górny pierścień czarnego tłoka **musi być dokładnie w linii ze znacznikiem 100 mL**, aby móc uzyskać prawidłowe stężenie zawiesiny.



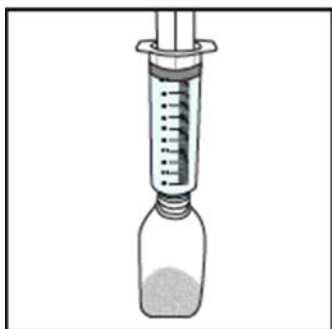
- i. Trzymając cały czas otwór strzykawki na wodę ku górze, uważnie sprawdzić wodę w strzykawce:
- w celu oceny prawidłowej objętości,
 - w celu usunięcia pęcherzyków powietrza.
- Małe pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu, podczas gdy duże należy usunąć.

j. Jeśli strzykawka nie jest napełniona prawidłowo lub zawiera za dużo powietrza:

- a. Opróżnić strzykawkę na wodę
- b. Powtórzyć kroki od c. do i.

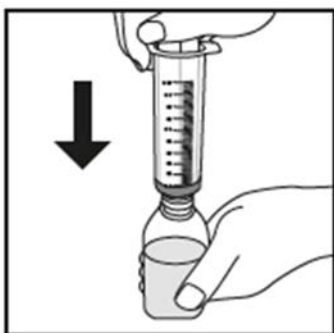


k. Umieścić napełnioną strzykawkę na wodę na górnej krawędzi otworu butelki.

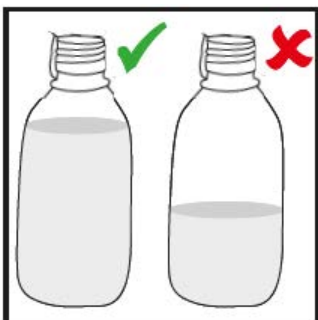


- l. Mocno trzymać butelkę.
Powoli nacisnąć tłok w dół.

Całą objętość wody należy przenieść do butelki.



m. Powtórzyć kroki rekonstytucji (od „c” do „l”) jeszcze raz.



Informacja ostrzegawcza:



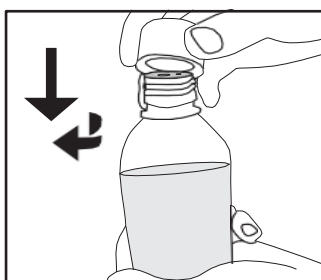
Butelka z granulem powinna być napełniona łącznie 200 mL wody (2 x 100 mL).

Podłączenie łącznika i wymieszanie zawiesiny doustnej

- a. Rozpakować łącznik do butelki.
- b. Wcisnąć łącznik **całkowicie** w szyjkę butelki.



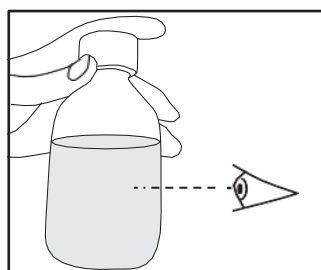
- c. Szczelnie zamknąć butelkę zakrętką.



- d. **Delikatnie** wstrząsać butelkę przez co najmniej 60 sekund.
→ Ma to na celu uzyskanie dobrze wymieszanej zawiesiny.



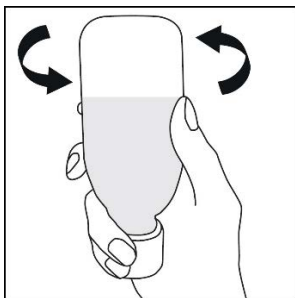
- e. Sprawdzić, czy zawiesina jest dokładnie wymieszana:
 - brak grudek,
 - brak osadu.



**Informacja
ostrzegawcza:**



W celu zapewnienia prawidłowej dawki zawiesina **nie** może zawierać **jakichkolwiek** grudek ani osadu. Nie stosować leku, dopóki zawiesina zawiera grudki lub osad.



f.

Jeśli występują **grudki lub osad** → odwróć butelkę do góry dnem
→ wstrząsać w różnych kierunkach
→ jeśli to konieczne, poczekać chwilę i wstrząsnąć ponownie, aż nie będzie grudek ani osadów.

Nie dodawaj więcej wody do butelki.



Okres ważności zawiesiny w temperaturze pokojowej wynosi 14 dni.

g. Zapisać termin ważności dopiero co przygotowanej zawiesiny na etykiecie butelki.

Termin ważności = (data rozpuszczenia + 14 dni)

Przedstawiony piktogram jest tylko przykładowy.

Ustawienie przepisanej dawki na każdej nowej niebieskiej strzykawce

Informacja ostrzegawcza:



Po ustawieniu dawki na niebieskiej strzykawce nie można jej zmienić.

- **Nie usuwać odrywalnej etykiety, aż do przeczytania takiego wymagania w instrukcji użycia.**
- Niebieska strzykawka ma **czerwony** przycisk do ustawiania objętości. Przycisk ten jest początkowo zakryty zrywalną etykietą.
- Naciśnięcie **czerwonego** przycisku powoduje ustawienie objętości strzykawki, co można zrobić tylko raz.
- **Nie** dotykać **czerwonego** przycisku, dopóki nie będzie to zalecone w instrukcji użycia.

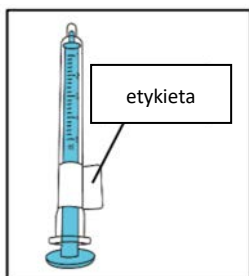
Wybór odpowiedniej niebieskiej strzykawki

Do pudełka dołączone są niebieskie strzykawki o różnych pojemnościach:

- **niebieskie strzykawki o pojemności 5 mL** do dawek zawiesiny od **1 mL do 5 mL**.
- **niebieskie strzykawki o pojemności 10 mL** do dawek zawiesiny powyżej **5 mL**.

Jeśli przepisana dawka to 11 mL:

użyć 2 x 5,5 mL za pomocą niebieskiej strzykawki o pojemności 10 mL.

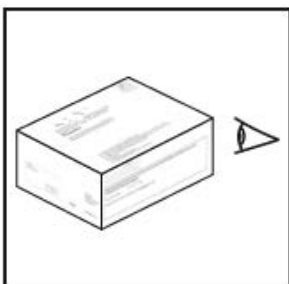


- a. Wybrać jedną odpowiednią niebieską strzykawkę na podstawie dawki przepisanej przez lekarza dziecka.
- b. Rozpakować niebieską strzykawkę.

Ustawienie wymaganej dawki na nowej niebieskiej strzykawce

Niebieska strzykawka ma podziałkę (mL).

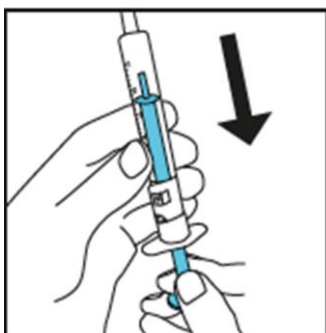
- Podziałka niebieskiej strzykawki o pojemności 5 mL rozpoczyna się od 1 mL. Stopnie podziałki są co 0,2 mL.
- Podziałka niebieskiej strzykawki o pojemności 10 mL rozpoczyna się od 2 mL. Stopnie podziałki są co 0,5 mL.



- a. Sprawdzić dawkę podaną w odpowiednim polu na zewnętrznej stronie pudełka.

- b. **Jeśli informacja nie jest dostępna:** zapytać o nią lekarza.

- c. Trzymać niebieską strzykawkę z otworem skierowanym do góry.

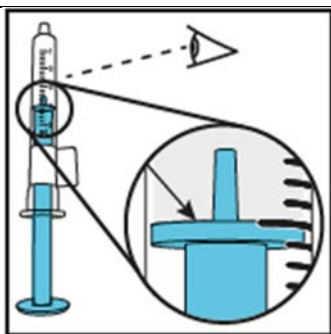


- d. **Powoli** ciągnąć tłok, aż górna krawędź osiągnie znacznik objętości do podania. Podczas przesuwania tłoka słyszalne jest „kliknięcie” przy każdym możliwym do ustawienia stopniu podziałki.

Informacja ostrzegawcza:

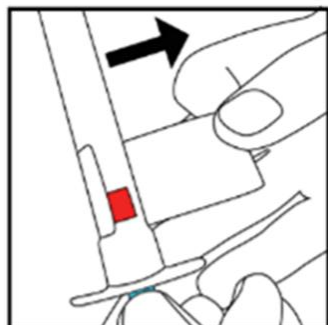


Górna krawędź tłoka **musi być dokładnie zgodna** z prawidłowym znacznikiem objętości do podania.



Zachować ostrożność i nie przeciągać tłoka poza objętość do podania.

Zachować ostrożność i nie naciskać etykiety podczas pociągania tłoka.

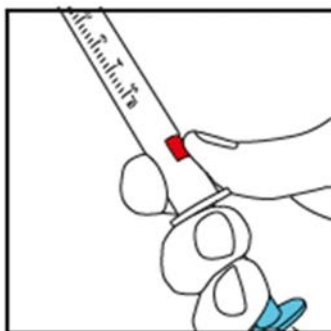


e. **Całkowicie** usunąć odrywalną etykietę niebieskiej strzykawki. Teraz widoczny jest **czerwony** przycisk do ustawiania objętości.

f. Sprawdzić pozycję tłoka jeszcze raz. Upewnić się, że górna krawędź tłoka jest dokładnie zgodna z prawidłowym znacznikiem objętości do podania.

g. **Jeśli położenie niebieskiego tłoka nie odpowiada wymaganej objętości:**

Dostosować je odpowiednio.



h. Jeśli położenie niebieskiego tłoka odpowiada wymaganej objętości, nacisnąć **czerwony** przycisk w celu ustawienia.

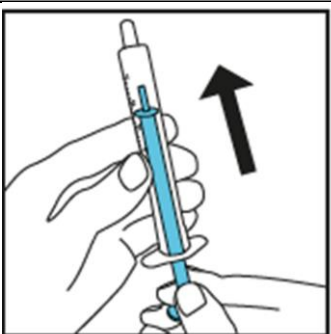
→ Naciśnięcie **czerwonego** przycisku spowoduje kliknięcie.

→ Wymagana dawka jest teraz ustawiona.

Informacja ostrzegawcza:



- W przypadku zauważenia, że wybrano (poprzez naciśnięcie czerwonego przycisku) nieprawidłową dawkę, należy użyć odpowiedniej zapasowej niebieskiej strzykawki.
- Powtórzyć kroki od „a” do „h” z nową niebieską strzykawką.



i. Wcisnąć tłok niebieskiej strzykawki do samego końca. Niebieska strzykawka jest teraz przygotowana do użycia.

Podanie zawiesiny doustnej

Mieszanie zawiesiny doustnej

Podczas każdego wymaganego podania należy postępować zgodnie z krokami podanymi poniżej.

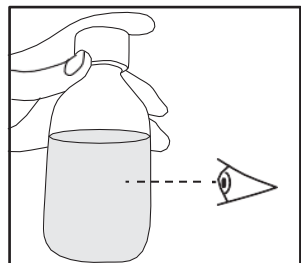
Informacja ostrzegawcza:



Poczekać na osiągnięcie temperatury pokojowej przez zawiesinę, jeśli była przechowywana w lodówce.



a. **Delikatnie** wstrząsać butelkę przez **co najmniej 10 sekund** przed każdym podaniem dawki. Ma to na celu uzyskanie dobrze wymieszanej zawiesiny.



- b. Sprawdzić, czy zawiesina jest dokładnie wymieszana, tzn.:
- brak grudek,
 - brak osadu.
- c. **Jeśli występują grudki lub osad:** Powtórzyć poprzednie kroki „a” i „b”.

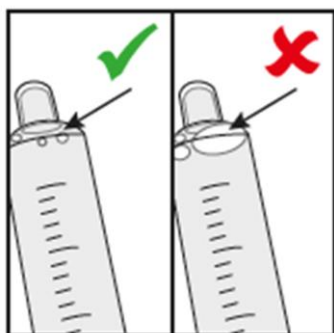
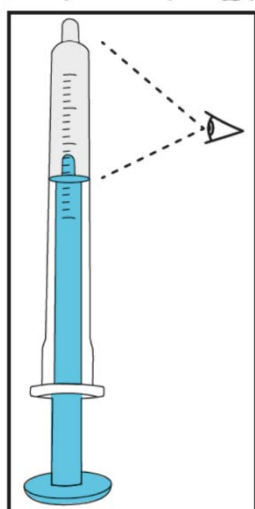
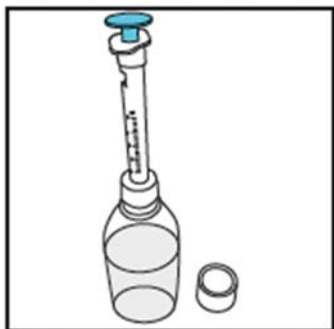
Uwaga

- Wstrząsanie może prowadzić do wytworzenia się piany.
- Pozostawić butelkę do czasu opadnięcia piany.
- Większy otwór widoczny na łączniku służy do podłączenia niebieskiej strzykawki.
- Powierzchnia łącznika do butelki powinna być pozbawiona płynu.



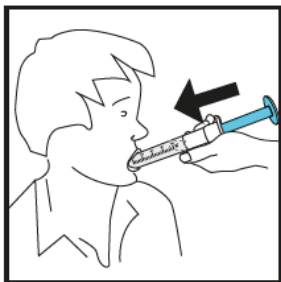
- d. Odkręcić zakrętkę butelki, pozostawiając łącznik na górze butelki.
- e. **Jeśli na łączniku występuje płyn:** Usunąć płyn czystą chusteczką.

Pobranie wymaganej dawki



- a. Trzymać butelkę w pozycji pionowej. Włożyć końcówkę niebieskiej strzykawki **całkowicie** do dużego otworu łącznika.
- b. Obrócić butelkę do góry dnem.
- c. **Powoli** pociągnąć niebieski tłok aż do zatrzymania (tzn. do osiągnięcia ustawionej dawki).
- d. Uważnie sprawdzić, czy w niebieskiej strzykawce występuje powietrze. Mniejsze pęcherzyki powietrza nie stanowią problemu.
- e. **Jeśli występują większe pęcherzyki powietrza:**
 - Z powrotem wlać zawiesinę do butelki poprzez jak najdalsze wciśnięcie tłoka z powrotem do niebieskiej strzykawki.
 - Powtórzyć powyższe kroki od „b” do „e”.
- f. Ustawić butelkę ponownie w pozycji pionowej.
- g. **Ostrożnie** wyjąć niebieską strzykawkę z łącznika.
- h. Trzymać niebieską strzykawkę pionowo i sprawdzić, czy:
 - końcówka jest napełniona,
 - strzykawka jest napełniona prawidłową objętością,
 - nie ma dużych pęcherzyków powietrza.
- i. **Jeśli w końcówce są większe pęcherzyki powietrza lub powietrze:**
 - Włożyć końcówkę niebieskiej strzykawki ponownie, całkowicie do dużego otworu łącznika.
 - Z powrotem wlać zawiesinę do butelki poprzez jak najdalsze wciśnięcie tłoka z powrotem do niebieskiej strzykawki.
 - Powtórzyć kroki od „b” do „h”, aż większe pęcherzyki powietrza nie będą widoczne.
- j. Zamknąć butelkę zakrętką. Natychmiast po napełnieniu niebieskiej strzykawki podać zawiesinę.

Podanie zalecanej dawki



- Umieścić niebieską strzykawkę w ustach pacjenta.
- Skierować jej końcówkę w kierunku policzka, aby umożliwić naturalne połknięcie.
- Powoli** nacisnąć tłok do dołu, aż do zatrzymania tłoka (niebieska strzykawka jest całkowicie pusta).
- Upewnić się, że pacjent połknął całą dawkę.



- Należy zachęcić pacjenta, aby następnie wypił płyn.

Informacja
ostrzegawcza:



- **Pacjent musi połknąć całą dawkę leku.**

Czyszczenie i przechowywanie

Niebieską strzykawkę
należy czyścić po każdym
zastosowaniu

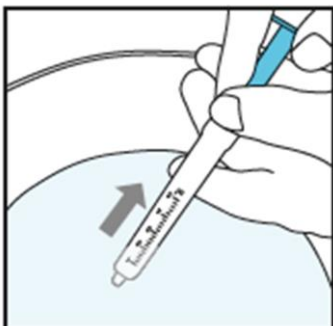
W celu oczyszczenia urządzenia postępować zgodnie z poniżej
opisanymi krokami. W celu zapewnienia właściwego oczyszczenia
konieczne są w sumie **trzy** cykle czyszczenia.

Czyszczenie

Informacja
ostrzegawcza:



- Nie czyścić niebieskiej strzykawki w zmywarce.
- Nigdy nie wygotowywać niebieskiej strzykawki.



- Zanurzyć końcówkę niebieskiej strzykawki w pojemniku z wodą.
- Pobrać wodę, aż do zatrzymania tłoka.



c. Opróżnić niebieską strzykawkę do przygotowanego pustego pojemnika.

d. Powtórzyć kroki od „a” do „c” **dodatkowo dwa razy**.

e. Po czyszczeniu odciągnąć tłok z powrotem aż do zatrzymania.

f. Wysuszyć zewnętrzną powierzchnię strzykawki czystą chusteczką.

Przechowywanie

- a. Niebieską strzykawkę przechowywać do następnego użycia w czystym i suchym miejscu.
Chronić przed nasłonecznieniem.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady, strzykawki i łącznik należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.