|  |
| --- |
| Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Adempas a sú v ňom sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku (EMEA/H/C/002737/X/0041).Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg riociguátu.

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg riociguátu.

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg riociguátu.

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg riociguátu.

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg riociguátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

*Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety*

Každá 0,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 37,8 mg laktózy (ako monohydrát).

*Adempas 1 mg filmom obalené tablety*

Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 37,2 mg laktózy (ako monohydrát).

*Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety*

Každá 1,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 36,8 mg laktózy (ako monohydrát).

*Adempas 2 mg filmom obalené tablety*

Každá 2 mg filmom obalená tableta obsahuje 36,3 mg laktózy (ako monohydrát).

*Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety*

Každá 2,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 35,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta (tableta).

* *0,5 mg tableta:* biele, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 0,5 a „R“.
* *1 mg tableta:* svetložlté, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1 a „R“.
* *1,5 mg tableta:* žltooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1,5 a „R“.
* *2 mg tableta:*svetlooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2 a „R“.
* *2,5 mg tableta:*červenooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2,5 a „R“.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)

Adempas je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s funkčnou triedou WHO II‑III

* s neoperovateľnou CTEPH,
* s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe,

na zlepšenie tolerancie záťaže (pozri časť 5.1).

Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

*Dospelí*

Adempas, v monoterapii alebo v kombinácii s antagonistami endotelínových receptorov, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) s funkčnou triedou WHO II až III na zlepšenie tolerancie záťaže (pozri časť 5.1).

*Pediatrickí pacienti*

Adempas je indikovaný na liečbu PAH u pediatrických pacientov vo veku 6 až menej ako 18 rokov s funkčnou triedou WHO II až III v kombinácii s antagonistami endotelínových receptorov (pozri časť 5.1).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou CTEPH alebo PAH.

Dávkovanie

*Začiatočná dávka*

Odporúčaná začiatočná dávka je 1 mg 3‑krát denne po dobu 2 týždňov. Tablety sa majú užívať 3‑krát denne s odstupom približne 6 až 8 hodín (pozri časť 5.2).

*Titrácia*

Dospelí pacienti

Dávka sa má zvyšovať v 2‑týždňových intervaloch o 0,5 mg 3‑krát denne až po maximálne 2,5 mg 3‑krát denne, ak je systolický krvný tlak ≥ 95 mmHg a pacient nemá žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie.U niektorých pacientov s PAH sa dostatočná odpoveď meraná 6 minútovým testom chôdze (6MWD) môže dosiahnuť pri dávke 1,5 mg 3‑krát denne (pozri časť 5.1). Ak systolický krvný tlak klesne pod 95 mmHg, dávka sa má udržiavať pod podmienkou, že pacient nevykazuje žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie. Ak kedykoľvek počas fázy titrácie smerom nahor klesne systolický krvný tlak pod 95 mmHg a pacient vykazuje prejavy alebo príznaky hypotenzie, aktuálna dávka sa má znížiť o 0,5 mg 3‑krát denne.

Pediatrickí pacienti s PAH vo veku 6 až < 18 rokov s telesnou hmotnosťou ≥ 50 kg

Adempas je dostupný na pediatrické použitie ako tableta pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 50 kg.

Dávka riociguátu sa má titrovať na základe systolického krvného tlaku pacienta a všeobecnej znášanlivosti podľa rozhodnutia ošetrujúceho lekára/poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Ak pacient nemá žiadne prejavy alebo príznaky hypotenzie a systolický krvný tlak je ≥ 90 mmHg pre vekovú skupinu 6 až < 12 rokov alebo ≥ 95 mmHg pre vekovú skupinu 12 až < 18 rokov, dávka sa má zvyšovať v 2‑týždňových intervaloch o 0,5 mg 3‑krát denne na maximálnu dennú dávku 3‑krát 2,5 mg.

Ak systolický krvný tlak klesne pod tieto stanovené hladiny, dávka sa má udržiavať, pokiaľ pacient nevykazuje žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie. Ak kedykoľvek počas fázy titrácie smerom nahor klesne systolický krvný tlak pod stanovené hladiny a pacient vykazuje prejavy alebo príznaky hypotenzie, aktuálna dávka sa má znížiť o 0,5 mg 3‑krát denne.

*Udržiavacia dávka*

Stanovená individuálna dávka sa má udržiavať, pokiaľ sa nevyskytnú prejavy a príznaky hypotenzie.

Maximálna celková denná dávka je 7,5 mg (t.j. 2,5 mg 3‑krát denne) pre dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 50 kg.

Ak sa vynechá dávka, liečba má pokračovať nasledujúcou dávkou podľa plánu.

Ak pacient dávku netoleruje, má sa kedykoľvek zvážiť zníženie dávky.

Pediatrickí pacienti s PAH s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg

Adempas je dostupný vo forme granulátu na perorálnu suspenziu na liečbu pediatrických pacientov s PAH vo veku najmenej 6 rokov a s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg – ďalšie pokyny nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku Adempas granulát na perorálnu suspenziu. Pacienti môžu počas liečby prechádzať medzi tabletami a perorálnou suspenziou v dôsledku zmien telesnej hmotnosti.

*Prerušenie liečby*

Ak sa musí liečba prerušiť na 3 dni a viac, liečba sa má znovu začať dávkou 1 mg 3‑krát denne po dobu 2 týždňov a má pokračovať v režime titrácie dávky podľa popisu vyššie.

*Prechod medzi inhibítormi fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riociguátom*

Užívanie sildenafilu sa musí prerušiť u dospelých a detí najmenej 24 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie tadalafilu sa musí prerušiť u dospelých najmenej 48 hodín a u detí najmenej 72 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie riociguátu sa musí prerušiť u dospelých a detí najmenej 24 hodín pred podaním inhibítora PDE5.

Po akejkoľvek zmene sa odporúča sledovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.3, 4.5 a 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Individuálna titrácia dávky pri začatí liečby umožňuje úpravu dávky podľa potrieb pacienta.

*Starší pacienti*

U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo starších) existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť (pozri časť 5.2).

*Porucha funkcie pečene*

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh C) sa neskúmali, a preto je použitie riociguátu u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3). Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh B) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene.

*Porucha funkcie obličiek*

Údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie riociguátu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80‑30 ml/min) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek je vyššie riziko hypotenzie, preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek.

*Pacienti užívajúci stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh cytochrómu P450 (CYP)/P‑glykoproteínu (P‑gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP)*

Súbežné podávanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P‑gp/BCRP, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) zvyšuje expozíciu riociguátu (pozri časť 4.5). Na zmiernenie rizika hypotenzie u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP treba na začiatku liečby riociguátom zvážiť úvodnú dávku 0,5 mg 3‑krát denne. Na začiatku a počas liečby je potrebné monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie. Zníženie dávky treba zvážiť u pacientov užívajúcich riociguát v dávkach vyšších alebo rovných 1,0 mg, ak sa u pacienta rozvinú prejavy alebo príznaky hypotenzie (pozri časť 4.5).

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov súbežne dostávajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP/P‑gp a BCRP.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť riociguátu neboli stanovené v nasledovných pediatrických populáciách:

* deti vo veku < 6 rokov (pozri časť 4.1), kvôli obavám o bezpečnosť. Predklinické údaje ukazujú nežiaduce účinky na rast kostí (pozri časť 5.3).
* deti s PAH vo veku 6 až < 12 rokov so systolickým krvným tlakom < 90 mmHg pri začatí liečby (pozri časť 4.3),
* deti a dospievajúci s PAH vo veku 12 až < 18 rokov so systolickým krvným tlakom < 95 mmHg pri začatí liečby (pozri časť 4.3),
* deti a dospievajúci s CTEPH vo veku < 18 rokov (pozri časť 4.1).

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní. Preto sa používanie riociguátu u týchto populácií neodporúča.

*Fajčiari*

Aktívnym fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť z dôvodu rizika nižšej odpovede. Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí fajčia alebo začnú fajčiť počas liečby, môže byť potrebné zvýšenie dávky na maximálnu dennú dávku 2,5 mg 3‑krát denne (pozri časti 4.5 a 5.2).

U pacientov, ktorí prestanú fajčiť, môže byť potrebné zníženie dávky.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

*Jedlo*

Riociguát sa vo všeobecnosti môže užívať s jedlom alebo bez jedla. U pacientov so sklonom k hypotenzii sa z preventívnych dôvodov neodporúča striedanie užívania riociguátu v režime nalačno a v režime po jedle, pretože maximálne plazmatické hladiny riociguátu sú po užití nalačno vyššie v porovnaní s užívaním po jedle (pozri časť 5.2).

*Rozdrvené tablety*

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, sa tablety Adempasu môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom a podať perorálne (pozri časť 5.2).

**4.3 Kontraindikácie**

* Súbežné podávanie s inhibítormi PDE5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) (pozri časti 4.2 a 4.5).
* Závažná porucha funkcie pečene (Child‑Pugh C).
* Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Gravidita (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).
* Súbežné podávanie s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ (pozri časť 4.5).
* Súbežné používanie s inými stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy.
* Začatie liečby u
* detí vo veku 6 až < 12 rokov so systolickým krvným tlakom < 90 mmHg,
* pacientov vo veku ≥ 12 až < 18 rokov so systolickým krvným tlakom < 95 mmHg.
* Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP) (pozri časť 5.1).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii boli skúšania s riociguátom vykonané hlavne u foriem pľúcnej arteriálnej hypertenzie súvisiacich s idiopatickou alebo dedičnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Použitie riociguátu pri iných neskúmaných formách PAH sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Pri chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzii je liečbou prvej voľby pľúcna endarterektómia, keďže je potenciálne kuratívna. Na základe bežnej lekárskej praxe sa má pred začatím liečby riociguátom odborne zhodnotiť operabilita pacienta.

Pľúcne venookluzívne ochorenie

Pľúcne vazodilatátory môžu výrazne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcnym venookluzívnym ochorením (PVOO). Preto sa neodporúča podávanie riociguátu takýmto pacientom. Ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému, má sa zvážiť možnosť súvisiaceho PVOO a liečba riociguátom sa má ukončiť.

Krvácanie z dýchacích ciest

U pacientov s pľúcnou hypertenziou existuje zvýšená pravdepodobnosť krvácania z dýchacích ciest, najmä u pacientov dostávajúcich antikoagulačnú liečbu. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov užívajúcich antikoagulanciá v súlade s bežnou lekárskou praxou.

Pri liečbe riociguátom sa môže ešte zvýšiť riziko závažného a fatálneho krvácania z dýchacích ciest, najmä v prítomnosti rizikových faktorov, ako sú napríklad nedávne epizódy závažnej hemoptýzy vrátane tých, ktoré sa liečili pomocou bronchiálnej arteriálnej embolizácie. Riociguát sa nemá používať u pacientov so závažnou hemoptýzou v anamnéze ani u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili bronchiálnu arteriálnu embolizáciu. V prípade krvácania z dýchacích ciest má lekár predpisujúci tento liek pravidelne vyhodnocovať pomer prínosov a rizík pokračovania v liečbe.

Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo. Závažná hemoptýza sa vyskytla u 1 % (5/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo, vrátane jednej udalosti končiacej úmrtím. Závažné hemoragické udalosti zahŕňali aj 2 pacientky s vaginálnym krvácaním, 2 pacientov s krvácaním v mieste zavedenia katétra a jedného pacienta so subdurálnym hematómom, hematemézou a intraabdominálnym krvácaním.

Hypotenzia

Riociguát má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Pred predpísaním riociguátu majú lekári dôkladne zhodnotiť, či by pacienti s niektorými sprievodnými ochoreniami nemohli byť nežiaduco ovplyvnení vazodilatačnými účinkami (napríklad pacienti podstupujúci liečbu hypertenzie alebo s kľudovou hypotenziou, hypovolémiou, závažným obmedzením výtoku z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou).

Riociguát sa nesmie používať u pacientov so systolickým krvným tlakom nižším ako 95 mmHg (pozri časť 4.3). U pacientov starších ako 65 rokov existuje zvýšené riziko hypotenzie. Preto sa má postupovať pri podávaní u týchto pacientov s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

Údaje o dospelých pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie riociguátu u týchto pacientov neodporúča. V pivotných skúšaniach boli zahrnutí pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov je zvýšená expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). U týchto pacientov existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh C); riociguát je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Farmakokinetické údaje ukazujú, že u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh B) sa pozorovala vyššia expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím riociguátu u pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz (>3 x hornej hranice normálu (ULN)) alebo so zvýšenou hladinou priameho bilirubínu (>2 x ULN) pred začatím liečby; riociguát sa neodporúča používať u týchto pacientov.

Gravidita/antikoncepcia

Riociguát je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Preto musia pacientky, u ktorých je možné riziko gravidity, používať účinný spôsob antikoncepcie. Každý mesiac sa odporúča urobiť tehotenský test.

Fajčiari

Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí prestanú alebo začnú fajčiť počas liečby riociguátom, môže byť potrebná úprava dávky (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pomocné látky so známym účinkom

*Adempas obsahuje laktózu*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

*Adempas obsahuje sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Preto absolútny rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy. Pre pediatrickú populáciu sa majú vziať do úvahy údaje týkajúce sa interakcií získané u dospelých a upozornenia v časti 4.4.

Farmakodynamické interakcie

*Nitráty*

V klinickom skúšaní sa zistilo, že najvyššia dávka riociguátu (2,5 mg tablety 3‑krát denne) zosilňovala hypotenzný účinok nitroglycerínu podávaného sublinguálne (0,4 mg) podaného 4 a 8 hodín po užití. Preto je súbežné podávanie riociguátu s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Inhibítory PDE5*

Predklinické skúšania na zvieracích modeloch preukázali aditívny účinok znižujúci systémový krvný tlak pri kombinácii riociguátu so sildenafilom alebo vardenafilom. So zvyšujúcimi sa dávkami sa v niektorých prípadoch pozorovali vyššie uvedené aditívne účinky na systémový krvný tlak.

V prieskumnom skúšaní zameranom na interakcie u 7 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg 3‑krát denne) vykazovali jednorazové dávky riociguátu (0,5 mg a 1 mg podávané sekvenčne) aditívne hemodynamické účinky. Dávky nad 1 mg riociguátu sa v tomto skúšaní neskúmali.

Bolo vykonané 12-týždenné skúšanie kombinovanej liečby u 18 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg 3‑krát denne) a užívajúcich riociguát (1,0 mg až 2,5 mg 3‑krát denne) v porovnaní so samostatne podávaným sildenafilom. V dlhodobej pokračujúcej časti tohto skúšania (nekontrolovanom) malo súbežné používanie sildenafilu a riociguátu za následok vysokú mieru ukončení liečby, prevažne z dôvodu hypotenzie. Nezistil sa žiadny dôkaz priaznivého klinického účinku tejto kombinácie v skúmanej populácii.

Súbežné používanie riociguátu s inhibítormi PDE5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

RESPITE bolo 24 týždňové nekontrolované skúšanie sledujúce prechod z inhibítorov PDE5 na riociguát u 61 dospelých pacientov s PAH na stabilnej dávke inhibítorov PDE5. Všetci pacienti v skúšaní boli s funkčnou triedou III podľa WHO a 82 % dostalo základnú liečbu antagonistom endotelínového receptoru (ERA). Pri prechode z inhibítorov PDE5 na riociguát bola stredná doba bez liečby 1 deň pre sildenafil a 3 dni pre tadalafil. Celkovo bol bezpečnostný profil pozorovaný v skúšaní porovnateľný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných skúšaniach, pričom počas prechodného obdobia neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie. Šesť pacientov (10 %) malo aspoň jednu udalosť klinického zhoršenia, vrátane 2 úmrtí, nesúvisiacich so skúšaným liekom.

Zmeny oproti východiskovým hodnotám preukázali priaznivé účinky u vybraných pacientov, napr. zlepšenie v 6MWD (+31 m), hladiny N-terminálneho natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (‑347 pg/ml), percentuálne rozdelenie funkčných tried podľa WHO I/II/III/IV, (2 %/52 %/46 %/0 %) a srdcový index (+0,3 l/min/m2).

*Stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy*

Súbežné používanie riociguátu s inými stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy je kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Warfarín/fenprokumón*

Súbežná liečba riociguátu a warfarínu nezmenila protrombínový čas ovplyvnený antikoagulanciom. Taktiež sa neočakáva, že súbežné užívanie riociguátu s inými kumarínovými derivátmi (napríklad fenprokumón) ovplyvní protrombínový čas.

*In vivo* sa preukázala neprítomnosť farmakokinetických interakcií medzi riociguátom a substrátom enzýmu CYP2C9 warfarínom.

*Kyselina acetylsalicylová*

Riociguát neposilňoval vplyv kyseliny acetylsalicylovej na čas krvácania ani neovplyvňoval agregáciu trombocytov u ľudí.

Účinky iných látok na riociguát

Riociguát sa vylučuje hlavne prostredníctvom oxidačného metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), priamym biliárnym/fekálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu a renálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie.

*Súbežné užívanie so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P‑gp/BCRP*

Súbežné užívanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P‑gp/BCRP, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) vedie k výraznému zvýšeniu expozície riociguátu. Súbežné podávanie kombinácií HAART viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC až o približne 160 % a k zvýšeniu priemernej hodnoty Cmax približne o 30 %. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s HIV užívajúcich jednotlivú dávku 0,5 mg riociguátu spolu s rôznymi kombináciami liekov proti HIV užívaných v HAART, bol vo všeobecnosti porovnateľný s ostatnými populáciami pacientov. Súbežné podávanie 400 mg ketokonazolu jedenkrát denne viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC o 150 % (rozsah do 370 %) a k zvýšeniu priemernej hodnoty Cmax o 46 %. Terminálny polčas sa zvýšil zo 7,3 na 9,2 hodiny a celkový telesný klírens sa znížil zo 6,1 na 2,4 l/h.

Pred predpísaním riociguátu pacientom užívajúcim stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCR je potrebné vyhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby u každého pacienta individuálne.

Na zmiernenie rizika hypotenzie pri začatí liečby riociguátom u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP (najmä CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP, treba zvážiť podanie redukovanej úvodnej dávky. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časť 4.2).

U pacientov užívajúcich stabilné dávky riociguátu sa neodporúča začínať liečbu silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP, pretože vzhľadom na obmedzené údaje nie je možné odporučiť dávku. Treba zvážiť alternatívne liečby.

*Súbežné užívanie s inhibítormi CYP1A1, UGT1A1 a UGT1A9*

Spomedzi rekombinantných izoforiem CYP skúmaných *in vitro* enzým CYP1A1 najúčinnejšie katalyzoval tvorbu hlavného metabolitu riociguátu. Trieda inhibítorov tyrozínkinázy bola identifikovaná ako silné inhibítory enzýmu CYP1A1, pričom najvyšší inhibičný potenciál *in vitro* vykazujú erlotinib a gefitinib. Liekové interakcie spôsobené inhibíciou enzýmu CYP1A1 môžu mať preto za následok zvýšenú expozíciu riociguátu, najmä u fajčiarov (pozri časť 5.2). Silné inhibítory enzýmu CYP1A1 sa majú používať s opatrnosťou.

Inhibítory UDP glykozyltransferáz (UGT) 1A1 a 1A9 môžu potenciálne zvýšiť expozíciu metabolitu riociguátu M-1, ktorý je farmakologicky aktívny (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu). Pri súčasnom používaní týchto liečiv sa riaďte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

*Súbežné užívanie s ostatnými inhibítormi CYP a P-pg/BCRP*

Lieky silno inhibujúce P-gp/BCRP, ako napríklad imunosupresívny cyklosporín A, sa majú používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

*Súbežné užívanie s liekmi zvyšujúcimi žalúdočné pH*

Riociguát vykazuje zníženú rozpustnosť pri neutrálnom pH v porovnaní s kyslým prostredím. Súbežná liečba liekmi zvyšujúcimi pH v hornom gastrointestinálnom trakte môže viesť k nižšej perorálnej biologickej dostupnosti.

Súbežné podávanie antacida hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého znižovalo u riociguátu priemernú hodnotu AUC o 34 % a priemernú hodnotu Cmax o 56 % (pozri časť 4.2). Antacidá sa majú podávať aspoň 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po riociguáte.

*Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4*

Bosentan, známy ako stredne silný induktor enzýmu CYP3A4, viedol u pacientov s PAH k poklesu ustálených plazmatických koncentrácií riociguátu o 27 % (pozri časti 4.1 a 5.1). Pri súčasnom používaní bosentanu sa riaďte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie riociguátu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napríklad fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť ku zníženej plazmatickej koncentrácii riociguátu. Pri súčasnom používaní silných induktorov enzýmu CYP3A4 sa riaďte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

*Fajčenie*

U fajčiarov cigariet je expozícia riociguátu znížená o 50‑60 % (pozri časť 5.2). Preto sa pacientom odporúča prestať fajčiť (pozri časť 4.2).

Účinky riociguátu na iné látky

Riociguát a jeho hlavný metabolit sú *in vitro* silnými inhibítormi enzýmu CYP1A1. Preto nemožno vylúčiť klinicky významné liekové interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sa výrazne eliminujú prostredníctvom biotransformácie sprostredkovanej enzýmom CYP1A1, ako sú napríklad erlotinib alebo granisetrón.

Riociguát a jeho hlavný metabolit nie sú pri terapeutických plazmatických koncentráciách *in vitro* inhibítormi ani induktormi hlavných izoforiem CYP (vrátane CYP 3A4) ani transportérov (napríklad P-gp/BCRP).

Pacientky nesmú počas liečby riociguátom otehotnieť (pozri časť 4.3). Riociguát (2,5 mg 3‑krát denne) nemal klinicky významný účinok na plazmatické hladiny kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich levonorgestrel a etinylestradiol, keď bol súčasne podávaný zdravým dobrovoľníčkam. Na základe tohto skúšania a toho, že riociguát neindukuje žiadny významný metabolický enzým, sa taktiež neočakávajú žiadne farmakokinetické interakcie s inými hormonálnymi kontraceptívami.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy a dospievajúce dievčatá vo fertilnom veku musia počas liečby riociguátom používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití riociguátu u gravidných žien. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a prechod cez placentu (pozri časť 5.3). Preto je riociguát počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Odporúčajú sa testy gravidity na mesačnej báze.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití riociguátu u žien počas dojčenia. Údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že riociguát sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu potenciálu závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí sa riociguát nemá používať počas dojčenia. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby týmto liekom sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne špecifické skúšania riociguátu u ľudí na vyhodnotenie vplyvov na fertilitu. V skúšaní reprodukčnej toxicity u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre ľudí je neznámy.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Riociguát má mierny vplyv na schopnosť bicyklovať, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bol hlásený závrat, ktorý môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti by si mali byť pred bicyklovaním, vedením vozidiel a obsluhovaním strojov vedomí toho, ako reagujú na tento liek.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť riociguátu u dospelých sa vyhodnocovala v skúšaniach fázy III u 650 pacientov s CTEPH a PAH, ktorí užili aspoň jednu dávku riociguátu (pozri časť 5.1). Pri dlhšom sledovaní v nekontrolovaných dlhodobých predĺženiach skúšaní bol bezpečnostný profil podobný tomu, ktorý sa pozoroval v placebom kontrolovaných skúšaniach fázy III.

Väčšinu z nežiaducich reakcií spôsobuje relaxácia buniek hladkých svalov v cievnom systéme alebo gastrointestinálnom trakte.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vyskytujúcimi sa u ≥10 % pacientov počas liečby riociguátom (až do 2,5 mg 3‑krát denne) boli bolesť hlavy, závrat, dyspepsia, periférny edém, nevoľnosť, hnačka a vracanie.

U pacientov s CTEPH alebo PAH liečených riociguátom sa pozorovali prípady závažnej hemoptýzy a krvácania z pľúc, vrátane prípadov končiacich úmrtím (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil riociguátu u pacientov s CTEPH a PAH sa zdal byť podobný, a preto sú nežiaduce reakcie identifikované z placebom kontrolovaných 12- a 16-týždňových klinických skúšaní uvedené v tabuľke nižšie ako združené frekvencie (pozri tabuľku 1).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené s riociguátom sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1:** Nežiaduce reakcie hlásené s riociguátom u dospelých pacientov v skúšaniach fázy III (združené údaje CHEST 1 a PATENT 1)

| Trieda orgánových systémov MedDRA | Veľmi časté | Časté | Menej časté |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy |  | gastroenteritída |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  | anémia (vrát. príslušných lab. parametrov) |  |
| Poruchy nervového systému | závrat,bolesť hlavy |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  | palpitácie |  |
| Poruchy ciev |  | hypotenzia |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | hemoptýza,epistaxa,upchatý nos | krvácanie z pľúc\* |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | dyspepsia,hnačka,nevoľnosť,vracanie | gastritída,gastroezofageálne refluxné ochorenie,dysfágia,bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha,zápcha,abdominálna distenzia |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | periférny edém |  |  |

\* v nekontrolovaných dlhodobých rozširujúcich skúšaniach bolo hlásené fatálne krvácanie z pľúc

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť riociguátu sa skúmala u 24 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov po dobu 24 týždňov v otvorenom, nekontrolovanom skúšaní (PATENT-CHILD) pozostávajúcom z individuálnej fázy titrácie dávky začínajúc 1 mg (upravenej podľa telesnej hmotnosti) po dobu 8 týždňov a udržiavacej fázy trvajúcej až 16 týždňov (pozri časť 4.2), po ktorých nasledovala voliteľná dlhodobá fáza predĺženia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri zahrnutí dlhodobej fázy predĺženia boli hypotenzia a bolesť hlavy vyskytujúce sa u 4/24 a 2/24 pacientov, v uvedenom poradí.

Celkovo sú údaje o bezpečnosti konzistentné s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

U dospelých bolo hlásené náhodné predávkovanie s celkovými dennými dávkami 9 až 25 mg riociguátu po dobu 2 až 32 dní. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorujú pri nižších dávkach (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia.

V prípade výraznej hypotenzie sa môže vyžadovať aktívna kardiovaskulárna podpora.

Z dôvodu vysokého naviazania riociguátu na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bol dialyzovateľný.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, Antihypertenzíva na pľúcnu arteriálnu hypertenziu, ATC kód: C02KX05

Mechanizmus účinku

Riociguát je stimulátorom rozpustnej guanylátcyklázy (sGC), enzýmu v srdcovo-pľúcnom systéme a receptora pre oxid dusnatý (NO). Keď sa NO naviaže na sGC, tento enzým katalyzuje syntézu signalizačnej molekuly cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Vnútrobunkový cGMP hrá dôležitú rolu v regulačných procesoch, ktoré ovplyvňujú vaskulárny tonus, proliferáciu, fibrózu a zápal.

Pľúcna hypertenzia je spojená s dysfunkciou endotelu, poruchou syntézy NO a nedostatočnou stimuláciou dráhy NO‑sGC‑cGMP.

Riociguát má duálny režim účinku. Zvyšuje citlivosť sGC na endogénny NO prostredníctvom stabilizácie väzby NO‑sGC. Riociguát tiež priamo stimuluje sGC nezávisle od NO.

Riociguát obnovuje dráhu NO‑sGC‑cGMP a vedie k zvýšenému generovaniu cGMP.

Farmakodynamické účinky

Riociguát obnovuje dráhu NO‑sGC‑cGMP, čo má za následok významné zlepšenie pľúcnych vaskulárnych hemodynamických parametrov a zvýšenie tolerancie záťaže.

Existuje priamy vzťah medzi plazmatickou koncentráciou riociguátu a hemodynamickými parametrami, ako sú napríklad systémová a pľúcna vaskulárna rezistencia, systolický krvný tlak a srdcový výdaj.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Účinnosť u dospelých pacientov s CTEPH*

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (CHEST‑1) u 261 dospelých pacientov s neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) (72 %) alebo pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po pľúcnej endarterektómii (PEA, 28 %). Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg 3‑krát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 8 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena z východiskovej, na placebo upravenej, hodnoty vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) pri poslednej návšteve (16. týždeň).

Pri poslednej návšteve dosiahlo u pacientov liečených riociguátom zvýšenie 6MWD hodnotu 46 m (95 % interval spoľahlivosti (CI): 25 m až 67 m, p < 0,0001), v porovnaní s placebom. Výsledky boli v súlade s hlavnými vyhodnocovanými podskupinami (analýza ITT, pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2:** Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní CHEST-1 pri poslednej návšteve

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Celková populácia pacientov** | **Riociguát****(n=173)** | **Placebo****(n=88)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 342[82] | 356[75] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 39[79] | ‑6[84] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI, [hodnota p] | 4625 až 67 [< 0,0001] |
| **Pacienti s funkčnou triedou III** | **Riociguát****(n=107)** | **Placebo****(n=60)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 326[81] | 345 [73] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 38[75] | -17[95] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 5629 až 83 |
| **Pacienti s funkčnou triedou II** | **Riociguát****(n=55)** | **Placebo****(n=25)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 387[59] | 386[64] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 45[82] | 20[51] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 25-10 to 61 |
| **Populácia neoperovateľných pacientov** | **Riociguát****(n=121)** | **Placebo****(n=68)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 335[83] | 351[75] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 44[84] | ‑8[88] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 5429 až 79 |
| **Populácia pacientov s CTEPH po PEA** | **Riociguát****(n=52)** | **Placebo****(n=20)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 360[78] | 374[72] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD] | 27[68] | 1,8[73] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 27‑10 až 63 |

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov.

**Tabuľka 3:** Účinky riociguátu v skúšaní CHEST‑1 na PVR, NT‑proBNP a funkčnú triedu WHO pri poslednej návšteve

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguát****(n=151)** | **Placebo****(n=82)** |
| Východisková hodnota (dyn·s·cm–5)[SD] | 790,7[431,6] | 779,3[400,9] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (dyn·s·cm–5)[SD] | ‑225,7[247,5] | 23,1[273,5] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (dyn·s·cm–5)95 % CI, [hodnota p] | ‑246,4‑303,3 až ‑189,5 [< 0,0001] |
| **NT-pro BNP** | **Riociguát****(n=150)** | **Placebo****(n=73)** |
| Východisková hodnota (ng/l)[SD] | 1 508,3[2 337,8] | 1 705,8[2 567,2] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD] | ‑290,7[1 716,9] | 76,4[1 446,6] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (ng/l)95 % CI, [hodnota p] | ‑444,0‑843,0 až ‑45,0 [< 0,0001] |
| **Zmena funkčnej triedy podľa WHO** | **Riociguát****(n=173)** | **Placebo****(n=87)** |
| Zlepšená | 57 (32,9 %) | 13 (14,9 %) |
| Stabilná | 107 (61,8 %) | 68 (78,2 %) |
| Zhoršená | 9 (5,2 %) | 6 (6,9 %) |
| Hodnota p | 0,0026 |

PVR= pľúcna vaskulárna rezistencia

Nežiaduce reakcie vedúce k predčasnému ukončeniu liečby sa vyskytovali s podobnou frekvenciou v oboch liečebných skupinách (individuálna titrácia dávky (ITD) riociguátu 1,0‑2,5 mg: 2,9 %, placebo: 2,3 %).

Dlhodobá liečba CTEPH

Otvorené pokračujúce skúšanie (CHEST-2) zahŕňalo 237 dospelých pacientov, ktorí ukončili skúšanie CHEST-1. Na konci štúdie bolo priemerné (SD) trvanie liečby v celej skupine 1 285 (709) dní a medián trvania bol 1 174 dní (v rozmedzí od 15 do 3 512 dní). Celkovo malo 221 pacientov (93,2 %) dĺžku liečby približne 1 rok (najmenej 48 týždňov), 205 pacientov (86,5 %) približne 2 roky (najmenej 96 týždňov) a 142 pacientov (59,9 %) približne 3 roky (najmenej 144 týždňov). Expozícia liečbe bola celkovo 834 osoborokov.

Bezpečnostný profil v CHEST-2 bol podobný profilu pozorovanému v pivotných štúdiách. Po liečbe riociguátom sa priemerná 6MWD v celkovej populácii zlepšila o 53 m po 12 mesiacoch (n=208), o 48 m po 24 mesiacoch (n=182) a 49 m po 36 mesiacoch (n=117) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zlepšenia v 6MWD pretrvávali až do konca štúdie.

Tabuľka 4 ukazuje podiel pacientov\* so zmenami vo funkčnej triede (podľa WHO) počas liečby riociguátom v porovnaní s východiskovou hodnotou.

**Tabuľka 4: CHEST-2: Zmeny vo funkčnej triede (podľa WHO)**

|  |
| --- |
|  | Zmeny vo funkčnej triede (podľa WHO)(n (%) pacientov) |
| Dĺžka liečby v CHEST-2 | zlepšené | stabilné | zhoršené |
| 1 rok (n=217) | 100 (46 %) | 109 (50 %) | 6 (3 %) |
| 2 roky (n=193) | 76 (39 %) | 111 (58 %) | 5 (3 %) |
| 3 roky (n=128) | 48 (38 %) | 65 (51 %) | 14 (11 %) |
| \* Pacienti sa zúčastnili štúdie, kým liek nebol schválený a komerčne dostupný v ich krajinách. |

Pravdepodobnosť prežitia bola 97 % po 1 roku, 93 % po 2 rokoch a 89 % po 3 rokoch liečby riociguátom.

*Účinnosť u dospelých pacientov s PAH*

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (PATENT-1) u 443 dospelých pacientov s PAH (individuálna titrácia dávky riociguátu do 2,5 mg 3‑krát denne: n=254, placebo: n=126, „obmedzená“ titrácia dávky riociguátu (CT) do 1,5 mg (skupina na zhodnotenie dávky, bez vykonania štatistického testovania, n=63)). Pacienti boli buď predtým neliečení (50 %) alebo predtým liečení ERA (43 %) alebo prostacyklínovým analógom inhalovaným (iloprost), perorálnym (beraprost) alebo subkutánnym (treprostinil); 7 %) a mali diagnostikovanú idiopatickú alebo hereditárnu PAH (63,4 %), PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (25,1 %) a kongenitálne ochorenie srdca (7,9 %).

Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg 3‑krát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 4 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena hodnoty 6MWD od vstupnej do poslednej návštevy (12. týždeň) porovnaná so zmenou u placeba.

Pri poslednej návšteve dosiahlo zvýšenie 6MWD s individuálnou titráciou dávky (ITD) riociguátu hodnotu 36 m (95 % CI: 20 m až 52 m; p <0,0001) v porovnaní s placebom. Predtým neliečení pacienti (n=189) sa zlepšili o 38 m a predtým liečení pacienti (n=191) o 36 m (analýza ITT, pozri tabuľku 5). Ďalšia exploratívna analýza podskupín odhalila liečebný účinok s hodnotou 26 m, (95 % CI: 5 m až 46 m) u pacientov predtým liečených pomocou ERA (n=167) a liečebný účinok s hodnotou 101 m (95 % CI: 27 m až 176 m) u pacientov predtým liečených prostacyklínovými analógmi (n=27).

**Tabuľka 5:** Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní PATENT-1 pri poslednej návšteve

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Celková populácia pacientov** | **Riociguát ITD****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguát CT****(n=63)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI, [hodnota p] | 3620 m až 52 m [< 0,0001] |  |
| **Pacienti s funkčnou triedou III** | **Riociguát ITD****(n=140)** | **Placebo****(n=58)** | **Riociguát CT****(n=39)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 5835 to 81 |  |
| **Pacienti s funkčnou triedou II** | **Riociguát ITD****(n=108)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguát CT****(n=19)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 10-11 to 31 |  |
| **Populácia predtým neliečených pacientov** | **Riociguát ITD****(n=123)** | **Placebo****(n=66)** | **Riociguát CT****(n=32)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Priemerná zmena z výcho-diskovej hodnoty (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Zmena v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 3814 m až 62 m |  |
| **Populácia predtým liečených pacientov** | **Riociguát ITD****(n=131)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguát CT****(n=31)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Zmena v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 3615 m až 56 m |  |

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané konzistentným zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6:** Účinky riociguátu v skúšaní PATENT-1 na PVR a NT-proBNP pri poslednej návšteve

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguát ITD****(n=232)** | **Placebo****(n=107)** | **Riociguát CT****(n=58)** |
| Východisková hodnota (dyn·s·cm–5)[SD] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty PVR (dyn·s·cm–5)[SD] | –223[260,1] | –8,9[316,6] | –167,8[320,2] |
| Zmena v porovnaní s placebom (dyn·s·cm–5)95 % CI, [hodnota p] | –225,7–281,4 až –170,1 [< 0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguát ITD****(n=228)** | **Placebo****(n=106)** | **Riociguát CT****(n=54)** |
| Východisková hodnota (ng/l)[SD] | 1 026,7[1 799,2] | 1 228,1[1 774,9] | 1 189,7[1 404,7] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD] | –197,9[1 721,3] | 232,4[1 011,1] | –471,5[913,0] |
| Zmena v porovnaní s placebom (ng/l)95 % CI, [hodnota p] | –431,8–781,5 až –82,1 [< 0,0001] |  |
| **Zmena funkčnej triedy podľa WHO** | **Riociguát ITD****(n=254)** | **Placebo****(n=125)** | **Riociguát CT****(n=63)** |
| Zlepšená | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Stabilná | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Zhoršená | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| Hodnota p | 0,0033 |  |

U pacientov liečených riociguátom dochádzalo k významnému oneskoreniu času do klinického zhoršenia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (p=0,0046; rozvrstvený log‑rank test) (pozri tabuľku 7).

**Tabuľka 7: Účinky riociguátu v skúšaní PATENT‑1 na udalosti klinického zhoršenia**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Udalosti klinického zhoršenia** | **Riociguát ITD****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguát CT****(n=63)** |
| Pacienti s akýmkoľvek klinickým zhoršením | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %)~~\*~~ | 2 (3,2 %) |
|  Úmrtie | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Hospitalizácia z dôvodu PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  Zníženie hodnoty 6MWD z dôvodu PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Pretrvávajúce zhoršenie funkčnej triedy z dôvodu PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Začiatok novej liečby PH | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Pacienti liečení riociguátom vykazovali významné zlepšenie skóre dyspnoe Borg CR 10 (priemerná zmena z východiskovej hodnoty (SD): riociguát ‑0,4 (2), placebo 0,1 (2), p=0,0022).

Nežiaduce reakcie vedúce k predčasnému ukončeniu liečby sa vyskytovali v oboch liečebných skupinách s riociguátom menej často než v skupine s placebom (riociguát ITD 1,0‑2,5 mg: 3,1 %, riociguát CT: 1,6 %, placebo: 7,1 %).

Dlhodobá liečba PAH

Otvorené pokračujúce skúšanie (PATENT-2) zahŕňalo 396 dospelých pacientov, ktorí ukončili skúšanie PATENT-1.

V skúšaní PATENT-2 priemerné (SD) trvanie liečby v celej skupine (bez expozície v PATENT-1) bolo 1 375 (772) dní a medián trvania bol 1 331 dní (v rozmedzí od 1 do 3 565 dní). Celkovo bola expozícia liečbe približne 1 rok (najmenej 48 týždňov) u 90 %, 2 roky (najmenej 96 týždňov) u 85 % a 3 roky (najmenej 144 týždňov) u 70 % pacientov. Expozícia liečbe bola celkovo 1 491 osoborokov.

Bezpečnostný profil v PATENT-2 bol podobný profilu pozorovanému v pivotných skúšaniach. Po liečbe riociguátom sa priemerná hodnota 6MWD v celkovej populácii zlepšila o 50 m po 12 mesiacoch (n=347), o 46 m po 24 mesiacoch (n=311) a o 46 m po 36 mesiacoch (n=238) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zlepšenia v 6MWD pretrvávali až do konca štúdie.

Tabuľka 8 ukazuje podiel pacientov\* so zmenami vo funkčnej triede (podľa WHO) počas liečby riociguátom v porovnaní s východiskovou hodnotou.

**Tabuľka 8: PATENT-2: Zmeny vo funkčnej triede (podľa WHO)**

|  |
| --- |
|  | Zmeny vo funkčnej triede (podľa WHO)(n (%) pacientov) |
| Dĺžka liečby v PATENT-2 | zlepšené | stabilné | zhoršené |
| 1 rok (n=358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 roky (n=321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 roky (n=257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \* Pacienti sa zúčastnili štúdie, kým liek nebol schválený a komerčne dostupný v ich krajinách. |

Pravdepodobnosť prežitia bola 97 % po 1 roku, 93 % po 2 rokoch a 88 % po 3 rokoch liečby riociguátom.

*Účinnosť u pediatrických pacientov s PAH*

PATENT-CHILD

Bezpečnosť a znášanlivosť riociguátu 3‑krát denne po dobu 24 týždňov sa hodnotili v otvorenej, nekontrolovanej štúdii u 24 pediatrických pacientov s PAH vo veku od 6 do menej ako 18 rokov (medián 9,5 rokov). Zaradení boli len pacienti, ktorí dostávali stabilné dávky ERA (n=15, 62,5 %) alebo ERA + prostacyklínový analóg (PCA) (n=9, 37,5 %) a počas štúdie pokračovali v liečbe PAH. Hlavným skúmaným koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie bolo zlepšenie tolerancie záťaže (6MWD).

Etiológie PAH boli idiopatické (n=18, 75,0 %), perzistentná kongenitálna PAH napriek uzavretiu shuntom (n=4, 16,7 %), dedičné (n=1, 4,2 %) a pľúcna hypertenzia spojená s vývojovými abnormalitami (n=1, 4,2 %). Zahrnuté boli dve rozdielne vekové skupiny (≥6 až < 12 rokov [n=6] a ≥ 12 až < 18 rokov [n=18]).

Na začiatku štúdie mala väčšina pacientov funkčnú triedu WHO II (n=18, 75 %), jeden pacient (4,2 %) mal funkčnú triedu WHO I a päť pacientov (20,8 %) malo funkčnú triedu WHO III. Priemerná 6MWD na začiatku štúdie bola 442,12 m.

24‑týždňové liečebné obdobie ukončilo 21 pacientov, zatiaľ čo 3 pacienti opustili štúdiu z dôvodu nežiaducich reakcií.

Pre pacientov s hodnoteniami na začiatku štúdie a v 24. týždni:

* Priemerná zmena 6MWD od začiatku štúdie +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
* Funkčná trieda WHO zostala stabilná v porovnaní so začiatkom štúdie (n=21).
* Medián zmeny NT-proBNP bol ‑12,05 pg/ml (n=14)

Dvaja pacienti boli hospitalizovaní z dôvodu pravostranného zlyhania srdca.

Dlhodobé údaje sa získali od 21 pacientov, ktorí ukončili prvých 24 týždňov liečby v štúdii PATENT-CHILD. Všetci pacienti naďalej dostávali riociguát v kombinácii buď s ERA alebo ERA + PCA. Priemerný celkový čas expozície liečbe riociguátom bol 109,79±80,38 týždňov (maximálne 311,9 týždňov) s 37,5 % (n=9) pacientov liečených aspoň 104 týždňov a 8,3 % (n=2) aspoň 208 týždňov.

Počas dlhodobej fázy pokračovania sa u liečených pacientov udržali zlepšenia alebo stabilizácia 6MWD s pozorovanými priemernými zmenami od začiatku štúdie (pred začatím liečby [PATENT-CHILD]) +5,86 m v 6. mesiaci, ‑3,43 m v 12. mesiaci, +28,98 m v 18. mesiaci a ‑11,80 m v 24. mesiaci.

Väčšina pacientov zostala medzi začiatkom štúdie a 24. mesiacom stabilných, čo sa týka funkčnej triedy WHO II. Klinické zhoršenie sa pozorovalo celkom u 8 (33,3 %) pacientov vrátane hlavnej fázy. Hospitalizácia z dôvodu pravostranného zlyhania srdca sa hlásila u 5 (20,8 %) pacientov. Počas obdobia pozorovania sa nevyskytlo žiadne úmrtie.

*Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP)*

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy II, kontrolovaná placebom (RISE-IIP), ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť riociguátu u dospelých pacientov so symptomatickou pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP), bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika úmrtia a závažných nežiaducich reakcií u pacientov liečených riociguátom a nedostatočnej účinnosti. Viac pacientov užívajúcich riociguát zomrelo (11 % oproti 4 %) a malo závažné nežiaduce reakcie (37 % oproti 23 %) počas hlavnej fázy skúšania. V dlhodobom pokračovaní zomrelo viac pacientov v skupine, kde bolo placebo zmenené na riociguát (21 %), ako v tej, kde pokračovali v liečbe riociguátom (3 %).

Riociguát je preto kontraindikovaný u pacientov s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (pozri časť 4.3).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

*Dospelí*

Absolútna biologická dostupnosť riociguátu je vysoká (94 %). Riociguát sa rýchlo absorbuje s maximálnymi koncentráciami (Cmax) dosahovanými 1‑1,5 hodiny po užití tablety. Užívanie s jedlom mierne znižovalo hodnotu AUC riociguátu, hodnota Cmax bola znížená o 35 %.

Biologická dostupnosť (AUC a Cmax) riociguátu podávaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej vo vode alebo v mäkkom jedle je porovnateľná s celou tabletou (pozri časť 4.2).

*Pediatrická populácia*

Deti dostávali tabletu riociguátu alebo perorálnu suspenziu s jedlom alebo bez jedla. Populačné farmakokinetické modelovanie ukázalo, že riociguát sa po perorálnom podaní ako tableta alebo perorálna suspenzia rýchlo absorboval u detí aj dospelých. Medzi liekovou formou tabliet a perorálnej suspenzie nebol pozorovaný žiadny rozdiel v rýchlosti absorpcie ani v rozsahu absorpcie.

Distribúcia

*Dospelí*

U dospelých je väzba na plazmatické bielkoviny vysoká a dosahuje úroveň približne 95 %, pričom hlavnými väzbovými zložkami sú sérový albumín a alfa 1‑kyslý glykoproteín. Distribučný objem je stredne veľký, pričom v ustálenom stave dosahuje približne 30 l.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa väzby riociguátu na plazmatické bielkoviny špecifické pre deti. Hodnota objemu v rovnovážnom stave (*Volume at steady state,* Vss) odhadovaná prostredníctvom populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 6 až < 18 rokov) po perorálnom podaní riociguátu je v priemere 26 l.

Biotransformácia

*Dospelí*

N‑demetylácia, katalyzovaná enzýmami CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavnou dráhou biotransformácie riociguátu majúcou za následok to, že jeho hlavným aktívnym metabolitom v obehu je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu), ktorý sa ďalej metabolizuje na farmakologicky neaktívny N-glukuronid.

CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavného metabolitu riociguátu v pečeni a pľúcach a je o ňom známe, že je indukovateľný prostredníctvom polycyklických aromatických uhľovodíkov, ktoré sú prítomné napríklad v cigaretovom dyme.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa metabolizmu špecifické pre deti a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Eliminácia

*Dospelí*

Celkový riociguát (východisková zlúčenina a metabolity) sa vylučuje prostredníctvom renálnych (33‑45 %) aj biliárno/fekálnych ciest (48‑59 %). Približne 4‑19 % z podanej dávky sa vylúčilo ako nezmenený riociguát prostredníctvom obličiek. Približne 9‑44 % z podanej dávky sa zistilo ako nezmenený riociguát v stolici.

Na základe údajov *in vitro* sa zistilo, že riociguát a jeho hlavný metabolit sú substrátmi transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, proteín rezistencie voči rakovine prsníka). Riociguát so systémovým klírensom približne 3‑6 l/h možno klasifikovať ako liek s nízkym klírensom. Polčas eliminácie je približne 7 hodín u zdravých dobrovoľníkov a približne 12 hodín u pacientov.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie je žiadna štúdia hmotnostnej rovnováhy ani údaje týkajúce sa metabolizmu špecifické pre deti a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov. Hodnota klírensu (CL) odhadovaná prostredníctvom populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 6 až < 18 rokov) po perorálnom podaní riociguátu je v priemere 2,48 l/h. Geometrická priemerná hodnota polčasov (t1/2) odhadovaná prostredníctvom populačného farmakokinetického modelovania bola 8,24 h.

Linearita

Farmakokinetické vlastnosti riociguátu sú lineárne od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuálna variabilita (CV) expozície riociguátu (AUC) naprieč všetkými dávkami je približne 60 %.

Farmakokinetický profil je u detí podobný ako u dospelých.

Osobitné skupiny pacientov

*Pohlavie*

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu ovplyvnené pohlavím.

*Starší pacienti*

Starší pacienti (65 rokov alebo starší) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladší pacienti, s priemernými hodnotami AUC približne o 40 % vyššími, predovšetkým z dôvodu zníženého (zdanlivého) celkového a renálneho klírensu.

*Rozdiely medzi etnikami*

U dospelých neodhalili farmakokinetické údaje žiadne významné rozdiely medzi etnikami.

*Rôzne hmotnostné kategórie*

U dospelých neodhalili farmakokinetické údaje žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu z dôvodu hmotnosti.

*Porucha funkcie pečene*

U dospelých pacientov s cirhózou (nefajčiarov) s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Child‑Pugh A) bola priemerná hodnota parametra AUC riociguátu zvýšená o 35 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi, čo je v rámci bežnej intraindividuálnej variability. U pacientov s cirhózou (nefajčiarov) so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Child‑Pugh B) bola priemerná hodnota parametra AUC riociguátu zvýšená o 51 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Child‑Pugh C).

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene.

Pacienti s ALT >3 x ULN a bilirubínom >2 x ULN sa neskúmali (pozri časť 4.4).

*Porucha funkcie obličiek*

Celkovo boli priemerné dávkovo a hmotnostne normalizované hodnoty expozície riociguátu vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Zodpovedajúce hodnoty pre hlavný metabolit boli vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U nefajčiarov s miernou (klírens kreatinínu 80‑50 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu < 50‑30 ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie riociguátu (AUC) zvýšené o 53 %, 139 % alebo 54 %, v uvedenom poradí.

Údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Z dôvodu vysokej väzbovosti riociguátu na plazmatické proteíny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických skúšaní bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, fototoxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne špecifické riziko pre ľudí.

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní, boli väčšinou spôsobené zvýšenou farmakodynamickou aktivitou riociguátu (hemodynamické účinky a relaxačné účinky na hladké svaly).

U rastúcich, mladých a dospievajúcich potkanov sa pozorovali účinky na tvorbu kostí. U mladých potkanov tieto zmeny pozostávali zo zhrubnutia hubovitej kosti a z hyperostózy a premodelovania metafýzovej a diafýzovej kosti, zatiaľ čo u dospievajúcich potkanov sa pozorovalo celkové zvýšenie kostnej hmoty pri 10‑násobnej neviazanej hodnote AUC u pediatrickej populácie. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. U mladých potkanov sa pri ≤ 2‑násobných neviazaných hodnotách AUC u pediatrickej populácie ani u dospelých potkanov nepozorovali žiadne takéto účinky. Neboli identifikované žiadne nové cieľové orgány.

V skúšaní fertility u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov pri systémovej expozícii na úrovni približne 7-násobku ľudskej expozície, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu samcov ani samíc. Pozoroval sa stredný prechod cez placentárnu bariéru. Skúšania vývojovej toxicity u potkanov a králikov preukázali reprodukčnú toxicitu riociguátu. U potkanov sa pozorovala zvýšená miera výskytu srdcových porúch, ako aj znížená miera brezivosti z dôvodu predčasnej resorpcie pri systémovej expozícii matky na úrovni približne 8‑násobku ľudskej expozície (2,5 mg 3‑krát denne). U králikov sa pozorovali počínajúc od systémovej expozície na úrovni približne 4‑násobku ľudskej expozície (2,5 mg 3‑krát denne) výskyty potratu a fetálnej toxicity.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

krospovidón (typ B)

hypromelóza 5 cP

monohydrát laktózy

stearát horečnatý

laurylsulfát sodný

Obal tablety:

hydroxypropylcelulóza

hypromelóza 3 cP

propylénglykol (E 1520)

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172) (len v 1 mg, 1,5 mg, 2 mg a 2,5 mg tabletách)

červený oxid železitý (E 172) (len v 2 mg a 2,5 mg tabletách)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre z PP/hliníkovej fólie.

Veľkosť balenia: 42, 84, 90 alebo 294 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. marca 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. januára 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**1. NÁZOV LIEKU**

Adempas 0,15 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Po rekonštitúcii s vodou obsahuje perorálna suspenzia 0,15 mg riociguátu na ml.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 1,8 mg benzoátu sodného (E211) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Granulát na perorálnu suspenziu

Biely až takmer biely granulát.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Adempas je v kombinácii s antagonistami endotelínových receptorov indikovaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) u pediatrických pacientov vo veku 6 až menej ako 18 rokov s funkčnou triedou WHO II až III (pozri časť 5.1).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH. Je potrebné sledovať telesnú hmotnosť a systolický krvný tlak dieťaťa pravidelne kontrolovať dávku.

Dávkovanie

Pediatrickí pacienti s PAH (vo veku 6 až menej ako 18 rokov, s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg.)

*Začiatočná dávka*

Pacienti začnú s dávkou riociguátu upravenou podľa telesnej hmotnosti podávanou vo forme perorálnej suspenzie (pozri tabuľku 1), aby sa dosiahla systémová expozícia zodpovedajúca začiatočnej dávke u dospelých (1,0 mg 3‑krát denne). Perorálna suspenzia sa má užívať 3‑krát denne s odstupom približne 6 až 8 hodín.

*Titrácia*

Titračná schéma

Dávka riociguátu sa má titrovať na základe systolického krvného tlaku pacienta podľa rozhodnutia ošetrujúceho lekára.

Dávka sa má u perorálnej suspenzie zvyšovať o ekvivalent 0,5 mg , upravený podľa telesnej hmotnosti, 3‑krát denne v 2‑týždňových intervaloch až na maximálnu dávku, ktorá predstavuje ekvivalent 2,5 mg, upravený podľa telesnej hmotnosti, 3‑krát denne, ak pacient nemá žiadne prejavy alebo príznaky hypotenzie a ak je systolický krvný tlak

* ≥ 90 mmHg pre vekovú skupinu 6 až < 12 rokov,
* ≥ 95 mmHg pre vekovú skupinu 12 až < 18 rokov.

Ak systolický krvný tlak klesne pod tieto stanovené hladiny, dávka sa má udržiavať, pokiaľ pacient nevykazuje žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie. Ak kedykoľvek počas fázy titrácie smerom nahor klesne systolický krvný tlak pod stanovené hladiny a pacient vykazuje prejavy alebo príznaky hypotenzie, aktuálna dávka sa má znížiť postupne o ekvivalent 0,5 mg upravený podľa telesnej hmotnosti, 3‑krát denne.

*Udržiavacia dávka*

Stanovená individuálna dávka sa má udržiavať, pokiaľ sa nevyskytnú prejavy a príznaky hypotenzie.

Maximálna dávka závisí od telesnej hmotnosti a je zobrazená v tabuľke 1.

Ak pacient dávku netoleruje, má sa kedykoľvek zvážiť zníženie dávky.

**Tabuľka 1: Dávka Adempasu upravená podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg na dosiahnutie expozície ekvivalentnej dospelým**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Telesná hmotnosť (kg)** | **Ekvivalent 1,0** **mg\* (ml)** | **Ekvivalent 1,5** **mg\* (ml)** | **Ekvivalent 2,0** **mg\* (ml)** | **Ekvivalent 2,5** **mg\* (ml)** |
| 12 kg až < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| 14 kg až < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| 16 kg až < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| 18 kg až < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| 20 kg až < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| 25 kg až < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| 30 kg až < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| 35 kg až < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| 40 kg až < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

\* jednorazová dávka (ml), ktorá sa má podávať 3-krát denne

*Vynechaná dávka*

Ak sa vynechá dávka, liečba má pokračovať nasledujúcou dávkou podľa plánu.

*Prerušenie liečby*

Ak sa musí liečba prerušiť na 3 dni a viac, liečba sa má znovu začať dávkou ekvivalentnou 1 mg, upravenou podľa telesnej hmotnosti, 3‑krát denne po dobu 2 týždňov a má pokračovať v režime titrácie dávky podľa popisu vyššie.

*Prechod medzi inhibítormi fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riociguátom*

Užívanie sildenafilu sa musí prerušiť najmenej 24 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie tadalafilu sa musí prerušiť najmenej 72 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie riociguátu sa musí prerušiť najmenej 24 hodín pred podaním inhibítora PDE5.

Po akejkoľvek zmene sa odporúča sledovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.3, 4.5 a 5.1).

*Pacienti s PAH s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac*

Adempas je dostupný aj vo forme tablety na liečbu pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 50 kg a viac – ďalšie pokyny nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku Adempas tablety. Pacienti môžu počas liečby prechádzať medzi tabletami a perorálnou suspenziou v dôsledku zmien telesnej hmotnosti.

Osobitné skupiny pacientov

Individuálna titrácia dávky pri začatí liečby umožňuje úpravu dávky podľa potrieb pacienta.

*Porucha funkcie pečene*

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh C) sa neskúmali, a preto je použitie riociguátu u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3). Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh B) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene.

*Porucha funkcie obličiek*

Údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie riociguátu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 80‑30 ml/min) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek je vyššie riziko hypotenzie, preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek.

*Pacienti užívajúci stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh cytochrómu P450 (CYP)/P‑glykoproteínu (P‑gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP)*

Súbežné podávanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P‑gp/BCRP, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) zvyšuje expozíciu riociguátu (pozri časť 4.5). Na zmiernenie rizika hypotenzie u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP treba na začiatku liečby riociguátom zvážiť úvodnú dávku perorálnej suspenzie ekvivalentnú 0,5 mg, upravenú podľa telesnej hmotnosti, 3‑krát denne (pozri tabuľku 2). Na začiatku a počas liečby je potrebné monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie. Zníženie dávky treba zvážiť u pacientov užívajúcich riociguát v dávkach vyšších alebo rovných ekvivalentu 1,0 mg perorálnej suspenzie, upravených podľa telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1 a tabuľku 2), ak sa u pacienta rozvinú prejavy alebo príznaky hypotenzie (pozri časť 4.5).

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov súbežne dostávajúcich systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP/P‑gp a BCRP.

**Tabuľka 2: Dávka Adempasu upravená podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg na dosiahnutie expozície ekvivalentnej 0,5 mg u dospelých**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Telesná hmotnosť** | 12kg až<20kg | 20kg až <25kg | 25kg až<30kg | 30kg až <40kg | 40kg až <50kg |
| **Ekvivalent 0,5 mg (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** jednorazová dávka (ml), ktorá sa má podávať 3-krát denne

*Fajčiari*

Aktívnym fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť z dôvodu rizika nižšej odpovede. Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí fajčia alebo začnú fajčiť počas liečby, môže byť potrebné zvýšenie dávky na maximálnu dennú dávku ekvivalentnú 2,5 mg, upravenú podľa telesnej hmotnosti, 3‑krát denne (pozri časti 4.5 a 5.2).

U pacientov, ktorí prestanú fajčiť, môže byť potrebné zníženie dávky.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť riociguátu neboli stanovené v nasledovných pediatrických populáciách:

* deti vo veku < 6 rokov (pozri časť 4.1), kvôli obavám o bezpečnosť. Predklinické údaje ukazujú nežiaduce účinky na rast kostí (pozri časť 5.3).
* deti s PAH vo veku 6 až < 12 rokov so systolickým krvným tlakom < 90 mmHg pri začatí liečby (pozri časť 4.3),
* deti a dospievajúci s PAH vo veku 12 až < 18 rokov so systolickým krvným tlakom < 95 mmHg pri začatí liečby (pozri časť 4.3),
* deti a dospievajúci s chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) vo veku < 18 rokov (pozri časť 4.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Zdravotnícky pracovník má zaznamenať individuálnu dávku v „ml“ na vonkajšom obale po „Dávka:“.

Aby sa zabezpečilo presné dávkovanie, zdravotnícky pracovník má pacienta alebo opatrovateľa poučiť o tom, ktorú modrú striekačku (dávkovacia pomôcka na tekutinu bez Luer konektora) má použiť:

* Dávky až do 5 ml sa majú podávať pomocou 5 ml striekačky.
* Dávky viac ako 5 ml sa majú podávať pomocou 10 ml striekačky.
* Dávky 11ml sa majú podávať pomocou 10 ml striekačky (2x 5,5 ml).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Pacienti, rodičia a/alebo opatrovatelia majú byť poučení, aby si pred prvým použitím Adempasu apred podaním každej dávky dôkladne prečítali návod na použitie. Pacient musí prehltnúť celú dávku lieku.

Podrobný návod na použitie sa nachádza na konci písomnej informácie.

*Jedlo*

Riociguát sa vo všeobecnosti môže užívať s jedlom alebo bez jedla. U pacientov so sklonom k hypotenzii sa z preventívnych dôvodov neodporúča striedanie užívania riociguátu v režime nalačno a v režime po jedle, pretože maximálne plazmatické hladiny riociguátu sú po užití nalačno vyššie v porovnaní s užívaním po jedle (pozri časť 5.2).

**4.3 Kontraindikácie**

* Súbežné podávanie s inhibítormi PDE5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) (pozri časti 4.2 a 4.5).
* Závažná porucha funkcie pečene (Child‑Pugh C).
* Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
* Gravidita (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).
* Súbežné podávanie s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ (pozri časť 4.5).
* Súbežné používanie s inými stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy.
* Začatie liečby u
* detí vo veku 6 až < 12 rokov so systolickým krvným tlakom < 90 mmHg,
* pacientov vo veku ≥ 12 až < 18 rokov so systolickým krvným tlakom < 95 mmHg.
* Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP) (pozri časť 5.1).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii boli skúšania s riociguátom vykonané hlavne u foriem pľúcnej arteriálnej hypertenzie súvisiacich s idiopatickou alebo dedičnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Použitie riociguátu pri iných neskúmaných formách PAH sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Pľúcne venookluzívne ochorenie

Pľúcne vazodilatátory môžu výrazne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcnym venookluzívnym ochorením (PVOO). Preto sa neodporúča podávanie riociguátu takýmto pacientom. Ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému, má sa zvážiť možnosť súvisiaceho PVOO a liečba riociguátom sa má ukončiť.

Krvácanie z dýchacích ciest

U pacientov s pľúcnou hypertenziou existuje zvýšená pravdepodobnosť krvácania z dýchacích ciest, najmä u pacientov dostávajúcich antikoagulačnú liečbu. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov užívajúcich antikoagulanciá v súlade s bežnou lekárskou praxou.

Pri liečbe riociguátom sa môže ešte zvýšiť riziko závažného a fatálneho krvácania z dýchacích ciest, najmä v prítomnosti rizikových faktorov, ako sú napríklad nedávne epizódy závažnej hemoptýzy vrátane tých, ktoré sa liečili pomocou bronchiálnej arteriálnej embolizácie. Riociguát sa nemá používať u pacientov so závažnou hemoptýzou v anamnéze, ani u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili bronchiálnu arteriálnu embolizáciu. V prípade krvácania z dýchacích ciest má lekár predpisujúci tento liek pravidelne vyhodnocovať pomer prínosu a rizika pokračovania v liečbe.

Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo. Závažná hemoptýza sa vyskytla u 1 % (5/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo, vrátane jednej udalosti končiacej úmrtím. Závažné hemoragické udalosti zahŕňali aj 2 pacientky s vaginálnym krvácaním, 2 pacientov s krvácaním v mieste zavedenia katétra a jedného pacienta so subdurálnym hematómom, hematemézou a intraabdominálnym krvácaním.

Hypotenzia

Riociguát má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Pred predpísaním riociguátu majú lekári dôkladne zhodnotiť, či by pacienti s niektorými sprievodnými ochoreniami nemohli byť nežiaduco ovplyvnení vazodilatačnými účinkami (napríklad pacienti podstupujúci liečbu hypertenzie alebo s kľudovou hypotenziou, hypovolémiou, závažným obmedzením výtoku z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou).

Riociguát sa nesmie používať u pacientov so systolickým krvným tlakom nižším ako 95 mmHg (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Údaje o dospelých pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie riociguátu u týchto pacientov neodporúča. V pivotných skúšaniach boli zahrnutí pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov je zvýšená expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). U týchto pacientov existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Porucha funkcie pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh C); riociguát je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Farmakokinetické údaje ukazujú, že u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child‑Pugh B) sa pozorovala vyššia expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím riociguátu u pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz (>3 x hornej hranice normálu (*Upper Limit of Normal,* ULN)) alebo so zvýšenou hladinou priameho bilirubínu (>2 x ULN) pred začatím liečby; riociguát sa neodporúča používať u týchto pacientov.

Gravidita/antikoncepcia

Adempas je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Preto musia pacientky, u ktorých je možné riziko gravidity, používať účinný spôsob antikoncepcie. Každý mesiac sa odporúča urobiť tehotenský test.

Fajčiari

Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí prestanú alebo začnú fajčiť počas liečby riociguátom, môže byť potrebná úprava dávky (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pomocné látky so známym účinkom

*Adempas obsahuje benzoát sodný*

Granulát na perorálnu suspenziu obsahuje 1,8 mg benzoátu sodného (E 211) v každom ml perorálnej suspenzie.

*Adempas obsahuje sodík*

Granulát na perorálnu suspenziu obsahuje 0,5 mg sodíka v každom ml perorálnej suspenzie. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml perorálnej suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. Preto absolútny rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy. Pre pediatrickú populáciu sa majú vziať do úvahy údaje týkajúce sa interakcií získané u dospelých a upozornenia v časti 4.4.

Farmakodynamické interakcie

*Nitráty*

V klinickom skúšaní sa zistilo, že najvyššia dávka riociguátu (2,5 mg tablety 3‑krát denne) zosilňovala hypotenzný účinok nitroglycerínu podávaného sublinguálne (0,4 mg) podaného 4 a 8 hodín po užití. Preto je súbežné podávanie riociguátu s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Inhibítory PDE5*

Predklinické skúšania na zvieracích modeloch preukázali aditívny účinok znižujúci systémový krvný tlak pri kombinácii riociguátu so sildenafilom alebo vardenafilom. Pri zvýšených dávkach sa v niektorých prípadoch pozorovali zvýšené aditívne účinky na systémový krvný tlak.

V prieskumnom skúšaní zameranom na interakcie u 7 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg 3‑krát denne) vykazovali jednorazové dávky riociguátu (0,5 mg a 1 mg podávané sekvenčne) aditívne hemodynamické účinky. Dávky nad 1 mg riociguátu sa v tomto skúšaní neskúmali.

Bolo vykonané 12-týždenné skúšanie kombinovanej liečby u 18 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg 3‑krát denne) a užívajúcich riociguát (1,0 mg až 2,5 mg 3‑krát denne) v porovnaní so samostatne podávaným sildenafilom. V dlhodobej pokračujúcej časti tohto skúšania (nekontrolovanom) malo súbežné používanie sildenafilu a riociguátu za následok vysokú mieru ukončení liečby, prevažne z dôvodu hypotenzie. Nezistil sa žiadny dôkaz priaznivého klinického účinku tejto kombinácie v skúmanej populácii.

Súbežné používanie riociguátu s inhibítormi PDE5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

RESPITE bolo 24 týždňové nekontrolované skúšanie sledujúce prechod z inhibítorov PDE5 na riociguát u 61 dospelých pacientov s PAH na stabilnej dávke inhibítorov PDE5. Všetci pacienti v skúšaní boli s funkčnou triedou III podľa WHO a 82 % dostalo základnú liečbu antagonistom endotelínového receptoru (ERA). Pri prechode z inhibítorov PDE5 na riociguát bola stredná doba bez liečby 1 deň pre sildenafil a 3 dni pre tadalafil. Celkovo bol bezpečnostný profil pozorovaný v skúšaní porovnateľný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných skúšaniach, pričom počas prechodného obdobia neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie. Šesť pacientov (10 %) malo aspoň jednu udalosť klinického zhoršenia, vrátane 2 úmrtí nesúvisiacich so skúšaným liekom. Zmeny oproti východiskovým hodnotám preukázali priaznivé účinky u vybraných pacientov, napr. zlepšenie v 6MWD (+31 m), hladiny N-terminálneho natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (‑347 pg/ml), percentuálne rozdelenie funkčných tried podľa WHO I/II/III/IV, (2 %/52 %/46 %/0 %) a srdcový index (+0,3 l/min/m2).

*Stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy*

Súbežné používanie riociguátu s inými stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy je kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Warfarín/fenprokumón*

Súbežná liečba riociguátu a warfarínu nezmenila protrombínový čas ovplyvnený antikoagulanciom. Taktiež sa neočakáva, že súbežné užívanie riociguátu s inými kumarínovými derivátmi (napríklad fenprokumón) ovplyvní protrombínový čas.

*In vivo* sa preukázala neprítomnosť farmakokinetických interakcií medzi riociguátom a substrátom enzýmu CYP2C9 warfarínom.

*Kyselina acetylsalicylová*

Riociguát neposilňoval vplyv kyseliny acetylsalicylovej na čas krvácania ani neovplyvňoval agregáciu trombocytov u ľudí.

Účinky iných látok na riociguát

Riociguát sa vylučuje hlavne prostredníctvom oxidačného metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), priamym biliárnym/fekálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu a renálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie.

*Súbežné užívanie so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P‑gp/BCRP*

Súbežné užívanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P‑gp/BCRP, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir) vedie k výraznému zvýšeniu expozície riociguátu. Súbežné podávanie kombinácií HAART viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC až o približne 160 % a k zvýšeniu priemernej hodnoty Cmax približne o 30 %. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s HIV užívajúcich jednotlivú dávku 0,5 mg riociguátu spolu s rôznymi kombináciami liekov proti HIV užívaných v HAART, bol vo všeobecnosti porovnateľný s ostatnými populáciami pacientov. Súbežné podávanie 400 mg ketokonazolu jedenkrát denne viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC o 150 % (rozsah do 370 %) a k zvýšeniu priemernej hodnoty Cmax o 46 %. Terminálny polčas sa zvýšil zo 7,3 na 9,2 hodiny a celkový telesný klírens sa znížil zo 6,1 na 2,4 l/h.

Pred predpísaním riociguátu pacientom užívajúcim stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCR je potrebné vyhodnotiť pomer prínosu a rizika liečby u každého pacienta individuálne.

Na zmiernenie rizika hypotenzie pri začatí liečby riociguátom u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP (najmä CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP, treba zvážiť podanie redukovanej úvodnej dávky. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časť 4.2).

U pacientov užívajúcich stabilné dávky riociguátu sa neodporúča začínať liečbu silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP, pretože vzhľadom na obmedzené údaje nie je možné odporučiť dávku. Treba zvážiť alternatívne liečby.

*Súbežné užívanie s inhibítormi CYP1A1, UGT1A1 a UGT1A9*

Spomedzi rekombinantných izoforiem CYP skúmaných *in vitro* enzým CYP1A1 najúčinnejšie katalyzoval tvorbu hlavného metabolitu riociguátu. Trieda inhibítorov tyrozínkinázy bola identifikovaná ako silné inhibítory enzýmu CYP1A1, pričom najvyšší inhibičný potenciál *in vitro* vykazujú erlotinib a gefitinib. Liekové interakcie spôsobené inhibíciou enzýmu CYP1A1 môžu mať preto za následok zvýšenú expozíciu riociguátu, najmä u fajčiarov (pozri časť 5.2). Silné inhibítory enzýmu CYP1A1 sa majú používať s opatrnosťou.

Inhibítory UDP glykozyltransferáz (UGT) 1A1 a 1A9 môžu potenciálne zvýšiť expozíciu metabolitu riociguátu M-1, ktorý je farmakologicky aktívny (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu). Pri súčasnom používaní týchto liečiv sa riaďte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

*Súbežné užívanie s ostatnými inhibítormi CYP a P-pg/BCRP*

Lieky silno inhibujúce P-gp/BCRP, ako napríklad imunosupresívny cyklosporín A, sa majú používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

*Súbežné užívanie s liekmi zvyšujúcimi žalúdočné pH*

Riociguát vykazuje zníženú rozpustnosť pri neutrálnom pH v porovnaní s kyslým prostredím. Súbežná liečba liekmi zvyšujúcimi pH v hornom gastrointestinálnom trakte môže viesť k nižšej perorálnej biologickej dostupnosti.

Súbežné podávanie antacida hydroxidu hlinitého/hydroxidu horečnatého znižovalo u riociguátu priemernú hodnotu AUC o 34 % a priemernú hodnotu Cmax o 56 % (pozri časť 4.2). Antacidá sa majú podávať aspoň 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po riociguáte.

*Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4*

Bosentan, známy ako stredne silný induktor enzýmu CYP3A4, viedol u pacientov s PAH k poklesu ustálených plazmatických koncentrácií riociguátu o 27 % (pozri časti 4.1 a 5.1). Pri súčasnom používaní bosentanu sa riaďte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie riociguátu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napríklad fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť ku zníženej plazmatickej koncentrácii riociguátu. Pri súčasnom používaní silných induktorov enzýmu CYP3A4 sa riaďte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

*Fajčenie*

U fajčiarov cigariet je expozícia riociguátu znížená o 50‑60 % (pozri časť 5.2). Preto sa pacientom odporúča prestať fajčiť (pozri časť 4.2).

Účinky riociguátu na iné látky

Riociguát a jeho hlavný metabolit sú *in vitro* silnými inhibítormi enzýmu CYP1A1. Preto nemožno vylúčiť klinicky významné liekové interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sa výrazne eliminujú prostredníctvom biotransformácie sprostredkovanej enzýmom CYP1A1, ako sú napríklad erlotinib alebo granisetrón.

Riociguát a jeho hlavný metabolit nie sú pri terapeutických plazmatických koncentráciách *in vitro* inhibítormi ani induktormi hlavných izoforiem CYP (vrátane CYP 3A4) ani transportérov (napríklad P-gp/BCRP).

Pacientky nesmú počas liečby riociguátom otehotnieť (pozri časť 4.3). Riociguát (2,5 mg 3‑krát denne) nemal klinicky významný účinok na plazmatické hladiny kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich levonorgestrel a etinylestradiol, keď bol súčasne podávaný zdravým dobrovoľníčkam. Na základe tohto skúšania a toho, že riociguát neindukuje žiadny významný metabolický enzým, sa taktiež neočakávajú žiadne farmakokinetické interakcie s inými hormonálnymi kontraceptívami.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia

Ženy a dospievajúce dievčatá vo fertilnom veku musia počas liečby riociguátom používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití riociguátu u gravidných žien. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a prechod cez placentu (pozri časť 5.3). Preto je riociguát počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Odporúčajú sa testy gravidity na mesačnej báze.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití riociguátu u žien počas dojčenia. Údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že riociguát sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu potenciálu závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí sa riociguát nemá používať počas dojčenia. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby týmto liekom sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Nevykonali sa žiadne špecifické skúšania riociguátu u ľudí na vyhodnotenie vplyvov na fertilitu. V skúšaní reprodukčnej toxicity u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre ľudí je neznámy.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Riociguát má mierny vplyv na schopnosť bicyklovať, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bol hlásený závrat, ktorý môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti by si mali byť pred bicyklovaním, vedením vozidiel a obsluhovaním strojov vedomí toho, ako reagujú na tento liek.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť riociguátu u dospelých sa vyhodnocovala v skúšaniach fázy III u 650 pacientov s CTEPH a PAH, ktorí užili aspoň jednu dávku riociguátu (pozri časť 5.1). Pri dlhšom sledovaní v nekontrolovaných dlhodobých predĺženiach skúšaní bol bezpečnostný profil podobný tomu, ktorý sa pozoroval v placebom kontrolovaných skúšaniach fázy III.

Väčšinu z nežiaducich reakcií spôsobuje relaxácia buniek hladkých svalov v cievnom systéme alebo gastrointestinálnom trakte.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vyskytujúcimi sa u ≥10 % pacientov počas liečby riociguátom (až do 2,5 mg 3‑krát denne) boli bolesť hlavy, závrat, dyspepsia, periférny edém, nevoľnosť, hnačka a vracanie.

U pacientov s CTEPH alebo PAH liečených riociguátom sa pozorovali prípady závažnej hemoptýzy a krvácania z pľúc, vrátane prípadov končiacich úmrtím (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil riociguátu u pacientov s CTEPH a PAH sa zdal byť podobný, a preto sú nežiaduce reakcie identifikované z placebom kontrolovaných 12- a 16-týždňových klinických skúšaní uvedené v tabuľke nižšie ako združené frekvencie (pozri tabuľku 3).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené s riociguátom sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 3:** Nežiaduce reakcie hlásené s riociguátom u dospelých pacientov v skúšaniach fázy III (združené údaje CHEST 1 a PATENT 1)

| Trieda orgánových systémov MedDRA | Veľmi časté | Časté | Menej časté |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy |  | gastroenteritída |  |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  | anémia (vrát. príslušných lab. parametrov) |  |
| Poruchy nervového systému | závrat,bolesť hlavy |  |  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti |  | palpitácie |  |
| Poruchy ciev |  | hypotenzia |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |  | hemoptýza,epistaxa,upchatý nos | krvácanie z pľúc\* |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | dyspepsia,hnačka,nevoľnosť,vracanie | gastritída,gastroezofageálne refluxné ochorenie,dysfágia,bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha,zápcha,abdominálna distenzia |  |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | periférny edém |  |  |

\* v nekontrolovaných dlhodobých rozširujúcich skúšaniach bolo hlásené fatálne krvácanie z pľúc

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť riociguátu sa skúmala u 24 pediatrických pacientov vo veku od 6 do menej ako 18 rokov po dobu 24 týždňov v otvorenom, nekontrolovanom skúšaní (PATENT-CHILD) pozostávajúcom z individuálnej fázy titrácie dávky začínajúc 1 mg (upravenej podľa telesnej hmotnosti) po dobu 8 týždňov a udržiavacej fázy trvajúcej až 16 týždňov (pozri časť 4.2), po ktorých nasledovala voliteľná dlhodobá fáza predĺženia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri zahrnutí dlhodobej fázy predĺženia boli hypotenzia a bolesť hlavy vyskytujúce sa u 4/24 a 2/24 pacientov, v uvedenom poradí.

Celkovo sú údaje o bezpečnosti konzistentné s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

U dospelých bolo hlásené náhodné predávkovanie s celkovými dennými dávkami 9 až 25 mg riociguátu po dobu 2 až 32 dní. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorujú pri nižších dávkach (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia.

V prípade výraznej hypotenzie sa môže vyžadovať aktívna kardiovaskulárna podpora.

Z dôvodu vysokého naviazania riociguátu na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bol dialyzovateľný.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, Antihypertenzíva na pľúcnu arteriálnu hypertenziu, ATC kód: C02KX05

Mechanizmus účinku

Riociguát je stimulátorom rozpustnej guanylátcyklázy (sGC), enzýmu v srdcovo-pľúcnom systéme a receptora pre oxid dusnatý (NO). Keď sa NO naviaže na sGC, tento enzým katalyzuje syntézu signalizačnej molekuly cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Vnútrobunkový cGMP hrá dôležitú rolu v regulačných procesoch, ktoré ovplyvňujú vaskulárny tonus, proliferáciu, fibrózu a zápal.

Pľúcna hypertenzia je spojená s dysfunkciou endotelu, poruchou syntézy NO a nedostatočnou stimuláciou dráhy NO‑sGC‑cGMP.

Riociguát má duálny režim účinku. Zvyšuje citlivosť sGC na endogénny NO prostredníctvom stabilizácie väzby NO‑sGC. Riociguát tiež priamo stimuluje sGC nezávisle od NO.

Riociguát obnovuje dráhu NO‑sGC‑cGMP a vedie k zvýšenému generovaniu cGMP.

Farmakodynamické účinky

Riociguát obnovuje dráhu NO‑sGC‑cGMP, čo má za následok významné zlepšenie pľúcnych vaskulárnych hemodynamických parametrov a zvýšenie tolerancie záťaže.

Existuje priamy vzťah medzi plazmatickou koncentráciou riociguátu a hemodynamickými parametrami, ako sú napríklad systémová a pľúcna vaskulárna rezistencia, systolický krvný tlak a srdcový výdaj.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Účinnosť u dospelých pacientov s PAH*

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (PATENT-1) u 443 dospelých pacientov s PAH (individuálna titrácia dávky riociguátu do 2,5 mg 3‑krát denne: n=254, placebo: n=126, „obmedzená“ titrácia dávky riociguátu (CT) do 1,5 mg (skupina na zhodnotenie dávky, bez vykonania štatistického testovania, n=63)). Pacienti boli buď predtým neliečení (50 %) alebo predtým liečení ERA (43 %) alebo prostacyklínovým analógom inhalovaným (iloprost), perorálnym (beraprost) alebo subkutánnym (treprostinil); 7 %) a mali diagnostikovanú idiopatickú alebo hereditárnu PAH (63,4 %), PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (25,1 %) a kongenitálne ochorenie srdca (7,9 %).

Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg 3‑krát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 4 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena hodnoty 6MWD od východiskovej do poslednej návštevy (12. týždeň) porovnaná so zmenou u placeba.

Pri poslednej návšteve dosiahlo zvýšenie 6MWD s individuálnou titráciou dávky (ITD) riociguátu hodnotu 36 m (95 % CI: 20 m až 52 m; p <0,0001) v porovnaní s placebom. Predtým neliečení pacienti (n=189) sa zlepšili o 38 m a predtým liečení pacienti (n=191) o 36 m (analýza ITT, pozri tabuľku 4). Ďalšia exploratívna analýza podskupín odhalila liečebný účinok s hodnotou 26 m, (95 % CI: 5 m až 46 m) u pacientov predtým liečených pomocou ERA (n=167) a liečebný účinok s hodnotou 101 m (95 % CI: 27 m až 176 m) u pacientov predtým liečených prostacyklínovými analógmi (n=27).

**Tabuľka 4:** Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní PATENT-1 pri poslednej návšteve

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Celková populácia pacientov** | **Riociguát ITD****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguát CT****(n=63)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI, [hodnota p] | 3620 až 52 [< 0,0001] |  |
| **Pacienti s funkčnou triedou III** | **Riociguát ITD****(n=140)** | **Placebo****(n=58)** | **Riociguát CT****(n=39)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 31[64] | -27[98] | 29[94] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 5835 to 81 |  |
| **Pacienti s funkčnou triedou II** | **Riociguát ITD****(n=108)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguát CT****(n=19)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Rozdiel v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 10-11 to 31 |  |
| **Populácia predtým neliečených pacientov** | **Riociguát ITD****(n=123)** | **Placebo****(n=66)** | **Riociguát CT****(n=32)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Priemerná zmena z výcho-diskovej hodnoty (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Zmena v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 3814 až 62 |  |
| **Populácia predtým liečených pacientov** | **Riociguát ITD****(n=131)** | **Placebo****(n=60)** | **Riociguát CT****(n=31)** |
| Východisková hodnota (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Zmena v porovnaní s placebom (m)95 % CI | 3615 až 56 |  |

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané konzistentným zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 5:** Účinky riociguátu v skúšaní PATENT-1 na PVR a NT-proBNP pri poslednej návšteve

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguát ITD****(n=232)** | **Placebo****(n=107)** | **Riociguát CT****(n=58)** |
| Východisková hodnota (dyn·s·cm–5)[SD] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty PVR (dyn·s·cm–5)[SD] | –223[260,1] | –8,9[316,6] | –167,8[320,2] |
| Zmena v porovnaní s placebom (dyn·s·cm–5)95 % CI, [hodnota p] | –225,7–281,4 až –170,1 [< 0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguát ITD****(n=228)** | **Placebo****(n=106)** | **Riociguát CT****(n=54)** |
| Východisková hodnota (ng/l)[SD] | 1 026,7[1 799,2] | 1 228,1[1 774,9] | 1 189,7[1 404,7] |
| Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD] | –197,9[1 721,3] | 232,4[1 011,1] | –471,5[913,0] |
| Zmena v porovnaní s placebom (ng/l)95 % CI, [hodnota p] | –431,8–781,5 až –82,1 [< 0,0001] |  |
| **Zmena funkčnej triedy podľa WHO** | **Riociguát ITD****(n=254)** | **Placebo****(n=125)** | **Riociguát CT****(n=63)** |
| Zlepšená | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Stabilná | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Zhoršená | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| Hodnota p | 0,0033 |  |

U pacientov liečených riociguátom dochádzalo k významnému oneskoreniu času do klinického zhoršenia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (p=0,0046; rozvrstvený log‑rank test) (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6: Účinky riociguátu v skúšaní PATENT‑1 na udalosti klinického zhoršenia**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Udalosti klinického zhoršenia** | **Riociguát ITD****(n=254)** | **Placebo****(n=126)** | **Riociguát CT****(n=63)** |
| Pacienti s akýmkoľvek klinickým zhoršením | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %)~~\*~~ | 2 (3,2 %) |
|  Úmrtie | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Hospitalizácia z dôvodu PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  Zníženie hodnoty 6MWD z dôvodu PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Pretrvávajúce zhoršenie funkčnej triedy z dôvodu PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Začiatok novej liečby PH | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Pacienti liečení riociguátom vykazovali významné zlepšenie skóre dyspnoe Borg CR 10 (priemerná zmena z východiskovej hodnoty (SD): riociguát ‑0,4 (2), placebo 0,1 (2), p=0,0022).

Nežiaduce reakcie vedúce k predčasnému ukončeniu liečby sa vyskytovali v oboch liečebných skupinách s riociguátom menej často než v skupine s placebom (riociguát ITD 1,0‑2,5 mg: 3,1 %, riociguát CT: 1,6 %, placebo: 7,1 %).

*Dlhodobá liečba PAH*

Otvorené pokračujúce skúšanie (PATENT-2) zahŕňalo 396 dospelých pacientov, ktorí ukončili skúšanie PATENT-1.

V skúšaní PATENT-2 priemerné (SD) trvanie liečby v celej skupine (bez expozície v PATENT-1) bolo 1 375 (772) dní a medián trvania bol 1 331 dní (v rozmedzí od 1 do 3 565 dní). Celkovo bola expozícia liečbe približne 1 rok (najmenej 48 týždňov) u 90 %, 2 roky (najmenej 96 týždňov) u 85 % a 3 roky (najmenej 144 týždňov) u 70 % pacientov. Expozícia liečbe bola celkovo 1 491 osoborokov.

Bezpečnostný profil v PATENT-2 bol podobný profilu pozorovanému v pivotných skúšaniach. Po liečbe riociguátom sa priemerná hodnota 6MWD v celkovej populácii zlepšila o 50 m po 12 mesiacoch (n=347), o 46 m po 24 mesiacoch (n=311) a o 46 m po 36 mesiacoch (n=238) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zlepšenia v 6MWD pretrvávali až do konca štúdie.

Tabuľka 7 ukazuje podiel pacientov\* so zmenami vo funkčnej triede podľa WHO počas liečby riociguátom v porovnaní s východiskovou hodnotou.

**Tabuľka 7: PATENT-2: Zmeny vo funkčnej triede podľa WHO**

|  |
| --- |
|  | Zmeny vo funkčnej triede podľa WHO(n (%) pacientov) |
| Dĺžka liečby v PATENT-2 | zlepšené | stabilné | zhoršené |
| 1 rok (n=358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 roky (n=321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 roky (n=257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \* Pacienti sa zúčastnili štúdie, kým liek nebol schválený a komerčne dostupný v ich krajinách. |

Pravdepodobnosť prežitia bola 97 % po 1 roku, 93 % po 2 rokoch a 88 % po 3 rokoch liečby riociguátom.

*Účinnosť u pediatrických pacientov s PAH*

*PATENT-CHILD*

Bezpečnosť a znášanlivosť riociguátu 3‑krát denne po dobu 24 týždňov sa hodnotili v otvorenej, nekontrolovanej štúdii u 24 pediatrických pacientov s PAH vo veku od 6 do menej ako 18 rokov (medián 9,5 rokov). Zaradení boli len pacienti, ktorí dostávali stabilné dávky ERA (n=15, 62,5 %) alebo ERA + prostacyklínový analóg (PCA) (n=9, 37,5 %) a počas štúdie pokračovali v liečbe PAH. Hlavným skúmaným koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie bolo zlepšenie tolerancie záťaže (6MWD).

Etiológie PAH boli idiopatické (n=18, 75,0 %), perzistentná kongenitálna PAH napriek uzavretiu shuntom (n=4, 16,7 %), dedičné (n=1, 4,2 %) a pľúcna hypertenzia spojená s vývojovými abnormalitami (n=1, 4,2 %). Zahrnuté boli dve rozdielne vekové skupiny (≥ 6 až < 12 rokov [n=6] a ≥ 12 až < 18 rokov [n=18]).

Na začiatku štúdie mala väčšina pacientov funkčnú triedu WHO II (n=18, 75 %), jeden pacient (4,2 %) mal funkčnú triedu WHO I a päť pacientov (20,8 %) malo funkčnú triedu WHO III. Priemerná 6MWD na začiatku štúdie bola 442,12 m.

24‑týždňové liečebné obdobie ukončilo 21 pacientov, zatiaľ čo 3 pacienti opustili štúdiu z dôvodu nežiaducich reakcií.

Pre pacientov s hodnoteniami na začiatku štúdie a v 24. týždni:

* Priemerná zmena 6MWD od začiatku štúdie +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
* Funkčná trieda WHO zostala stabilná v porovnaní so začiatkom štúdie (n=21).
* Medián zmeny NT-proBNP bol ‑12,05 pg/ml (n=14)

Dvaja pacienti boli hospitalizovaní z dôvodu pravostranného zlyhania srdca.

Dlhodobé údaje sa získali od 21 pacientov, ktorí ukončili prvých 24 týždňov liečby v štúdii PATENT-CHILD. Všetci pacienti naďalej dostávali riociguát v kombinácii buď s ERA alebo ERA + PCA. Priemerný celkový čas expozície liečbe riociguátom bol 109,79±80,38 týždňov (maximálne 311,9 týždňov) s 37,5 % (n=9) pacientov liečených aspoň 104 týždňov a 8,3 % (n=2) aspoň 208 týždňov.

Počas dlhodobej fázy pokračovania sa u liečených pacientov udržali zlepšenia alebo stabilizácia 6MWD s pozorovanými priemernými zmenami od začiatku štúdie (pred začatím liečby [PATENT-CHILD]) +5,86 m v 6. mesiaci, ‑3,43 m v 12. mesiaci, +28,98 m v 18. mesiaci a ‑11,80 m v 24. mesiaci.

Väčšina pacientov zostala medzi začiatkom štúdie a 24. mesiacom stabilných, čo sa týka funkčnej triedy WHO II. Klinické zhoršenie sa pozorovalo celkom u 8 (33,3 %) pacientov vrátane hlavnej fázy. Hospitalizácia z dôvodu pravostranného zlyhania srdca sa hlásila u 5 (20,8 %) pacientov. Počas obdobia pozorovania sa nevyskytlo žiadne úmrtie.

*Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP)*

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy II, kontrolovaná placebom (RISE-IIP), ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť riociguátu u dospelých pacientov so symptomatickou pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP), bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika úmrtia a závažných nežiaducich reakcií u pacientov liečených riociguátom a nedostatočnej účinnosti. Viac pacientov užívajúcich riociguát zomrelo (11 % oproti 4 %) a malo závažné nežiaduce reakcie (37 % oproti 23 %) počas hlavnej fázy skúšania. V dlhodobom pokračovaní zomrelo viac pacientov v skupine, kde bolo placebo zmenené na riociguát (21 %), ako v tej, kde pokračovali v liečbe riociguátom (3%).

Riociguát je preto kontraindikovaný u pacientov s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (pozri časť 4.3).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

*Dospelí*

Absolútna biologická dostupnosť riociguátu je vysoká (94 %). Riociguát sa rýchlo absorbuje s maximálnymi koncentráciami (Cmax) dosahovanými 1‑1,5 hodiny po užití tablety. Užívanie s jedlom mierne znižovalo hodnotu AUC riociguátu, hodnota Cmax bola znížená o 35 %.

Biologická dostupnosť (AUC a Cmax) riociguátu podávaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej vo vode alebo v mäkkom jedle je porovnateľná s celou tabletou (pozri časť 4.2).

*Pediatrická populácia*

Deti dostávali tabletu riociguátu alebo perorálnej suspenzie s jedlom alebo bez jedla. Populačné farmakokinetické modelovanie ukázalo, že riociguát sa po perorálnom podaní ako tableta alebo perorálna suspenzia rýchlo absorboval u detí aj dospelých. Medzi liekovou formou tabliet a perorálnej suspenzie nebol pozorovaný žiadny rozdiel v rýchlosti absorpcie ani v rozsahu absorpcie.

Distribúcia

*Dospelí*

U dospelých je väzba na plazmatické bielkoviny vysoká a dosahuje úroveň približne 95 %, pričom hlavnými väzbovými zložkami sú sérový albumín a alfa 1‑kyslý glykoproteín. Distribučný objem je stredne veľký, pričom v ustálenom stave dosahuje približne 30 l.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa väzby riociguátu na plazmatické bielkoviny špecifické pre deti. Hodnota objemu v rovnovážnom stave (*Volume at steady state,* Vss) odhadovaná prostredníctvom populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 6 až < 18 rokov) po perorálnom podaní riociguátu je v priemere 26 l.

Biotransformácia

*Dospelí*

N‑demetylácia, katalyzovaná enzýmami CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavnou dráhou biotransformácie riociguátu majúcou za následok to, že jeho hlavným aktívnym metabolitom v obehu je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu), ktorý sa ďalej metabolizuje na farmakologicky neaktívny N-glukuronid.

CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavného metabolitu riociguátu v pečeni a pľúcach a je o ňom známe, že je indukovateľný prostredníctvom polycyklických aromatických uhľovodíkov, ktoré sú prítomné napríklad v cigaretovom dyme.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa metabolizmu špecifické pre deti a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov.

Eliminácia

*Dospelí*

Celkový riociguát (východisková zlúčenina a metabolity) sa vylučuje prostredníctvom renálnych (33‑45 %) aj biliárno/fekálnych ciest (48‑59 %). Približne 4‑19 % z podanej dávky sa vylúčilo ako nezmenený riociguát prostredníctvom obličiek. Približne 9‑44 % z podanej dávky sa zistilo ako nezmenený riociguát v stolici.

Na základe údajov *in vitro* sa zistilo, že riociguát a jeho hlavný metabolit sú substrátmi transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, proteín rezistencie voči rakovine prsníka). Riociguát so systémovým klírensom približne 3‑6 l/h možno klasifikovať ako liek s nízkym klírensom. Polčas eliminácie je približne 7 hodín u zdravých dobrovoľníkov a približne 12 hodín u pacientov.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii nie je žiadna štúdia hmotnostnej rovnováhy ani údaje týkajúce sa metabolizmu špecifické pre deti a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov. Hodnota klírensu (CL) odhadovaná prostredníctvom populačného farmakokinetického modelovania u detí (vekový rozsah 6 až < 18 rokov) po perorálnom podaní riociguátu je v priemere 2,48 l/h. Geometrická priemerná hodnota polčasov (t1/2) odhadovaná prostredníctvom populačného farmakokinetického modelovania bola 8,24 h.

Linearita

Farmakokinetické vlastnosti riociguátu sú lineárne od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuálna variabilita (CV) expozície riociguátu (AUC) naprieč všetkými dávkami je približne 60 %.

Farmakokinetický profil je u detí podobný ako u dospelých.

Osobitné skupiny pacientov

*Pohlavie*

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu ovplyvnené pohlavím.

*Rozdiely medzi etnikami*

U dospelých neodhalili farmakokinetické údaje žiadne významné rozdiely medzi etnikami.

*Rôzne hmotnostné kategórie*

U dospelých neodhalili farmakokinetické údaje žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu z dôvodu hmotnosti.

*Porucha funkcie pečene*

U dospelých pacientov s cirhózou (nefajčiarov) s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Child‑Pugh A) bola priemerná hodnota AUC riociguátu zvýšená o 35 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi, čo je v rámci bežnej intraindividuálnej variability. U pacientov s cirhózou (nefajčiarov) so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Child‑Pugh B) bola priemerná hodnota AUC riociguátu zvýšená o 51 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Child‑Pugh C).

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie pečene.

Pacienti s ALT >3 x ULN a bilirubínom >2 x ULN sa neskúmali (pozri časť 4.4).

*Porucha funkcie obličiek*

Celkovo boli priemerné dávkovo a hmotnostne normalizované hodnoty expozície riociguátu vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Zodpovedajúce hodnoty pre hlavný metabolit boli vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U nefajčiarov s miernou (klírens kreatinínu 80‑50 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu < 50‑30 ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu < 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie riociguátu (AUC) zvýšené o 53 %, 139 % alebo 54 %, v uvedenom poradí.

Údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Z dôvodu vysokej väzbovosti riociguátu na plazmatické proteíny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických skúšaní bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, fototoxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne špecifické riziko pre ľudí.

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní, boli väčšinou spôsobené zvýšenou farmakodynamickou aktivitou riociguátu (hemodynamické účinky a relaxačné účinky na hladké svaly).

U rastúcich, mladých a dospievajúcich potkanov sa pozorovali účinky na tvorbu kostí. U mladých potkanov tieto zmeny pozostávali zo zhrubnutia hubovitej kosti a z hyperostózy a premodelovania metafýzovej a diafýzovej kosti, zatiaľ čo u dospievajúcich potkanov sa pozorovalo celkové zvýšenie kostnej hmoty pri 10‑násobnej neviazanej hodnote AUC u pediatrickej populácie. Klinický význam tohto zistenia nie je známy. U mladých potkanov sa pri ≤ 2‑násobných neviazaných hodnotách AUC u pediatrickej populácie ani u dospelých potkanov nepozorovali žiadne takéto účinky. Neboli identifikované žiadne nové cieľové orgány.

V skúšaní fertility u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov pri systémovej expozícii na úrovni približne 7-násobku ľudskej expozície, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu samcov ani samíc. Pozoroval sa stredný prechod cez placentárnu bariéru. Skúšania vývojovej toxicity u potkanov a králikov preukázali reprodukčnú toxicitu riociguátu. U potkanov sa pozorovala zvýšená miera výskytu srdcových porúch, ako aj znížená miera brezivosti z dôvodu predčasnej resorpcie pri systémovej expozícii matky na úrovni približne 8‑násobku ľudskej expozície (2,5 mg 3‑krát denne). U králikov sa pozorovali počínajúc od systémovej expozície na úrovni približne 4‑násobku ľudskej expozície (2,5 mg 3‑krát denne) potraty a fetálna toxicita.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

* kyselina citrónová, bezvodá (E 330)
* jahodová príchuť: pozostáva z maltodextrínu, propylénglykolu (E 1520), trietylcitrátu (E 1505), ochucovacích látok a ochucovacích prípravkov
* hypromelóza
* manitol (E 421)
* mikrokryštalická celulóza a sodná soľ karamelózy
* benzoát sodný (E 211)
* sukralóza (E 955)
* xantánová guma (E 415)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Po rekonštitúcii

Po rekonštitúcii je suspenzia stabilná po dobu 14 dní pri izbovej teplote.

Rekonštituovanú suspenziu uchovávajte vo vzpriamenej polohe.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Jedna škatuľka obsahuje:

* + Jedna 250 ml fľaša z jantárového skla (typ III) s detským bezpečnostným uzáverom so závitom (polypropylén).
	+ Jedna 100 ml striekačka na vodu (polypropylén).
	+ Jeden adaptér na fľašu (polypropylén/polyetylén/silikón).
	+ Dve odmerné 5 ml modré striekačky (polypropylén) na perorálne podanie.

Stupnica 5 ml modrej striekačky sa začína na značke 1 ml. Značky stupnice sú v odstupoch po 0,2 ml.

* + Dve 10 ml modré striekačky (polypropylén) na perorálne podanie.

Stupnica modrej 10 ml striekačky sa začína na značke 2 ml. Značky stupnice sú v odstupoch po 0,5 ml.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podrobnosti o manipulácii, príprave a podávaní perorálnej suspenzie nájdete v návode na použitie na konci písomnej informácie.

Pokyny na rekonštitúciu

Pred prípravou si má pacient, rodič a/alebo opatrovateľ dôkladne umyť ruky mydlom a následne ich osušiť.

Pred podaním sa granulát musí rekonštituovať nesýtenou pitnou vodou na homogénnu suspenziu. Podrobnosti sú uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/907/021

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. marca 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. januára 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

* **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

* **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

* na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
* vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

riociguát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg alebo 2,5 mg riociguátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

42 filmom obalených tabliet

84 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

294 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

Bayer (logo)

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Adempas 0,5 mg – balenie 42 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg – balenie 84 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg – balenie 90 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg – balenie 294 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – balenie 42 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – balenie 84 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – balenie 90 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – balenie 294 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – balenie 42 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – balenie 84 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – balenie 90 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – balenie 294 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – balenie 42 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – balenie 84 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – balenie 90 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – balenie 294 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – balenie 42 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – balenie 84 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – balenie 90 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – balenie 294 filmom obalených tabliet – EU/1/13/907/020

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg alebo 2,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER - BALENIA OBSAHUJÚCE 42, 84, 90, 294 FILMOM OBALENÝCH TABLIET**

**1. NÁZOV LIEKU**

Adempas 0,5 mg tablety

Adempas 1 mg tablety

Adempas 1,5 mg tablety

Adempas 2 mg tablety

Adempas 2,5 mg tablety

riociguát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer (logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

  

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA PRE SKLENENÚ FĽAŠU (GRANULÁT)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Adempas 0,15 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

riociguát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml perorálnej suspenzie 0,15 mg riociguátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje benzoát sodný (E 211). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Granulát na perorálnu suspenziu

Fľaša obsahuje 10,5 g granulátu alebo 208 ml po rekonštitúcii.

1 striekačka na vodu 100 ml

2 modré striekačky 5 ml

2 modré striekačky 10 ml

1 adaptér na fľašu

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Požiadajte lekárnika alebo lekára o vyplnenie nasledujúcich údajov:

Dávka: ………….ml

3‑krát denne

Pre deti do 50 kg

Počas rekonštitúcie pretrepávajte aspoň 60 sekúnd.

Pred každým použitím pretrepte aspoň 10 sekúnd.



Perorálne použitie len po rekonštitúcii.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po rekonštitúcii je suspenzia stabilná 14 dní pri izbovej teplote.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke. Pripravenú suspenziu uchovávajte vo vzpriamenej polohe.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/907/021

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Adempas 0,15 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE SKLENENEJ FĽAŠE (GRANULÁT)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Adempas 0,15 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

riociguát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Fľaša obsahuje 10,5 g granulátu na rekonštitúciu v 200 ml vody. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml perorálnej suspenzie 0,15 mg riociguátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje benzoát sodný (E 211). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Granulát na perorálnu suspenziu

Fľaša obsahuje 10,5 g granulátu alebo 208 ml po rekonštitúcii.

1 striekačka na vodu 100 ml

2 modré striekačky 5 ml

2 modré striekačky 10 ml

1 adaptér na fľašu

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie len po rekonštitúcii.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Počas rekonštitúcie pretrepávajte aspoň 60 sekúnd.

Pred každým použitím pretrepte aspoň 10 sekúnd.



**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

Dátum exspirácie (dátum rekonštitúcie + 14 dní):

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke. Pripravenú suspenziu uchovávajte vo vzpriamenej polohe.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/13/907/021

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety**

**Adempas 1 mg filmom obalené tablety**

**Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety**

**Adempas 2 mg filmom obalené tablety**

**Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety**

riociguát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
2. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
3. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
4. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).
5. Táto písomná informácia bola napísaná tak, že ju číta osoba užívajúca liek. Ak podávate tento liek vášmu dieťaťu, v celom texte nahraďte oslovenie „vy“ slovom „dieťa“.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Adempas a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Adempas

3. Ako užívať Adempas

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Adempas

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Adempas a na čo sa používa**

Adempas obsahuje liečivo riociguát, stimulátor guanylátcyklázy (sGC).

Používa sa u dospelých a detí vo veku od 6 rokov na liečbu niektorých foriem pľúcnej hypertenzie:

1. **Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)**

Tablety Adempas sa používajú na liečbu u dospelých pacientov s CTEPH. U pacientov s CTEPH sú krvné cievy pľúc upchaté alebo zúžené krvnými zrazeninami. Liek sa môže používať u pacientov s CTEPH, ktorých nemožno operovať alebo u pacientov po operácii, u ktorých sa vyšší krvný tlak v pľúcach neupravil alebo sa opäť zvýšil.

1. **Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)**

Adempas sa používa na liečbu u dospelých a detí vo veku 6 rokov alebo starších s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. U týchto pacientov sú steny krvných ciev v pľúcach zhrubnuté a cievy sú zúžené. U pacientov s PAH sa Adempas užíva spolu s niektorými inými liekmi (takzvanými antagonistami endotelínových receptorov). U dospelých sa môže liek užívať aj samostatne (monoterapia).

U pacientov s pľúcnou hypertenziou sa krvné cievy, ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc zúžia, čo sťažuje srdcu pumpovanie krvi do pľúc a to vedie k vysokému krvnému tlaku v cievach. Pretože srdce musí pracovať viac, ako je bežné, pacienti s pľúcnou hypertenziou sa cítia unavení, mávajú závraty a ťažšie sa im dýcha. Adempas rozširuje krvné cievy, ktoré vedú zo srdca do pľúc, čím zmierňuje príznaky ochorenia a umožňuje pacientom lepšie vykonávať fyzickú aktivitu.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Adempas**

**Neužívajte Adempas ak:**

1. užívate **inhibítory PDE5** ako je sildenafil, tadalafil, vardenafil. Sú to lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách alebo erektilnej dysfunkcie.
2. máte **závažne zníženú funkciu pečene** (závažnú poruchu funkcie pečene).
3. ste **alergický** na riociguát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
4. ste **tehotná.**
5. užívate **nitráty** alebo **donory oxidu dusnatého** ako je amylnitrit. Tieto lieky sa často používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, bolesti na hrudníku alebo ochorenia srdca. To zahŕňa aj rekreačné drogy nazývané „*poppers*“.
6. užívate iné lieky podobné Adempasu nazývané **stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy**, ako je vericiguát. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
7. máte pred prvým užitím Adempasu **nízky krvný tlak**. Aby ste mohli začať liečbu Adempasom, musí by systolická hodnota krvného tlaku
* 90 mmHg alebo viac, ak ste vo veku od 6 do 12 rokov,
* 95 mmHg alebo viac, ak ste starší ako 12 a mladší ako 18 rokov.
1. máte **zvýšený krvný tlak** v pľúcach súvisiaci so zjazvením pľúc neznámej príčiny nazývaný idiopatická pľúcna pneumónia.

Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, neužívajte Adempas a **najprv sa poraďte so svojím lekárom**.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Adempas, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak

1. máte **pľúcne venookluzívne ochorenie**, čo je ochorenie, ktoré spôsobuje **dýchavičnosť**, pretože sa v pľúcach hromadí tekutina. Lekár sa môže rozhodnúť predpísať vám iný liek.
2. ste nedávno mali závažné **krvácanie z pľúc a dýchacích ciest**.
3. ste podstúpili liečbu na zastavenie **vykašliavania krvi** (bronchiálna arteriálna embolizácia).
4. užívate lieky, ktoré zabraňujú zrážaniu krvi, pretože môžu spôsobiť krvácanie z pľúc. Váš lekár u vás bude pravidelne vykonávať vyšetrenie krvi a merať krvný tlak.
5. Lekár sa môže rozhodnúť sledovať krvný tlak, ak
* máte príznaky **nízkeho krvného tlaku** ako závrat, točenie hlavy alebo mdloby, alebo
* užívate lieky na zníženie krvného tlaku alebo lieky na odvodnenie alebo
* máte problémy so **srdcom alebo krvným obehom**
* ste starší ako 65 rokov, pretože nízky krvný tlak je v tejto vekovej skupine pravdepodobnejší.

**Informujte svojho lekára, ak**

* ste **na dialýze** alebo ak vaše **obličky nefungujú dostatočne**, pretože použitie tohto lieku sa v tomto prípade neodporúča,
* vaša **pečeň nefunguje dostatočne**.

**Pri používaní Adempasu, sa obráťte na svojho lekára, ak**

1. počas liečby týmto liekom pociťujete **dýchavičnosť**. Môže to byť spôsobené nahromadením tekutiny v pľúcach. Ak je to spôsobené pľúcnym venookluzívnym ochorením váš lekár môže ukončiť liečbu Adempasom.
2. ste začali alebo prestali **fajčiť** počas liečby týmto liekom, pretože to môže ovplyvniť hladinu riociguátu v krvi.

**Deti a dospievajúci**

1. **Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)**
2. Adempas sa neodporúča používať u pacientov s CTEPH mladších ako 18 rokov.
3. **Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)**
4. Boli vám predpísané tablety Adempas. Pre pacientov s PAH vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou menej ako 50 kg, je Adempas dostupný aj vo forme granulátu na perorálnu suspenziu. Pacienti môžu počas liečby prechádzať medzi tabletami a perorálnou suspenziou v dôsledku zmien telesnej hmotnosti.

Účinnosť a bezpečnosť neboli preukázané v nasledovných pediatrických populáciách:

* deti vo veku menej ako 6 rokov, kvôli obavám o bezpečnosť.

**Iné lieky a Adempas**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä:

* **Neužívajte lieky používané na liečbu**
1. vysokého krvného tlaku alebo ochorenia srdca ako sú **nitráty** a **amylnitrit** alebo iné **stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy,** ako je vericiguát. Neužívajte tieto lieky spolu s Adempasom.
2. vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách, pretože niektoré z týchto liekov, ako je **sildenafil** a **tadalafil**, sa nemôžu užívať spolu s Adempasom. Iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách, ako je **bosentan** a **iloprost**, sa môžu používať s Adempasom, ale mali by ste informovať svojho lekára.
3. erektilnej dysfunkcie ako je **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**. Neužívajte tieto lieky spolu s Adempasom.
4. **Nasledujúce lieky môžu zvýšiť hladinu Adempasu v krvi, čo zvyšuje riziko vedľajších účinkov. Lieky na liečbu**
5. plesňových infekcií, ako je **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol**
6. infekcie HIV, ako je **abakavir**, **atazanavir**, **kobicistát**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabín**, **rilpivirín,** **ritonavir**.
7. epilepsie, ako je **fenytoín**, **karbamazepín**, **fenobarbital**.
8. depresie ako je **ľubovník bodkovaný**.
9. zabraňujúcu odmietnutiu transplantovaných orgánov, ako je **cyklosporín**.
10. rakoviny ako je **erlotinib**, **gefitinib**.
11. nevoľnosti, vracania, ako je **granisetrón**.
12. ochorení žalúdka alebo pálenia záhy, nazývané **antacidá**, ako je **hydroxid hlinitý**/**hydroxid horečnatý**. Antacidá užívajte najmenej 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po použití Adempasu.

**Adempas a jedlo**

Adempas sa vo všeobecnosti môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak však zvyknete mať nízky krvný tlak, užívajte Adempas buď vždy s jedlom alebo vždy bez jedla.

**Tehotenstvo a dojčenie**

1. **Antikoncepcia:** Ženy a dospievajúce dievčatá v plodnom veku musia počas liečby Adempasom používať účinnú antikoncepciu. Poraďte sa so svojím lekárom o vhodných metódach antikoncepcie, ktoré môžete používať na zabránenie tehotenstva. Okrem toho by ste si mali každý mesiac robiť tehotenské testy.
2. **Tehotenstvo:** Nepoužívajte Adempas počas tehotenstva.
3. **Dojčenie:** Počas používania tohto lieku sa dojčenie neodporúča pretože by to mohlo uškodiť dieťaťu. Predtým, ako začnete používať tento liek, informujte svojho lekára ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár spolu s vami rozhodne buď ukončiť dojčenie alebo ukončiť používanie Adempasu.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Adempas mierne ovplyvňuje schopnosť bicyklovať, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako napríklad závrat. Pred bicyklovaním, vedením vozidiel a obsluhovaním strojov je potrebné poznať vedľajšie účinky tohto lieku (pozri časť 4).

**Adempas obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

**Adempas obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako užívať Adempas**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Adempas je dostupný vo forme tabliet alebo granulátu na perorálnu suspenziu.

Tablety sú dostupné pre dospelých a deti s hmotnosťou aspoň 50 kg. Granulát na perorálnu suspenziu je dostupný pre deti s hmotnosťou menej ako 50 kg.

Liečbu má začať iba lekár so skúsenosťami s liečbou vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách, ktorý vás bude počas liečby sledovať. Počas prvých týždňov liečby vám bude musieť váš lekár merať v pravidelných intervaloch krvný tlak. Adempas je k dispozícii s rôznymi silami a na základe pravidelnej kontroly vášho krvného tlaku na začiatku liečby váš lekár zabezpečí, aby ste užívali vhodnú dávku.

**Ako sa začne liečba:**

Váš lekár vám povie, akú dávku Adempasu máte užívať.

* Liečba zvyčajne začína nízkou dávkou.
* Váš lekár bude pomaly zvyšovať dávku v závislosti od toho, ako budete reagovať na liečbu.
* Počas prvých týždňov liečby vám lekár bude musieť merať krvný tlak najmenej každé dva týždne. Je to potrebné na rozhodnutie o správnej dávke vášho lieku.

**Ako užívať tento liek**

Adempas je na perorálne použitie. Tablety sa majú užívať 3‑krát denne, každých 6 až 8 hodín.

*Rozdrvené tablety:*

Ak máte problémy s prehltnutím celej tablety, poraďte sa so svojím lekárom o iných spôsoboch užívania Adempasu. Tabletu môžete pred jej užitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom.

**Koľko lieku musíte užívať**

Odporúčaná začiatočná dávka je 1 tableta obsahujúca 1 mg užívaná 3‑krát denne po dobu 2 týždňov.

Váš lekár bude zvyšovať dávku každé 2 týždne až po maximálne 2,5 mg 3‑krát denne (maximálna denná dávka 7,5 mg), pokiaľ sa u vás nevyskytne veľmi nízky krvný tlak. V takomto prípade vám váš lekár predpíše Adempas s najvyššou dávkou, akú bez problémov znášate. Najvhodnejšiu dávku zvolí váš lekár. Pre niektorých pacientov môžu byť nižšie dávky podávané 3‑krát denne dostatočné.

**Ak máte 65 rokov alebo viac**

Riziko nízkeho krvného tlaku môže byť u vás vyššie. Váš lekár vám môže upraviť dávku.

**Ak fajčíte**

**Ak fajčíte, odporúča sa, aby ste prestali pred začatím liečby**, pretože fajčenie môže znižovať účinnosť týchto tabliet. Prosím, informujte svojho lekára, ak fajčíte alebo ak prestanete fajčiť počas liečby. Váš lekár možno bude musieť upraviť dávku.

**Ak užijete viac Adempasu, ako máte**

Ak ste užili viac Adempasu, ako ste mali, a ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky (pozri časť 4), obráťte sa na svojho lekára. Ak sa vám zníži krvný tlak (čo môže spôsobiť, že budete pociťovať závrat), môžete potrebovať okamžité lekárske ošetrenie.

**Ak zabudnete užiť Adempas**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť dávku, pokračujte s nasledujúcou dávkou podľa plánu.

**Ak prestanete užívať Adempas**

Neprestávajte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom. Ak prestanete užívať tento liek, vaše ochorenie sa môže zhoršiť. Ak prestanete užívať tento liek na 3 dni alebo viac, pred opätovným začatím užívania tohto lieku to oznámte vášmu lekárovi.

**Ak prechádzate medzi liečbami Adempasom a sildenafilom alebo tadalafilom**

Aby sa zabránilo interakciám, Adempas a inhibítory PDE5 (sildenafil, tadalafil) sa nesmú užívať súčasne.

* Ak prechádzate na Adempas
* nezačínajte užívať Adempas aspoň 24 hodín po poslednej dávke sildenafilu a aspoň 48 hodín po poslednej dávke tadalafilu.
* Ak prechádzate z Adempasu
* prestaňte užívať Adempas aspoň 24 hodín predtým, ako začnete užívať sildenafil alebo tadalafil.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Najzávažnejším**i vedľajšími účinkami **u dospelých** sú:

* **vykašliavanie krvi** (hemoptýza) (časté, môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb),
* **akútne krvácanie z pľúc** (pľúcna hemorágia), ktoré môže mať za následok vykašliavanie krvi a môže byť smrteľné (menej časté,môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb).

V takomto prípade **okamžite kontaktujte vášho lekára**, pretože môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

**Celkový zoznam možných vedľajších účinkov (u dospelých pacientov)**

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

* závrat,
* bolesť hlavy,
* problémy s trávením (dyspepsia),
* hnačka,
* pocit na vracanie (nauzea),
* vracanie,
* opuch končatín (periférny edém).

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

* zápal v tráviacom systéme (gastroenteritída),
* nízke hladiny červených krviniek (anémia). Príznakmi sú bledá pokožka, slabosť alebo dýchavičnosť,
* nepravidelné, silné alebo rýchle búšenie srdca (palpitácie),
* nízky krvný tlak (hypotenzia),
* krvácanie z nosa (epistaxa),
* ťažkosti s dýchaním cez nos (upchatý nos),
* zápal žalúdka (gastritída),
* pálenie záhy (gastroezofágová refluxná choroba),
* problémy s prehĺtaním (dysfágia),
* bolesť žalúdka, čriev alebo brucha (gastrointestinálna a abdominálna bolesť),
* zápcha,
* plynatosť (abdominálna distenzia).

**Vedľajšie účinky u detí**

Vo všeobecnosti sa pozorovali podobné vedľajšie účinky u **detí vo veku 6 až menej ako 18 rokov** liečených Adempasom ako u dospelých. **Najčastejšími** vedľajšími účinkami **u detí** boli:

* **nízky krvný tlak** (hypotenzia) (**veľmi časté:** môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
* **bolesť hlavy** (**časté:** môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Adempas**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Adempas obsahuje**

* Liečivo je riociguát.

*Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg riociguátu.

*Adempas 1 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg riociguátu.

*Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg riociguátu.

*Adempas 2 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg riociguátu.

*Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety*

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg riociguátu.

* Ďalšie zložkysú:

Jadro tablety:mikrokryštalická celulóza, krospovidón (typ B), hypromelóza 5 cP, monohydrát laktózy, magnéziumstearát a nátriumlaurylsulfát (ďalšie informácie o laktóze a sodíku nájdete na konci časti 2).

Obal tablety: hydroxypropylcelulóza, hypromelóza 3cP, propylénglykol (E 1520) a oxid titaničitý (E 171).

Adempas 1 mg a 1,5 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E 172).

Adempas2 mg a 2,5 mg tablety obsahujú tiež žltý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

**Ako vyzerá Adempas a obsah balenia**

Adempas je filmom obalená tableta (tableta):

*Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety*

* Biele, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 0,5 a „R“.

*Adempas 1 mg filmom obalené tablety*

* Svetložlté, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1 a „R“.

*Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety*

* Žltooranžové, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1,5 a „R“.

*Adempas 2 mg filmom obalené tablety*

* Svetlooranžové, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2 a „R“.

*Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety*

* Červenooranžové, okrúhle, šošovkovité 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2,5 a „R“.

Tablety sú k dispozícii v nasledovných baleniach:

* 42 tabliet: 2 priehľadné kalendárové blistre, každý s 21 tabletami.
* 84 tabliet: 4 priehľadné kalendárové blistre, každý s 21 tabletami.
* 90 tabliet: 5 priehľadných blistrov, každý s 18 tabletami.
* 294 tabliet: 14 priehľadných kalendárových blistrov, každý s 21 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

**Výrobca**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**Písomná informácia pre používateľa**

**Adempas 0,15 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu**

riociguát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

1. Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
2. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára alebo lekárnika.
3. Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
4. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii (pozri časť 4).
5. Táto písomná informácia bola napísaná tak, že ju číta osoba užívajúca liek. Ak podávate tento liek vášmu dieťaťu, v celom texte nahraďte oslovenie „vy“ slovom „dieťa“.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Adempas a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Adempas

3. Ako používať Adempas

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Adempas

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Adempas a na čo sa používa**

Adempas obsahuje liečivo riociguát, stimulátor guanylátcyklázy (sGC).

**Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)**

Adempas sa používa na liečbu u detí vo veku 6 rokov alebo starších s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. U týchto pacientov sú steny krvných ciev v pľúcach zhrubnuté, a preto sú cievy zúžené. Adempas sa užíva spolu s niektorými inými liekmi (takzvanými antagonistami endotelínových receptorov).

U pacientov s pľúcnou hypertenziou sa krvné cievy, ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc zúžia, čo sťažuje srdcu pumpovanie krvi do pľúc a to vedie k vysokému krvnému tlaku v cievach. Pretože srdce musí pracovať viac, ako je bežné, pacienti s pľúcnou hypertenziou sa cítia unavení, majú závraty a ťažšie sa im dýcha. Adempas rozširuje krvné cievy, ktoré vedú zo srdca do pľúc, čím zmierňuje príznaky ochorenia a umožňuje pacientom lepšie vykonávať fyzickú aktivitu.

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Adempas**

**Nepoužívajte Adempas ak:**

1. používate **inhibítory PDE5** ako je sildenafil, tadalafil, vardenafil. Sú to lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách alebo erektilnej dysfunkcie.
2. máte **závažne zníženú funkciu pečene** (závažnú poruchu funkcie pečene).
3. ste **alergický** na riociguát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
4. ste **tehotná.**
5. používate **nitráty** alebo **donory oxidu dusnatého** ako je amylnitrit. Tieto lieky sa často používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, bolesti na hrudníku alebo ochorenia srdca. To zahŕňa aj rekreačné drogy nazývané „*poppers*“.
6. používate iné lieky podobné Adempasu nazývané **stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy**, ako je vericiguát. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
7. máte pred prvým užitím Adempasu **nízky krvný tlak**. Aby ste mohli začať liečbu Adempasom, musí by hodnota systolického krvného tlaku
* 90 mmHg alebo viac, ak ste vo veku od 6 do 12 rokov,
* 95 mmHg alebo viac, ak ste starší ako 12 a mladší ako 18 rokov.
1. máte **zvýšený krvný tlak** v pľúcach súvisiaci so zjazvením pľúc neznámej príčiny nazývaný idiopatická pľúcna pneumónia.

Ak sa vás týkajú ktorékoľvek z týchto podmienok, nepoužívajte Adempas a **najprv sa poraďte so svojím lekárom**.

**Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Adempas, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak

1. máte **pľúcne venookluzívne ochorenie**, čo je ochorenie, ktoré spôsobuje **dýchavičnosť**, pretože sa v pľúcach hromadí tekutina. Môže sa rozhodnúť, že vám poskytne alternatívny liek.
2. ste nedávno mali závažné **krvácanie z pľúc a dýchacích ciest**.
3. ste podstúpili liečbu na zastavenie **vykašliavania krvi** (bronchiálna arteriálna embolizácia).
4. užívate lieky, ktoré zabraňujú zrážaniu krvi, pretože môžu spôsobiť krvácanie z pľúc. Váš lekár u vás bude pravidelne vykonávať vyšetrenie krvi a merať krvný tlak.
5. Lekár sa môže rozhodnúť sledovať krvný tlak, ak
* máte príznaky **nízkeho krvného tlaku** ako závrat, točenie hlavy alebo mdloby, alebo
* užívate lieky na zníženie krvného tlaku alebo lieky na odvodnenie alebo
* máte problémy so **srdcom alebo krvným obehom**
* ste starší ako 65 rokov, pretože nízky krvný tlak je v tejto vekovej skupine pravdepodobnejší.

**Informujte svojho lekára, ak**

* ste **na dialýze** alebo ak **obličky nefungujú dostatočne**, pretože použitie tohto lieku sa v tomto prípade neodporúča.
* vaša **pečeň nefunguje dostatočne**.

**Pri používaní Adempasu, sa obráťte na lekára, ak**

1. počas liečby týmto liekom pociťujete **dýchavičnosť**. Môže to byť spôsobené nahromadením tekutiny v pľúcach. Ak je to spôsobené pľúcnym venookluzívnym ochorením váš lekár môže ukončiť liečbu Adempasom.
2. ste začali alebo prestali **fajčiť** počas liečby týmto liekom, pretože to môže ovplyvniť hladinu riociguátu v krvi.

**Deti a dospievajúci**

Bol vám predpísaný Adempas granulát na perorálnu suspenziu. Pre pacientov s PAH vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou 50 kg a viac, je Adempas dostupný aj vo forme tabliet. Pacienti môžu počas liečby prechádzať medzi granulátom na perorálnu suspenziu a tabletami v dôsledku zmien telesnej hmotnosti. Účinnosť a bezpečnosť neboli preukázané v nasledovných pediatrických populáciách:

* deti vo veku menej ako 6 rokov, kvôli obavám o bezpečnosť.

**Iné lieky a Adempas**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä:

* **Neužívajte lieky používané na liečbu**
* vysokého krvného tlaku alebo ochorenia srdca ako sú **nitráty** a **amylnitrit** alebo iné **stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy,** ako je **vericiguát**. Neužívajte tieto lieky spolu s Adempasom.
* vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách, pretože niektoré z týchto liekov, ako je **sildenafil** a **tadalafil**, sa nesmú užívať spolu s Adempasom. Iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách, ako je **bosentan** a **iloprost**, sa môžu používať s Adempasom, ale mali by ste informovať svojho lekára.
* erektilnej dysfunkcie ako je **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**. Neužívajte tieto lieky spolu s Adempasom.
* **Nasledujúce lieky môžu zvýšiť hladinu Adempasu v krvi, čo zvyšuje riziko vedľajších účinkov. Lieky na liečbu**
* plesňových infekcií, ako je **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol.**
* infekcie HIV, ako je **abakavir**, **atazanavir**, **kobicistát**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabín**, **rilpivirín,** **ritonavir**.
* epilepsie, ako je **fenytoín**, **karbamazepín**, **fenobarbital**.
* depresie ako je **ľubovník bodkovaný**.
* zabraňujúcu odmietnutiu transplantovaných orgánov, ako je **cyklosporín**.
* rakoviny ako je **erlotinib**, **gefitinib**.
* nevoľnosti, vracania, ako je **granisetrón**.
* ochorení žalúdka alebo pálenia záhy, nazývané **antacidá**, ako je **hydroxid hlinitý**/**hydroxid horečnatý**. Antacidá užívajte najmenej 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po použití Adempasu.

**Adempas a jedlo**

Adempas sa vo všeobecnosti môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak však zvyknete mať nízky krvný tlak, užívajte Adempas buď vždy s jedlom alebo vždy bez jedla.

**Tehotenstvo a dojčenie**

* **Antikoncepcia:** Ženy a dospievajúce dievčatá v plodnom veku musia počas liečby Adempasom používať účinnú antikoncepciu. Poraďte sa so svojím lekárom o vhodných metódach antikoncepcie, ktoré môžete používať na zabránenie tehotenstva. Okrem toho by ste si mali každý mesiac robiť tehotenské testy.
* **Tehotenstvo:** Nepoužívajte Adempas počas tehotenstva.
* **Dojčenie:** Počas používania tohto lieku sa dojčenie neodporúča pretože by to mohlo uškodiť dieťaťu. Predtým, ako začnete používať tento liek, informujte svojho lekára ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár spolu s vami rozhodne buď ukončiť dojčenie alebo ukončiť používanie Adempasu.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Adempas mierne ovplyvňuje schopnosť bicyklovať, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako napríklad závrat. Pred bicyklovaním, vedením vozidiel a obsluhovaním akýchkoľvek nástrojov alebo strojov je potrebné poznať vedľajšie účinky tohto lieku (pozri časť 4).

**Adempas obsahuje benzoát sodný**

Tento liek obsahuje 1,8 mg benzoátu sodného (E 211) v každom ml perorálnej suspenzie.

**Adempas obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 0,5 mg sodíka v každom ml perorálnej suspenzie. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom ml perorálnej suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**3. Ako používať Adempas**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Adempas je dostupný vo forme tabliet alebo granulátu na perorálnu suspenziu.

Tablety sú dostupné pre dospelých a deti s hmotnosťou aspoň 50 kg. Granulát na perorálnu suspenziu je dostupný pre deti s hmotnosťou menej ako 50 kg.

**Ako sa začne liečba**

Váš lekár vám povie, akú dávku Adempasu máte užívať.

* Liečba zvyčajne začína nízkou dávkou.
* Váš lekár bude pomaly zvyšovať dávku v závislosti od toho, ako budete reagovať na liečbu.
* Počas prvých týždňov liečby vám lekár bude musieť merať krvný tlak najmenej každé dva týždne. Je to potrebné na rozhodnutie o správnej dávke vášho lieku.

Váš lekár vám vypočíta a povie množstvo perorálnej suspenzie v mililitroch (ml), ktoré máte užiť. **Dávku si sami neupravujte**. Množstvo v ml je potrebné odmerať pomocou jednej z modrých dávkovacích striekačiek ktoré sú súčasťou balenia Adempasu. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, ktorú modrú striekačku máte použiť (5 ml alebo 10 ml).

**Pred použitím**

* Skontrolujte, či je na škatuľke uvedená správna dávka. Ak nie, požiadajte lekárnika alebo lekára, aby vám ju poskytol. Škatuľku si nechajte, kým sa granulát na perorálnu suspenziu nespotrebuje.
* Pri príprave a použití perorálnej suspenzie Adempas postupujte podľa „Návodu na použitie“, ktorý je súčasťou balenia, aby ste sa vyhli problémom pri manipulácii, ako sú napríklad hrudky alebo usadeniny v suspenzii.
* Všetky pomôcky na prípravu a užívanie perorálnej suspenzie sú dodané spolu s liekom. Používajte len neperlivú vodu, aby ste predišli vzniku bubliniek.

Na podávanie Adempasu **používajte len priložené striekačky**, aby sa zaistilo správne dávkovanie. Na užitie suspenzie nepoužívajte žiadnu inú metódu, ako je napríklad iná striekačka, lyžička atď.

**Ako používať tento liek**

Adempas je určený na perorálne použitie. Každá dávka Adempasu sa musí prehltnúť. Pacient musí prehltnúť celú dávku lieku. Adempas užívajte 3‑krát denne, približne každých 6 až 8 hodín.

**Koľko lieku musíte použiť**

Počas začiatočnej fázy bude váš lekár zvyšovať dávku perorálnej suspenzie každé 2 týždne. Lekár upraví dávku na základe telesnej hmotnosti a krvného tlaku. Maximálna dávka závisí od telesnej hmotnosti. Váš lekár rozhodne, či a kedy máte počas liečby z dôvodu zmien telesnej hmotnosti prejsť medzi tabletami a perorálnou suspenziou.

**Ak fajčíte**

**Ak fajčíte, odporúča sa, aby ste prestali pred začatím liečby**, pretože fajčenie môže znižovať účinnosť tohto lieku. Prosím, informujte svojho lekára, ak fajčíte alebo prestanete fajčiť počas liečby. Váš lekár možno bude musieť upraviť dávku.

**Ak použijete viac Adempasu, ako máte**

Ak ste použili viac Adempasu, ako ste mali, a ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky (pozri časť 4), obráťte sa na svojho lekára. Ak sa vám zníži krvný tlak (čo môže spôsobiť závrat), môže byť potrebné okamžité lekárske ošetrenie.

**Ak zabudnete použiť Adempas**

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete dávku, pokračujte s nasledujúcou dávkou podľa plánu.

**Ak prestanete používať Adempas**

Neprestávajte používať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom. Ak prestanete používať tento liek, vaše ochorenie sa môže zhoršiť. Ak prestanete používať tento liek na 3 dni alebo viac, pred opätovným začatím používania tohto lieku to oznámte vášmu lekárovi.

**Ak prechádzate medzi liečbami Adempasom a sildenafilom alebo tadalafilom**

Aby sa zabránilo interakciám, Adempas a inhibítory PDE5 (sildenafil, tadalafil) sa nesmú užívať súčasne.

* Ak prechádzate na Adempas
* nezačínajte používať Adempas aspoň 24 hodín po poslednej dávke sildenafilu a aspoň 48 hodín po poslednej dávke tadalafilu.
* Ak prechádzate z Adempasu
* prestaňte užívať Adempas aspoň 24 hodín predtým, ako začnete používať sildenafil alebo tadalafil.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

**4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z nich môžu byť závažné. V takomto prípade **okamžite kontaktujte vášho lekára**, pretože môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc.

**Vedľajšie účinky u detí**

Vo všeobecnosti sa u **detí mladších ako 18 rokov** liečených Adempasom pozorovali podobné vedľajšie účinky ako u dospelých. **Najčastejšími** vedľajšími účinkami **u detí** boli:

* **nízky krvný tlak** (hypotenzia) (**veľmi časté**: môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
* **bolesť hlavy** (**časté**: môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

**Celkový zoznam možných vedľajších účinkov (u dospelých pacientov)**

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

* závrat,
* bolesť hlavy,
* problémy s trávením (dyspepsia),
* hnačka,
* pocit na vracanie (nauzea),
* vracanie,
* opuch končatín (periférny edém).

**Časté:** môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

* zápal v tráviacom systéme (gastroenteritída),
* nízke hladiny červených krviniek (anémia). Príznakmi sú bledá pokožka, slabosť alebo dýchavičnosť,
* nepravidelné, silné alebo rýchle búšenie srdca (palpitácie),
* nízky krvný tlak (hypotenzia),
* krvácanie z nosa (epistaxa),
* ťažkosti s dýchaním cez nos (upchatý nos),
* zápal žalúdka (gastritída),
* pálenie záhy (gastroezofágová refluxná choroba),
* problémy s prehĺtaním (dysfágia),
* bolesť žalúdka, čriev alebo brucha (gastrointestinálna a abdominálna bolesť),
* zápcha,
* plynatosť (abdominálna distenzia).

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Adempas**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Po rekonštitúcii je čas použiteľnosti suspenzie 14 dní pri izbovej teplote.

Pripravenú suspenziu uchovávajte vo vzpriamenej polohe.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Adempas obsahuje**

* Liečivo je riociguát.

Po príprave obsahuje perorálna suspenzia 10,5 g granulátu a 200 ml vody, čo predstavuje 208 ml suspenzie s 0,15 mg riociguátu na ml.

* Ďalšie zložky sú: kyselina citrónová, bezvodá (E330), jahodová príchuť, hypromelóza, manitol (E 421), mikrokryštalická celulóza a karmelóza, sodná soľ, benzoát sodný (E 211) (ďalšie informácie o benzoáte sodnom a sodíku nájdete na konci časti 2), sukralóza (E 955), xantánová guma (E 415).

**Ako vyzerá Adempas a obsah balenia**

Adempas je biely alebo takmer biely granulát.

Obsah balenia:

* + Jedna fľaša (hnedé sklo) obsahujúca 10,5 g granulátu Adempas, uzavretá detským bezpečnostným uzáverom so závitom,
	+ Jedna striekačka na vodu s objemom 100 ml (len na jednorazové použitie), ktorá sa používa na meranie a pridanie 200 ml vody do fľaše,
	+ Jeden adaptér na fľašu a modré striekačky,
	+ Dve modré 5 ml striekačky s modrým piestom na odber a perorálne podanie Adempasu (1 je náhradná striekačka). Stupnica modrej 5 ml striekačky sa začína na značke 1 ml. Značky stupnice sú v odstupoch po 0,2 ml.
	+ Dve modré 10 ml striekačky s modrým piestom na odber a perorálne podanie Adempasu (1 je náhradná striekačka). Stupnica modrej 10 ml striekačky sa začína na značke 2 ml. Značky stupnice sú v odstupoch po 0,5 ml.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemecko

**Výrobca**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

**Návod na použitie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250 ml fľaša obsahujúca 10,5 g granulátu Adempas na prípravu perorálnej suspenzie** **Liečivo: riociguát****Príprava a podávanie perorálnej suspenzie (zmes granulátu a vody)** |
|  | **Predtým, ako začnete**  | * Adempas suspenzia je určená len na perorálne použitie.
* Lekár vášho dieťaťa vám povie správny objem dávky a frekvenciu podávania.
	+ - **Vždy** používajte objem predpísaný lekárom vášho dieťaťa a správne dávkovanie a frekvenciu podávania si nechajte napísať do určeného políčka na vonkajšej strane škatuľky. Škatuľku si ponechajte počas doby používania. Ak to nie je uvedené v políčku, požiadajte lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika, aby vám poskytol príslušné informácie.
* **Dávku sami nemeňte.**
* Pred prvým použitím Adempasu a pred podaním každej dávky si pozorne prečítajte všetky časti návodu na použitie.
* Pred začatím prípravy sa uistite, že ste porozumeli pokynom. V opačnom prípade sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.
* Návod na použitie si uschovajte, aby ste sa k nemu mohli neskôr počas používania Adempasu vrátiť.
* Ďalšie informácie týkajúce sa Adempasu nájdete v písomnej informácii.
 |
|  | **Upozornenia:**  | Jednotlivé súčasti **nerozbaľujte**, kým to nie je uvedené v pokynoch.**Nepoužívajte** Adempas, ak bola niektorá z častí otvorená alebo poškodená.**Nepoužívajte** Adempas po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke.V škatuľke sú malé časti. Tie môžu zablokovať dýchacie cesty a viesť k riziku udusenia. **Uchovávajte mimo dosahu dojčiat a malých detí.****Nepoužívajte** modré striekačky pre viacerých pacientov, pretože to môže viesť k infekciám.Postupujte podľa tohto „Návodu na použitie“, ako pripraviť a používať perorálnu suspenziu Adempas, a v prípade **akýchkoľvek otázok** sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo miestneho zástupcu uvedeného na konci písomnej informácie lieku Adempas. |
|  | **Obsah balenia** | Každá škatuľka obsahuje tieto súčasti: |
|  |  | **1 fľaša s detským bezpečnostným uzáverom** obsahujúca granulát Adempas |
|  |  | **1 zabalená 100 ml striekačka na vodu** (len na jednorazové použitie) |
|  |  | **1 zabalený adaptér na fľašu** |
|  |  | **2 zabalené 5 ml** **modré striekačky** (1 je náhradná striekačka) |
|  |  | **2 zabalené 10 ml** **modré striekačky** (1 je náhradná striekačka)  |
|  | **Používanie Adempasu**  | * Suspenzia Adempas je určená len na perorálne použitie.
	+ - Lekár vášho dieťaťa vám povie správny objem dávky a frekvenciu podávania.
		- **Vždy** používajte objem predpísaný lekárom vášho dieťaťa a správne dávkovanie a frekvenciu podávania si nechajte napísať do určeného políčka na vonkajšej strane škatuľky. Škatuľku si ponechajte počas doby používania.

Ak to nie je uvedené v políčku, požiadajte lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika, aby vám poskytol príslušné informácie.* **Dávku sami nemeňte.**
* Postupujte podľa podrobného návodu na použitie uvedeného v nasledujúcich kapitolách.
* Návod na použitie si uschovajte, aby ste sa k nemu mohli neskôr počas používania lieku Adempas vrátiť.
* Dbajte na dodržiavanie pokynov týkajúcich sa podávania.
 |
|  | **Príprava perorálnej suspenzie** |
|  | **Príprava – Pripravte sa** | Príprava suspenzie sa vykonáva len raz pri každej novej škatuľke. Pred prípravou perorálnej suspenzie: |
|  |  | 1. Predtým než začnete, budete potrebovať nasledujúce vybavenie:
	* + Pripravte si dve nádoby (napríklad pohár alebo misku)
* Jedna nádoba je naplnená pitnou vodou,
* Druhá nádoba je prázdna.
 |
|  |  | 1. Pripravte si tieto ďalšie pomôcky:
	* + Nádoba s najmenej 300 ml nesýtenej pitnej vody izbovej teploty,
* Vreckovka na zotretie prebytočnej vody.
 |
|  |  | 1. Dôkladne si umyte ruky mydlom a potom ich osušte.
 |
|  |  | 1. Skontrolujte dátum exspirácie na obale.

**Nepoužívajte** liek, ak uplynula doba jeho použiteľnosti. |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Pridanie 200** **ml vody do 250 ml fľaše s granulátom**  |
|  |  | Vždy keď začnete používať novú škatuľku, použite len materiály, ktoré sú k dispozícii v novej škatuľke.* Fľašku jemne poklepte rukou, kým sa granulát voľne nepohybuje.
* **Dávajte pozor,** nakoľko fľaša je vyrobená zo skla.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Odskrutkujte detský bezpečnostný uzáver fľaše (zatlačte ho nadol a otočte proti smeru hodinových ručičiek).
 |
|  |  | 1. Rozbaľte striekačku na vodu.
 |
|  |  | 1. Ponorte hrot striekačky do nádoby s vodou.
2. Natiahnite objem väčší ako 100 ml.
3. Na tento účel vytiahnite piest smerom k sebe a dbajte na to, aby hrot striekačky zostal po celý čas pod hladinou vody. Tým sa zabráni vzniku vzduchových bublín v striekačke.
4. Vyberte striekačku z vody.
 |
|  |  | 1. Otočte striekačku na vodu tak, aby hrot smeroval nahor.

🡪 Všetky vzduchové bubliny sa pri držaní striekačky smerom nahor presunú na vrchol.Poklepte ju prstami, aby ste ešte viac posunuli prípadné vzduchové bubliny nahor. |
|  |  | 1. Tlačte na piest, kým horný krúžok piestu nedosiahne značku 100 ml.

🡪 Pri stlačení piestu môže z hrotu striekačky na vodu vytekať voda. Túto zvyškovú vodu môžete zotrieť pomocou vreckovky.**Upozornenie:**Horný krúžok čierneho piestu **musí byť presne v línii so značkou 100** **ml**, aby sa dosiahla správna koncentrácia suspenzie. |
|  |  | 1. Pokračujte v držaní striekačky na vodu s hrotom smerujúcim nahor a pozorne skontrolujte, či voda v striekačke:
* má správny objem,
* neobsahuje vzduchové bubliny.

Malé vzduchové bubliny nie sú kritické, ale veľké vzduchové bubliny sa musia odstrániť. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Ak nie je striekačka na vodu správne naplnená alebo obsahuje príliš veľa vzduchu:
	1. Vyprázdnite striekačku na vodu
	2. Zopakujte kroky c. až i.
 |
|  |  | 1. Naplnenú striekačku na vodu umiestnite na horný okraj otvoru fľaše.
 |
|  |  | 1. Fľašu držte pevne.

Pomaly stlačte piest nadol.**Do fľaše sa musí preniesť celý objem vody.** |
|  |  | 1. **Zopakujte kroky rekonštitúcie („c“ až „l“) ešte raz.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Upozornenie:****Fľaša s granulátom sa naplní celkovo 200** **ml vody (2 x 100** **ml).** |
|  | **Nasadenie adaptéra a miešanie perorálnej suspenzie** |
|  |  | 1. Rozbaľte adaptér na fľašu.
 |
|  |  | 1. Adaptér **úplne** zasuňte do hrdla fľaše.
 |
|  |  | 1. Fľašu pevne uzavrite uzáverom so závitom.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Fľašu **jemne** pretrepávajte **aspoň 60 sekúnd**.

🡪 Tým sa má dosiahnuť dobre premiešaná suspenzia. |
|  |  | 1. Skontrolujte, či je suspenzia dôkladne premiešaná:
* žiadne hrudky,
* žiadne usadeniny.
 |
|  | **Upozornenie:**  | Pre správnu dávku: suspenzia **nesmie** obsahovať **žiadne** hrudky ani usadeniny. Nepoužívajte liek ak sú v suspenzii hrudky alebo usadeniny. |
|  |  | 1. Ak sa v nej nachádzajú **hrudky alebo usadeniny**

🡪 otočte fľašu hore dnom🡪 pretrepávajte ňou v rôznych smeroch🡪 ak je to potrebné, chvíľu počkajte a znova ňou pretrepte, kým v nej nezostanú žiadne hrudky ani usadeniny.**Do fľaše nepridávajte viac vody.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | Suspenzia má trvanlivosť 14 dní pri izbovej teplote.1. Na etiketu fľaše napíšte dátum exspirácie práve pripravenej suspenzie.

**Dátum exspirácie (dátum rekonštitúcie + 14 dní)**Zobrazený piktogram je len príkladom.  |
|  | **Nastavenie predpísanej dávky s každou novou modrou striekačkou** |
|  | **Upozornenie:**  | **Po zafixovaní dávky na modrej striekačke dávku nemožno zmeniť.*** **Neodstraňujte odlepiteľný štítok, kým nebudete na to vyzvaní v návode na použitie.**
* Modrá striekačka je vybavená **červeným** tlačidlom na nastavenie objemu. Toto tlačidlo je spočiatku zakryté odlepiteľným štítkom.
* Stlačením **červeného** tlačidla sa nastaví objem striekačky, čo možno vykonať len raz.
* **Nestláčajte** **červené** tlačidlo, kým vám to návod na použitie neukáže.
 |
|  | **Výber vhodnej modrej striekačky** | Súčasťou tohto balenia sú modré striekačky s rôznymi objemami:* **5 ml modré striekačky** pre dávky od **1 ml do 5 ml.**
* **10 ml modré striekačky** pre dávky nad **5 ml.**

V prípade, že predpísaná dávka je 11 ml: Použite 2 x 5,5 ml s 10 ml modrou striekačkou. |
|  | A syringe with label  Description automatically generatedŠtítok | 1. Vyberte jednu vhodnú modrú striekačku podľa dávky predpísanej lekárom vášho dieťaťa.
2. Rozbaľte modrú striekačku.
 |
|  | **Nastavenie požadovanej dávky na novej modrej striekačke** | Modrá striekačka má stupnicu (ml).* Stupnica 5 ml modrej striekačky začína značkou 1 ml. Značky stupnice sú v odstupoch po 0,2 ml.
* Stupnica 10 ml modrej striekačky začína značkou 2 ml. Značky stupnice sú v odstupoch po 0,5 ml.
 |
|  |  |  |
|  |  | 1. Skontrolujte dávku uvedenú v príslušnom poli na vonkajšej strane škatuľky.
 |
|  |  | 1. **Ak informácie nie sú k dispozícii:**

Požiadajte svojho lekára, aby vám ich poskytol. |
|  |  | 1. Modrú striekačku držte hrotom smerom nahor.
 |
|  |  | 1. **Pomaly** ťahajte piest, kým horný okraj nedosiahne značku objemu, ktorý sa má podať.

Pri pohybe piestu budete počuť „kliknutie“ pri každej nastaviteľnej značke stupnice. |
|  | **Upozornenie:**  | Horný okraj piestu **musí byť presne zarovnaný** so správnou značkou podávaného objemu**.** |
|  |  | **Dávajte pozor, aby ste nevytiahli** piest za risku objemu, ktorý sa má podať.Dávajte pozor, aby ste pri ťahaní piestu **netlačili** na štítok. |
|  |    | 1. **Úplne** odstráňte odlepiteľný štítok na modrej striekačke.

Teraz môžete vidieť **červené** tlačidlo na nastavenie objemu.1. Opäť skontrolujte polohu piestu. Uistite sa, že horný okraj piestu je presne v línii so správnou značkou objemu, ktorý sa má podať.
2. **Ak poloha modrého piestu nezodpovedá požadovanému objemu:**

Primerane ho upravte. |
|  |  | 1. Ak poloha modrého piestu zodpovedá požadovanému objemu, stlačte raz **červené** tlačidlo, čím nastavenie zafixujete.

🡪 Pri stlačení **červeného** tlačidla sa ozve kliknutie.🡪 Požadovaná dávka je teraz nastavená. |
|  | **Upozornenie:**  | * Ak zistíte, že bola zvolená nesprávna dávka (bolo stlačené červené tlačidlo), použite príslušnú náhradnú modrú striekačku.
* Zopakujte kroky „a“ až „h“ s novou modrou striekačkou.
 |
|  |  | 1. Zatlačte piest v modrej striekačke smerom nahor, pokiaľ to ide.

Teraz môžete použiť modrú striekačku. |
|  | **Podávanie perorálnej suspenzie**  |
|  | **Pretrepávanie perorálnej suspenzie** | Pri každom požadovanom podaní postupujte podľa nižšie uvedených krokov. |
|  | **Upozornenie:**  | Ak bola suspenzia uchovávaná v chladničke, nechajte ju zohriať na izbovú teplotu. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Pred každou dávkou **jemne** pretrepávajte fľašu aspoň **10 sekúnd**. Tým sa má dosiahnuť dobre premiešaná suspenzia.
 |
|  |  | 1. Skontrolujte, či je suspenzia dôkladne premiešaná, t. j. neobsahuje:
* žiadne hrudky,
* žiadne usadeniny.
1. **Ak sú prítomné hrudky alebo usadeniny:** Zopakujte predchádzajúci krok „a “+„b“.
 |
|  | **Poznámka** | * Pretrepanie môže viesť k tvorbe peny.
* Nechajte fľašu stáť, kým sa pena nerozpustí.
* Väčší otvor viditeľný na adaptéri slúži na pripojenie modrej striekačky.
* Na povrchu adaptéra fľaše by nemala byť žiadna tekutina.
 |
|  |  | 1. Odskrutkujte uzáver fľaše, ale adaptér nechajte na vrchnej časti fľaše.
2. **Ak je na adaptéri tekutina:** Tekutinu odstráňte čistou vreckovkou.
 |
|  |  |  |
|  | **Odber požadovanej dávky**  |  |
|  |  | 1. Fľašu udržiavajte vo zvislej polohe. Hrot modrej striekačky **úplne** zasuňte do veľkého otvoru adaptéra.
 |
|  |  | 1. Otočte fľašu hore dnom.
2. **Pomaly** ťahajte modrý piest, kým sa nezastaví (t. j. kým sa nedosiahne nastavená dávka).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Starostlivo skontrolujte, či sa v modrej striekačke nenachádza vzduch.

Menšie vzduchové bubliny nie sú kritické.1. **Ak sa v nej nachádzajú veľké vzduchové bubliny:**
* Vráťte suspenziu do fľaše úplným zatlačením piestu do modrej striekačky.
* Zopakujte vyššie uvedené kroky „b“ až „e“.
1. Vráťte fľašu do zvislej polohy.
2. **Opatrne** vyberte modrú striekačku z adaptéra.
3. Držte modrú striekačku vo zvislej polohe a skontrolujte, či:🡪 je hrot naplnený,🡪 bol naplnený správny objem,🡪 nie sú prítomné žiadne veľké vzduchové bubliny.
 |
|  |  | 1. **Ak sa v hrote nachádzajú veľké vzduchové bubliny alebo vzduch:**
* Hrot modrej striekačky opäť úplne zasuňte do veľkého otvoru adaptéra.
* Vráťte suspenziu do fľaše úplným zatlačením piestu do modrej striekačky.
* Opakujte kroky „b“ až „h“, kým nebudú viditeľné žiadne veľké vzduchové bubliny.
1. Uzavrite fľašu uzáverom so závitom.Suspenziu podajte ihneď po naplnení modrej striekačky.
 |
|  | **Podanie predpísanej dávky** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Vložte modrú striekačku do úst pacienta.
2. Jej hrot nasmerujte do líca, aby ste umožnili prirodzené prehĺtanie.
3. **Pomaly** tlačte piest nadol, kým sa piest nezastaví (modrá striekačka je úplne prázdna).
4. Uistite sa, že pacient prehltol celú dávku.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Povzbudzujte pacienta, aby sa následne napil tekutiny. |
|  | **Upozornenie:**  | * **Pacient musí prehltnúť celú dávku lieku.**
 |
|  | **Čistenie a uchovávanie** |
|  | **Modrá striekačka sa musí po každom podaní vyčistiť** | Pri čistení pomôcky postupujte podľa nižšie uvedených krokov. Na zabezpečenie správneho čistenia sú potrebné celkovo **tri** cykly čistenia. |
|  |  |  |
|  | **Čistenie** |  |
|  | **Upozornenie:**  | * Modrú striekačku nečistite v umývačke riadu.
* Modrú striekačku nikdy nevyvárajte.
 |
|  |  | 1. Ponorte hrot modrej striekačky do nádoby s vodou.
2. Natiahnite vodu, kým sa piest nezastaví.
 |
|  |  | c. Vyprázdnite modrú striekačku do pripravenej prázdnej nádoby. |
|  |  | d. Zopakujte kroky „a“ až „c“ **ešte dvakrát**.e. Po vyčistení zatlačte piest späť, kým sa nezastaví.f. Vonkajší povrch striekačky osušte čistou vreckovkou. |
|  | **Uchovávanie** | Modrú striekačku uchovávajte na čistom a suchom mieste až do ďalšieho použitia. Uchovávajte mimo dosahu slnečného svetla. |
|  | **Likvidácia**  | Všetok nepoužitý liek alebo odpadový materiál, striekačky a adaptér sa majú zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami. |