

**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*: žltlooranžové, 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.

Účinnosť bola preukázaná u pacientov s PAH, vrátane PAH idiopatickej alebo dedičnej etiológie alebo PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva (pozri časť 5.1).

###### *Pediatrickí pacienti*

Adempas je indikovaný na liečbu PAH u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg a 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 o 0,5 mg 3-krát denne každé dva týždne až po maximálne 2,5 mg 3-krát denne, ak je systolický krvný tlak  $\geq 95$  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 vo veku 6 rokov a starší*

Adempas je dostupný na pediatrické použitie ako tableta pre pacientov s telesnou hmotnosťou  $\geq 50$  kg. Dávka riociguátu sa má titrovať na základe systolického krvného tlaku pacienta a všeobecnej znášanlivosti podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára/poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Ak je systolický krvný tlak  $\geq 90$  mmHg pre vekovú skupinu 6 až <12 rokov alebo  $\geq 95$  mmHg pre vekovú skupinu 12 až <18 rokov a pacient nemá žiadne prejavy alebo príznaky hypotenzie, dávka sa má zvýšiť o 0,5 mg každé 2 týždne na maximálnu dávku 2,5 mg 3-krát denne.

Ak systolický krvný tlak klesne pod tieto stanovené hladiny, 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 stanovené hladiny alebo pacient vykazuje prejavy a príznaky hypotenzie, aktuálna dávka sa má znížiť o 0,5 mg 3-krát denne.

*(Ďalšie informácie ohľadne iných indikácií a iných vekových skupín nájdete nižšie)*

#### 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.

#### 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 údaje u detí 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 údaje u detí 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 zväziť úvodnú dávku 0,5 mg 3-krát denne. Na začiatku a počas liečby je potrebné monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie. Zníženie dávky treba zväziť u pacientov užívajúcich riociguát v dávkach vyšších alebo rovných 1,0 mg, ak sa u pacienta rozvinú prejavy alebo príznaky hypotenzie (pozri časti 4.4 a 4.5).

K dispozícii nie sú žiadne údaje u detí 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 nefajčiarimi 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*

Tablety sa vo všeobecnosti môžu 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, ako je napríklad jablčné pyré, a podať perorálne (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Súbežné podávanie s inhibítormi PDE-5 (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 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 pľúcny 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, hematémézou 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 výtoky 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 opatnosťou.

## 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 skúšaní 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 opatnosť.

## 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 opatnosť.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím riociguátu u pacientov so zvýšenými hladinami pečenevých 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).

## Súbežné používanie s inými liekmi

- Súbežné používanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P-gp / BCRP, ako sú napríklad azolové antimykotiká (napríklad ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napríklad ritonavir) má za následok výrazné zvýšenie expozície riociguátu (pozri časti 4.5 a 5.2).
- Pred predpísaním riociguátu pacientom užívajúcim stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP treba zvážiť pomer prínosu a rizika individuálne u každého pacienta. Na zmiernenie rizika hypotenzie treba zvážiť zníženie dávky a monitorovanie prejavov a príznakov hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.5).

- 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 používanie riociguátu so silnými inhibítormi CYP1A1, ako je napríklad inhibitor tyrozínkinázy erlotinib a so silnými inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp) / proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), ako je napríklad imunosupresívum cyklosporín A, môže zvyšovať expozíciu riociguátu (pozri časti 4.5 a 5.2). Tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou. Má sa sledovať krvný tlak a zvážiť zníženie dávky riociguátu.

#### 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 dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých. 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 receptora (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 skúšaní, pričom počas prechodného obdobia neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti. 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) a funkčná trieda podľa WHO I/II/III/IV, (2/52/46/0) %, srdcový index (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Stimulátory rozpustnej guanylátcyklázy*

Súbežné použitie 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*

##### *Vysoko aktívna antiretrovírusová liečba (Highly active antiretroviral therapy, HAART)*

*In vitro*, abakavir, rilpivirín, efavirenz, ritonavir, kobicistát a elvitegravir inhibovali CYP1A1 a metabolizmus riociguátu v uvedenom poradí, pričom abakavir je najsilnejší inhibítor. Kobicistát, ritonavir, atazanavir a darunavir sú tiež klasifikované ako inhibítory CYP3A. Okrem toho, ritonavir preukázal inhibíciu P-gp.

Vplyv HAART (vrátane rôznych kombinácií abakaviru, atazanaviru, kobicistátu, darunaviru, dolutegraviru, efavirenzu, elvitegraviru, emtricitabínu, lamivudínu, rilpivirínu, ritonaviru a tenofoviru) na expozíciu riociguátu sa sledoval v štúdiu zameranej na pacientov s HIV. Súbežné podávanie kombinácií HAART viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC až o približne 160 % a k zvýšeniu priemernej hodnoty C<sub>max</sub> 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.

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, napr. ako súčasť HAART, treba zvážiť podanie redukovanej úvodnej dávky. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Antimykotiká*

*In vitro* sa preukázalo, že ketokonazol, klasifikovaný ako silný inhibítor CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp), je inhibítor viacerých dráh CYP a P-gp/proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) pri metabolizme a vylučovaní riociguátu (pozri časť 5.2). 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  $C_{max}$  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.

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, ako napr. ketokonazol, posakonazol alebo itraconazol, treba zvážiť podanie redukovanej úvodnej dávky. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Lieky silno inhibujúce P-gp / BCRP, ako napríklad imunosupresívny cyklosporín A, sa majú používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Spomedzi rekombinantných izoform 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 (pozri časť 4.4).

#### *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  $C_{max}$  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 riadte 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 riadte 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 granisetron.

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 subjektom ženského pohlavia. 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

Nevykonal 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 užíli 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  $\geq 10\%$  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 Adempasu 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 Adempasom sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1:** Nežiaduce reakcie hlásené s Adempasom u dospelých pacientov v skúšaní 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 skúšaní 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 dlhoboj 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.

### **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 liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)  
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). Vnútrobnkový 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 tolerance 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 pľúcnnej 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

<b>Celková populácia pacientov</b>	<b>Riociguát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
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]	46 25 až 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Pacienti s funkčnou triedou III</b>	<b>Riociguát (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	56 29 až 83	
<b>Pacienti s funkčnou triedou II</b>	<b>Riociguát (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
<b>Populácia neoperovateľných pacientov</b>	<b>Riociguát (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
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	54 29 až 79	
<b>Populácia pacientov s CTEPH po PEA</b>	<b>Riociguát (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>

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

<b>PVR</b>	<b>Riociguát (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Východisková hodnota ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdiel v porovnaní s placebom ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) 95 % CI, [hodnota p]	-246,4 -303,3 až -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-pro BNP</b>	<b>Riociguát (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Zmena funkčnej triedy podľa WHO</b>	<b>Riociguát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
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 udalosti vedúce k predčasnemu 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)**

Dĺžka liečby v CHEST-2	Zmeny vo funkčnej triede (podľa WHO) (n (%) pacientov)		
	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

<b>Celková populácia pacientov</b>	<b>Riociguát ITD (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguát CT (n=63)</b>
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]	36 20 m až 52 m [ $< 0,0001$ ]		
<b>Pacienti s funkčnou triedou III</b>	<b>Riociguát ITD (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riociguát CT (n=39)</b>
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	58 35 to 81		
<b>Pacienti s funkčnou triedou II</b>	<b>Riociguát ITD (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguát CT (n=19)</b>
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		
<b>Populácia predtým neliečených pacientov</b>	<b>Riociguát ITD (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguát CT (n=32)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Zmena v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	38 14 m až 62 m		
<b>Populácia predtým liečených pacientov</b>	<b>Riociguát ITD (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguát CT (n=31)</b>
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	36 15 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**

<b>PVR</b>	<b>Riociguát ITD (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riociguát CT (n=58)</b>
Východisková hodnota (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Zmena v porovnaní s placebom (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % CI, [hodnota p]	-225,7 -281,4 až -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguát ITD (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riociguát CT (n=54)</b>
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 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Zmena funkčnej triedy podľa WHO</b>	<b>Riociguát ITD (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riociguát CT (n=63)</b>
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**

<b>Udalosti klinického zhoršenia</b>	<b>Riociguát ITD (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguát CT (n=63)</b>
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 udalosti vedúce k predčasnemu 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 skúšaníach. 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)**

Dĺžka liečby v PATENT-2	Zmeny vo funkčnej triede (podľa WHO) (n (%) pacientov)		
	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 štúdiu 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 ( $\geq 6$  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 udalostí.

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 štúdiu PATENT-CHILD. Všetci pacienti naďalej dostávali riociguát v kombinácii buď s ERA alebo ERA + PCA. Priemerný celkový čas expozície liečbe riociguátom bol 109,79 $\pm$ 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 %) účastníkov vrátane hlavnej fázy. Hospitalizácia z dôvodu pravostranného zlyhania srdca sa hlásila u 5 (20,8 %) účastníkov. 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 udalostí u pacientov liečených riociguátom a nedostatočnej účinnosti. Viac pacientov užívajúcich riociguát zomrelo (11 % oproti 4 %) a malo závažné nežiaduce udalosti (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 ( $C_{max}$ ) dosahovanými 1-1,5 hodiny po užití tablety. Užívanie s jedlom mierne znižovalo hodnotu AUC riociguátu, hodnota  $C_{max}$  bola znížená o 35 %.

Biologická dostupnosť (AUC a  $C_{max}$ ) riociguátu podávaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej v jablčnom pyré alebo vo vode je porovnateľná s celou tabletou (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Deti dostávali tabletu riociguátu s jedlom alebo bez jedla. Populačné farmakokinetické modelovanie ukázalo, že riociguát sa po perorálnom podaní rýchlo absorboval u detí aj dospelých.

### 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  $V_{ss}$  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 uhl'ovodíkov, ktoré sú prítomné napríklad v cigaretovom dyme.

#### *Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa metabolizmu špecifické pre deti.

#### 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. Počas eliminácie je približne 7 hodín u zdravých subjektov a približne 12 hodín u pacientov.

##### *Pediatrická populácia*

K dispozícii nie je žiadna štúdia hmotnostnej rovnováhy ani údaje týkajúce sa metabolizmu špecifické pre deti. Hodnota 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 ( $t_{1/2}$ ) 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 klírnsu.

##### *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 údaje u detí 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 subjektmi. 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 údaje u detí 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 skúšaní 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) výskyt potratu a fetálnej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
krospovidón (typ B)  
hypromelóza 5 cP  
magnéziumstearát  
monohydrát laktózy  
nátriumlaurylsulfát

#### Filmový obal:

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**

3 roky

### **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 REGISTRÁCI**

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  
<http://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 VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

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

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 ČITATELNÉ 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 REGISTRÁCI**

Bayer (logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po  
Ut  
St  
Št  
Pi  
So  
Ne





## **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.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- 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).
- Táto písomná informácia bola napísaná tak, že ju číta osoba užívajúca liek. Ak podávate tento liek vášmu dieťaťu, v celom texte nahraďte oslovenie „vy“ s „vaše 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). Pôsobí tak, že rozširuje krvné cievy, ktoré vedú od srdca k pľúcam.

Adempas sa používa u dospelých a detí na liečbu niektorých foriem pľúcnej hypertenzie, stavu, kedy sa tieto krvné cievy zúžia, čo sťažuje srdcu pumpovanie krvi cez pľúca a to vedie k vysokému tlaku v cievach. Pretože srdce musí pracovať viac, ako je bežné, ľudia s pľúcnou hypertenziou sa cítia unavení, mávajú závraty a ťažšie sa im dýcha.

Rozšírením zúžených tepien Adempas zlepšuje schopnosť vykonávať fyzickú aktivitu, t.j. prejsť väčšiu vzdialenosť.

Adempas sa používa pri dvoch typoch pľúcnej hypertenzie:

- **Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)**  
Tablety Adempas sa používajú na liečbu CTEPH u dospelých pacientov. Pri CTEPH sú krvné cievy pľúc upchaté alebo zúžené krvnými zrazeninami. Adempas 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.
- **Určité druhy pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH)**  
Tablety Adempas sa používajú na liečbu PAH u dospelých a detí vo veku do 18 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 50 kg. Pri PAH sú steny krvných ciev v pľúcach zhrubnuté a cievy sú zúžené. Adempas je určený len na niektoré formy PAH, t.j. na idiopatickú PAH (príčina PAH je neznáma), dedičnú PAH a PAH spôsobenú ochorením spojivových tkanív. Váš lekár to

preverí. Adempas sa môže užívať samostatne alebo spolu s niektorými inými liekmi používanými na liečbu PAH.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Adempas

### Neužívajte Adempas ak:

- užívate **inhibítory PDE5** (napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil). Sú to lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v tepnách pľúc (PAH) alebo erektilnej dysfunkcie.
- máte **závažné problémy s pečeňou** (závažnú poruchu funkcie pečene).
- ste **alergický** na riociguát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste **tehotná**.
- užívate **nitráty** alebo **donory oxidu dusnatého** (ako je amylnitrit) v akejkoľvek forme, lieky často používané na liečbu vysokého krvného tlaku, bolesti na hrudníku alebo ochorenia srdca. To zahŕňa aj rekreačné drogy nazývané „poppers“.
- užívate iné lieky podobné Adempasu (**stimulátor rozpustnej guanylátcyklázy**, ako je vericiguát). Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.
- máte **nízky krvný tlak** (systolický krvný tlak u detí vo veku 6 až menej ako 12 rokov nižší ako 90 mmHg, u pacientov vo veku 12 rokov a viac nižší ako 95 mmHg) pred prvým začatím liečby týmto liekom.
- máte **zvýšený krvný tlak** v pľúcach súvisiaci so zjazvením pľúc neznámej príčiny (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:

- ste nedávno mali závažné **krvácanie z pľúc**.
- ste podstúpili liečbu na zastavenie **vykašliavania krvi** (bronchiálna arteriálna embolizácia),
- užívate **lieky na riedenie krvi** (antikoagulanciá), pretože môžu spôsobiť krvácanie z pľúc. Váš lekár u vás bude pravidelne vykonávať vyšetrenie krvi a merať krvný tlak.
- pociťujete **dýchavičnosť**, môže to byť spôsobené nahromadením tekutiny v pľúcach. Ak k tomuto dôjde, poraďte sa so svojím lekárom.
- máte príznaky **nízkeho krvného tlaku** (hypotenzie), ako sú závrat, točenie hlavy alebo mdloby, alebo ak užívate lieky na zníženie krvného tlaku alebo lieky na odvodnenie, alebo ak máte problémy so srdcom alebo krvným obehom. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám bude kontrolovať krvný tlak. Ak ste starší ako 65 rokov, máte zvýšené riziko vzniku nízkeho krvného tlaku.
- užívate lieky na **liečbu plesňových infekcií** (napr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) alebo lieky na **liečbu infekcie HIV** (napr. abakavir, atazanavir, kobicistát, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabín, lamivudín, rilpivirín, ritonavir a tenofovir). Váš lekár bude sledovať váš zdravotný stav a zväží podanie nižšej začiatkovej dávky Adempasu.
- podstupujete **dialýzu** alebo vaše **obličky nefungujú správne** (klírens kreatinínu < 30 ml/minútu), pretože v takom prípade sa neodporúča používať tento liek.
- máte **stredne závažné ochorenie pečene** (poruchu funkcie pečene).
- ste začali alebo prestali **fajčiť** počas liečby týmto liekom, pretože to môže ovplyvniť hladinu riociguátu vo vašej krvi.

### Deti a dospelávajúci

Tablety Adempas sa nemajú používať u detí mladších ako 6 rokov a dospelávajúcich s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg. Účinnosť a bezpečnosť sa v nasledovných vekových skupinách nestanovovali:

- deti vo veku menej ako 6 rokov, kvôli obavám o bezpečnosť.
- deti s PAH s príliš nízkym krvným tlakom:
  - vo veku 6 až menej ako 12 rokov s krvným tlakom nižším ako 90 mmHg pri začatí liečby,

- o vo veku 12 až menej ako 18 rokov s krvným tlakom nižším ako 95 mmHg pri začatí liečby.
- deti a dospelávajúci s inými formami tohto ochorenia, napr. CTEPH vo veku menej ako 18 rokov.

### 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 v prípade liekov používaných na liečbu:

- vysokého krvného tlaku alebo ochorenia srdca (napríklad **nitráty** a **amylnitrit** v akejkoľvek forme alebo iný **stimulátor rozpustnej guanylátcyklázy** (ako je vericiguát)). Tieto lieky nesmiete užívať spolu s Adempasom.
- vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach (pľúcne tepny), pretože niektoré z týchto liekov (**sildenafil** a **tadalafil**) by sa nemali užívať spolu s Adempasom. Iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach, ako napríklad **bosentan** a **iloprost**, sa môžu používať s Adempasom, ale mali by ste to povedať vášmu lekárovi.
- erektilnej dysfunkcie (ako napríklad **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**), pretože sa nemajú užívať spolu s Adempasom.
- plesňových infekcií (ako napríklad **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol**) alebo infekcie HIV (ako napríklad **abakavir**, **atazanavir**, **kobicistát**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabín**, **rilpivirín** alebo **ritonavir**). Môže byť potrebné zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak už užívate niektorý z týchto liekov a začínate liečbu Adempasom, váš lekár bude sledovať váš zdravotný stav a zváži podanie nižšej začiatkovej dávky Adempasu.
- epilepsie (napríklad **fenytoín**, **karbamazepín**, **fenobarbital**).
- depresie (**ľubovník bodkovaný**).
- zabraňujúcu odmietnutiu transplantovaných orgánov (**cyklosporín**).
- bolesti kĺbov a svalov (**kyselina niflumidová**).
- rakoviny (ako napríklad **erlotinib**, **gefitinib**).
- ochorenia žalúdka alebo pálenia záhy (**antacidá**, ako napríklad **hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý**). Tieto lieky sa majú užívať aspoň 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po užití Adempasu.
- nevoľnosti, vracania (pocit alebo napínanie na vracanie) (ako napríklad granisetron).

### Fajčenie

Ak fajčíte, odporúča sa, aby ste prestali, pretože fajčenie môže znižovať účinnosť týchto tabliet. Ak fajčíte alebo ak prestanete fajčiť počas liečby, povedzte to vášmu lekárovi. Môže byť potrebná úprava dávky.

### Antikoncepcia, tehotenstvo a dojčenie

#### *Antikoncepcia*

Ženy a dospelávajúce dievčatá v plodnom veku musia počas liečby Adempasom používať účinnú antikoncepciu.

#### *Tehotenstvo*

Neužívajte Adempas počas tehotenstva. Taktiež sa odporúča, aby ste si každý mesiac robili tehotenský test. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### *Dojčenie*

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože by to mohlo uškodiť vášmu dieťaťu. Počas užívania tohto lieku nedojčíte. váš lekár spolu s vami rozhodne buď ukončiť dojčenie alebo ukončiť užívanie 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 dávke, 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 ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety Adempas sú dostupné pre pacientov vo veku 6 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 50 kg.

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách. 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.

#### Rozdrvené tablety:

Ak máte problémy s prehĺtnutím celej tablety, poraďte sa so svojim lekárom o iných spôsoboch užívania Adempasu. Tabletú môžete pred jej užitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je napríklad jablčné pyré.

### **Dávka**

Odporúčaná začiatková dávka je 1 tableta obsahujúca 1 mg užívaná 3-krát denne po dobu 2 týždňov. Tablety sa majú užívať 3-krát denne, každých 6 až 8 hodín. Vo všeobecnosti sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak ste však náchylný k nízkemu krvnému tlaku (hypotenzii), nemali by ste zmeniť užívanie Adempasu s jedlom na užívanie bez jedla, pretože to môže ovplyvniť vašu reakciu na liek.

Počas prvých týždňov liečby bude musieť váš lekár merať váš krvný tlak aspoň dvakrát týždenne. Väš 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.

#### *Špeciálne upozornenia pre pacientov, ktorí majú problémy s obličkami alebo pečeňou*

Ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, povedzte to svojmu lekárovi. Väš lekár môže upraviť dávku. Ak máte závažné problémy s pečeňou, neužívajte Adempas.

#### *Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší*

Ak máte 65 rokov alebo viac, lekár vám bude veľmi opatrne upravovať dávku Adempasu, pretože riziko nízkeho krvného tlaku je u vás vyššie.

#### *Zvláštne upozornenie pre pacientov, ktorí fajčia*

Ak začnete alebo prestanete fajčiť počas liečby týmto liekom, povedzte to svojmu lekárovi. Väš lekár môže 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 ošetrovanie.

### **Ak zabudnete užiť Adempas**

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

### **Ak prestanete užívať Adempas**

Neprestávajúce užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom, pretože tento liek zabraňuje postupu vášho ochorenia. Ak prestanete užívať tento liek na 3 dni alebo dlhšie, pred opätovným začatím užívania tohto lieku to oznámte vášmu lekárovi.

### **Ak u vás dochádza k zmene liečby medzi sildenafilom alebo tadalafilom a Adempasom**

Po užívaní predchádzajúcich liekov a pred užívaním nových liekov musíte mať prestávku, aby sa zabránilo ich vzájomnému pôsobeniu.

*Prechod na Adempas:*

- Neužívajte ani nepodávajte Adempas skôr ako 24 hodín po ukončení liečby sildenafilom.
- Neužívajte ani nepodávajte Adempas skôr ako 48 hodín po ukončení liečby tadalafilom u dospelých a 72 hodín u detí.

*Prechod z Adempasu*

- Prestaňte užívať alebo podávať Adempas najmenej 24 hodín pred začatím používania inhibítora PDE5 (napr. sildenafil alebo tadalafil).

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

**Najzávažnejšími vedľajšími účinkami u dospelých sú:**

- **vykašliavanie krvi** (hemoptýza) (častý vedľajší účinok, môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb),
- **akútne krvácanie z pľúc** (pľúcna hemorágia) môže mať za následok vykašliavanie krvi, pozorovali sa prípady končiace smrťou (menej častý vedľajší účinok, 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:**

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

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

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

- zápal žalúdka (gastritída),
- zápal v tráviacom systéme (gastroenteritída),
- zníženie počtu červených krviniek (anémia), ktorého príznakmi sú bledá pokožka, slabosť alebo dýchavičnosť,
- uvedomovanie si nepravidelného, silného alebo rýchleho búšenia srdca (palpitácia),
- nízky krvný tlak (hypotenzia),
- krvácanie z nosa (epistaxa),
- ťažkosti s dýchaním cez nos (upchatý nos),
- bolesť žalúdka, čriev alebo brucha (gastrointestinálna a abdominálna bolesť),
- pálenie záhy (gastroezofágová refluxná choroba),
- problémy s prehĺtaním (dysfágia),
- zápcha,
- plynatosť (abdominálna distenzia).

### **Vedľajšie účinky u detí**

Vo všeobecnosti sa pozorovali podobné vedľajšie účinky u **detí vo veku 6 až 17 rokov** liečených Adempasom ako u dospelých. **Najčastejšími** vedľajšími účinkami u **detí** boli:

- **nízky krvný tlak** (hypotenzia) (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- **bolesť hlavy** (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**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Adempas**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie 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 zložky** sú:  
*Jadro tablety:* mikrokryštalická celulóza, krospovidón (typ B), hypromelóza 5 cP, monohydrát laktózy, magnéziumstearát a natriumlaurylsulfát (ďalšie informácie o laktóze nájdete na konci časti 2).  
*Filmový povlak:* 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).  
Adempas 2 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:

*Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety*

- *0,5 mg tableta:* 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*

- *1 mg tableta:* 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*

- *1,5 mg tableta:* žltlooranžové, 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*

- *2 mg tableta:* 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*

- *2,5 mg tableta:* 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: dva priehľadné kalendárové blistre, každý s 21 tabletami.
- 84 tabliet: štyri priehľadné kalendárové blistre, každý s 21 tabletami.
- 90 tabliet: päť priehľadných blistrov, každý s 18 tabletami.
- 294 tabliet: štrnásť 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 Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpos\_belux@merck.com

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpos\_greece@merck.com

**España**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
[dpos\\_austria@merck.com](mailto:dpos_austria@merck.com)

**Polska**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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