|  |
| --- |
| Ta dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Adempas z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki je vplival na informacije o zdravilu (EMEA/H/C/002737/X/0041).  Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**PRILOGA I**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg riocigvata.

Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg riocigvata.

Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,5 mg riocigvata.

Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg riocigvata.

Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg riocigvata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

*Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 0,5 mg vsebuje 37,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

*Adempas 1 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 1 mg vsebuje 37,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

*Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 1,5 mg vsebuje 36,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

*Adempas 2 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 2 mg vsebuje 36,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

*Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta po 2,5 mg vsebuje 35,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

* *tableta po 0,5 mg:* bele, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "0.5" in "R"
* *tableta po 1 mg:* svetlorumene, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "1" in "R"
* *tableta po 1,5 mg:* rumeno-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "1.5" in "R"
* *tableta po 2 mg:* svetlooranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "2" in "R"
* *tableta po 2,5 mg:* rdeče-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama "2.5" in "R"

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Zdravilo Adempas je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov II. do III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO z

* neoperabilno CTEPH,
* perzistentno ali ponovno CTEPH po kirurškem zdravljenju,

za izboljšanje telesne zmogljivosti (glejte poglavje 5.1).

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH - pulmonary arterial hypertension)

*Odrasli*

Zdravilo Adempas, kot monoterapija ali v kombinaciji z antagonisti endotelinskih receptorjev, je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) II. do III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO za izboljšanje telesne zmogljivosti (glejte poglavje 5.1).

*Pediatrična populacija*

Zdravilo Adempas je v kombinaciji z antagonisti endotelinskih receptorjev indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 6 do manj kot 18 let s PAH II. do III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (glejte poglavje 5.1).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje sme uvesti in nadzirati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem CTEPH ali PAH.

Odmerjanje

*Začetni odmerek*

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg 3‑krat na dan 2 tedna. Tablete je treba vzeti 3‑krat na dan, približno vsakih 6 do 8 ur (glejte poglavje 5.2).

*Titracija*

Odrasli bolniki

Odmerek je treba povečevati v 2‑tedenskih intervalih za 0,5 mg 3‑krat na dan do največ 2,5 mg 3‑krat na dan, če je sistolični krvni tlak ≥ 95 mmHg in če bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije. Pri nekaterih bolnikih s PAH se lahko doseže ustrezni odziv pri merjenju prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (6MWD - 6‑minute walk distance) že z odmerkom 1,5 mg 3‑krat na dan (glejte poglavje 5.1). Če se sistolični krvni tlak zniža pod 95 mmHg, je treba odmerek vzdrževati, če bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije. Če se kadar koli v obdobju titriranja odmerka sistolični krvni tlak zniža pod 95 mmHg in ima bolnik znake ali simptome hipotenzije, je treba trenutni odmerek zdravila zmanjšati za 0,5 mg 3‑krat na dan.

Pediatrični bolniki s PAH, stari od 6 do < 18 let, s telesno maso ≥ 50 kg

Zdravilo Adempas je za pediatrično uporabo za bolnike s telesno maso ≥ 50 kg na voljo v obliki tablete.

Titracijo odmerka riocigvata je treba opraviti na podlagi bolnikovega sistoličnega krvnega tlaka in splošnega prenašanja, po presoji lečečega zdravnika/zdravstvenega delavca. Če bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije in je sistolični krvni tlak ≥ 90 mmHg v starostni skupini od 6 do < 12 let oz. ≥ 95 mmHg v starostni skupini od 12 do < 18 let, je treba odmerek postopno povečevati po 0,5 mg 3-krat na dan v 2‑tedenskih intervalih do največjega dnevnega odmerka 3‑krat po 2,5 mg.

Če se sistolični krvni tlak zniža pod te navedene vrednosti, je treba odmerek vzdrževati, dokler bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije. Če se kadar koli v obdobju titriranja odmerka navzgor sistolični krvni tlak zniža pod navedene vrednosti in ima bolnik znake ali simptome hipotenzije, je treba trenutni odmerek zdravila zmanjšati za 0,5 mg 3‑krat na dan.

*Vzdrževalni odmerek*

S titriranjem ugotovljeni odmerek za posameznega bolnika je treba vzdrževati, razen če se pojavijo znaki in simptomi hipotenzije.

Največji dnevni odmerek za odrasle in pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 50 kg je 7,5 mg (tj. 2,5 mg 3‑krat na dan).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

Če bolnik zdravila ne prenaša, se lahko odmerek kadar koli zmanjša.

*Pediatrični bolniki s PAH, s telesno maso manj kot 50* *kg*

Zdravilo Adempas je na voljo v obliki zrnc za peroralno suspenzijo za zdravljenje pediatričnih bolnikov s PAH, starih najmanj 6 let in s telesno maso manj kot 50 kg – za nadaljnja navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Adempas zrnca za peroralno suspenzijo. Bolniki lahko med zdravljenjem zaradi sprememb telesne mase preidejo s tablet na peroralno suspenzijo oz. obratno.

*Prekinitev zdravljenja*

Če je treba zdravljenje prekiniti za 3 dni ali več, je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom 1 mg 3‑krat na dan 2 tedna, nato pa zdravljenje nadaljevati s titriranjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

*Prehod med zaviralci fosfodiesteraze-5 (PDE5) in riocigvatom*

Z uporabo sildenafila je treba pri odraslih in otrocih prenehati vsaj 24 ur pred uporabo riocigvata.

Z uporabo tadalafila je treba pri odraslih prenehati vsaj 48 ur, pri otrocih pa 72 ur pred uporabo riocigvata.

Z uporabo riocigvata je treba pri odraslih in otrocih prenehati vsaj 24 ur pred uporabo zaviralcev PDE5.

Po vsakem prehodu na drugo zdravilo je priporočljivo spremljati bolnika glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

Posebne populacije

Titriranje odmerka na začetku zdravljenja omogoča prilagoditev le-tega bolnikovim potrebam.

*Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) obstaja večje tveganje za hipotenzijo, zato je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

*Jetrna okvara*

Bolnikov s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali, zato je pri teh bolnikih uporaba riocigvata kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) je bila izpostavljenost temu zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z jetrno okvaro ni na voljo.

*Ledvična okvara*

Podatki o bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni in na voljo ni podatkov o bolnikih na dializi. Zato se uporaba riocigvata pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80–30 ml/min) je bila izpostavljenost temu zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z ledvično okvaro je tveganje za hipotenzijo večje, zato je pri teh bolnikih pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro ni na voljo.

*Bolniki na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP / P-glikoproteina (P‑gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP -* breast cancer resistance protein*)*

Sočasna uporaba riocigvata z močnimi zaviralci več presnovnih poti CYP in P‑gp/BCRP, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir), poveča izpostavljenost riocigvatu (glejte poglavje 4.5). Pri uvedbi riocigvata bolnikom s stabilnimi odmerki močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP je treba razmisliti o začetnem odmerku 0,5 mg 3-krat na dan, da se zmanjša tveganje za hipotenzijo. Pri uvedbi zdravila in v času zdravljenja je treba spremljati znake in simptome hipotenzije. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo znaki in simptomi hipotenzije in imajo odmerek riocigvata večji ali enak 1,0 mg, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.5).

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ki bi prejemali sočasno sistemsko zdravljenje z močnimizaviralci CYP/P‑gp in BCRP, ni na voljo.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost riocigvata nista bili dokazani pri naslednjih pediatričnih populacijah:

* pri otrocih, starih < 6 let (glejte poglavje 4.1), zaradi varnostnih razlogov. Predklinični podatki kažejo neželene učinke na rastoče kosti (glejte poglavje 5.3).
* pri otrocih s PAH, starih od 6 do < 12 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 90 mmHg na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.3);
* pri otrocih in mladostnikih s PAH, starih od 12 do < 18 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 95 mmHg na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.3);
* pri otrocih in mladostnikih s CTEPH, starih < 18 let (glejte poglavje 4.1).

Podatkov iz kliničnih preskušanj ni na voljo. Zato se uporabe riocigvata pri teh populacijah ne priporoča.

*Kadilci*

Kadilcem je treba svetovati, da prenehajo s kajenjem, ker obstaja tveganje za slabši odziv na zdravljenje. Koncentracije riocigvata v plazmi so pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih. Bolnikom, ki kadijo ali med zdravljenjem začnejo kaditi, bo morda treba odmerek povečati do največjega dnevnega odmerka 2,5 mg 3‑krat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih, ki prenehajo kaditi, bo morda treba odmerek zmanjšati.

Način uporabe

peroralna uporaba

*Hrana*

Riocigvat se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Ker je najvišja koncentracija riocigvata v plazmi, vzetega na tešče, večja od najvišje koncentracije riocigvata vzetega po obroku, se pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipotenziji, iz previdnostnih razlogov ne priporoča spreminjanje načina jemanja riocigvata tako, da je enkrat vzet na tešče, drugič pa s hrano, ali obratno (glejte poglavje 5.2).

*Zdrobljene tablete*

Za bolnike, ki ne morejo požirati celih tablet, se lahko tablete zdravila Adempas zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano tik pred peroralno uporabo (glejte poglavje 5.2).

**4.3 Kontraindikacije**

* sočasna uporaba z zaviralci PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (glejte poglavji 4.2 in 4.5)
* huda jetrna okvara (Child Pugh C)
* preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
* nosečnost (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)
* sočasna uporaba z nitrati ali donorji dušikovega oksida (npr. amilnitrit) v kakršni koli obliki, vključno z rekreacijskimi drogami, t. i. »poppers« (glejte poglavje 4.5)
* sočasna uporaba z drugimi spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze
* začetek zdravljenja za:
* otroke, stare od 6 do < 12 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 90 mmHg
* bolnike, stare od ≥ 12 let do < 18 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 95 mmHg
* bolniki s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP) (glejte poglavje 5.1).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so študije z riocigvatom izvedli predvsem pri idiopatski ali dedni PAH in PAH, povezani z boleznijo veziva. Uporabe riocigvata se ne priporoča pri drugih, neraziskanih oblikah PAH (glejte poglavje 5.1).

Pri kronični trombembolični pljučni hipertenziji je pljučna endarteriektomija metoda izbora za zdravljenje, saj je potencialno kurativna. Glede na običajno klinično prakso, je treba strokovno oceno o primernosti kirurškega posega pri bolniku opraviti pred zdravljenjem z riocigvatom.

Pljučna venookluzivna bolezen

Pljučni vazodilatatorji lahko močno poslabšajo kardiovaskularno stanje bolnikov s pljučno venookluzivno boleznijo (PVOD - pulmonary veno-occlusive disease). Zato se uporabe riocigvata ne priporoča pri teh bolnikih. Če se pojavijo znaki pljučnega edema, je treba pomisliti na možnost pridružene pljučne venookluzivne bolezni in zdravljenje z riocigvatom prekiniti.

Krvavitev v dihalih

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je večja verjetnost krvavitev v dihalih, predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulanti. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulante, se priporoča skrbno spremljanje v skladu z običajno klinično prakso.

Tveganje za resne in smrtne krvavitve v dihalih se lahko med zdravljenjem z riocigvatom še poveča, predvsem ob prisotnosti dejavnikov tveganja, kot so nedavne resne hemoptize, vključno s tistimi po embolizaciji bronhialnih arterij. Pri bolnikih z resno hemoptizo v anamnezi ali predhodno embolizacijo bronhialnih arterij, se je treba uporabi riocigvata izogibati. V primeru krvavitve v dihalih mora zdravnik redno ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja v primerjavi s tveganjem.

Resne krvavitve so se pojavile pri 2,4 % (12/490) bolnikov, ki so jemali riocigvat, v primerjavi z 0/214 bolnikov, ki so jemali placebo. Resna hemoptiza se je pojavila pri 1 % (5/490) bolnikov, ki so jemali riocigvat, v primerjavi z 0/214 bolnikov, ki so jemali placebo, vključno z enim smrtnim izidom. Med resne krvavitve so bili prav tako vključeni dve bolnici s krvavitvijo iz nožnice, dva bolnika s krvavitvijo iz mesta vstavitve katetra, in po en bolnik s subduralnim hematomom, hematemezo in

krvavitvijo v trebušno votlino.

Hipotenzija

Riocigvat deluje vazodilatacijsko, kar ima lahko za posledico znižanje krvnega tlaka. Preden zdravnik predpiše riocigvat, mora skrbno oceniti, ali bi lahko vazodilatacijski učinki riocigvata vplivali na nekatera obstoječa stanja bolnika (npr. bolniki, ki uporabljajo antihipertenzivna zdravila ali hipotenzija med mirovanjem, hipovolemija, huda obstrukcija izstisa iz levega prekata ali avtonomna okvara).

Riocigvata se ne sme uporabljati pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom nižjim od 95 mmHg (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, starejših od 65 let, je tveganje za hipotenzijo večje, zato je pri uporabi riocigvata pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Ledvična okvara

Podatki pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni in na voljo ni podatkov o bolnikih na dializi, zato se uporaba riocigvata ne priporoča pri teh bolnikih. Bolniki z blago in zmerno ledvično okvaro so bili vključeni v ključne študije. Pri teh bolnikih je izpostavljenost riocigvatu večja (glejte poglavje 5.2). Ker je pri teh bolnikih tveganje za hipotenzijo večje, je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Jetrna okvara

Izkušenj pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) ni; uporaba riocigvata je pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetični podatki kažejo večjo izpostavljenost riocigvatu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) (glejte poglavje 5.2). Pri titriranju odmerka je potrebna posebna previdnost.

Ker ni kliničnih izkušenj z riocigvatom pri bolnikih s povečanimi vrednostmi jetrnih aminotransferaz (> 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN - Upper Limit of Normal)) ali s povečanimi vrednostmi direktnega bilirubina (> 2 x ULN) pred začetkom zdravljenja, se uporaba riocigvata pri teh bolnikih ne priporoča.

Nosečnost/kontracepcija

Riocigvat je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske, pri katerih obstaja možnost, da zanosijo, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti.

Kadilci

Koncentracije riocigvata v plazmi so pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih. Bolnikom, ki med zdravljenjem začnejo ali prenehajo kaditi, bo morda treba odmerek prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

*Zdravilo Adempas vsebuje laktozo*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

*Zdravilo Adempas vsebuje natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Zato absolutni obseg medsebojnega delovanja pri pediatrični populaciji ni znan. Pri pediatrični populaciji je treba upoštevati podatke o medsebojnem delovanju, pridobljene pri odraslih, in opozorila v poglavju 4.4.

Farmakodinamične interakcije

*Nitrati*

V klinični študiji je največji odmerek riocigvata (2,5 mg tablete 3‑krat na dan) povečal hipotenzivni učinek nitroglicerina (0,4 mg), vzetega sublingvalno, 4 do 8 ur po zaužitju zdravila Adempas. Zato je sočasna uporaba riocigvata z nitrati ali donorji dušikovega oksida (npr. amilnitrit) v kakršni koli obliki, vključno z rekreacijskimi drogami, t. i. »poppers«, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Zaviralci PDE5*

Predklinične študije na živalskih modelih so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka, pri uporabi riocigvata v kombinaciji s sildenafilom ali vardenafilom. Pri povečevanju odmerkov so v nekaterih primerih opazili več kot aditivne učinke na sistemski krvni tlak.

V študiji medsebojnega delovanja, v katero je bilo vključenih 7 bolnikov s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju s sildenafilom (20 mg 3‑krat na dan), so enkratni odmerki riocigvata (0,5 mg in nato 1 mg) pokazali aditivne hemodinamične učinke. Odmerkov, večjih od 1 mg riocigvata, v tej študiji niso preučevali.

V kombinirani 12‑tedenski študiji, v katero je bilo vključenih 18 bolnikov s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju s sildenafilom (20 mg 3-krat na dan) in riocigvatom (1,0 mg do 2,5 mg 3-krat na dan), so to zdravljenje primerjali z zdravljenjem samo s sildenafilom. V dolgotrajnem podaljšanju študije (brez primerjalne skupine) je sočasna uporaba sildenafila in riocigvata povzročila pogostejše prekinitve zdravljenja, predvsem zaradi hipotenzije. Koristni klinični učinki omenjene kombinacije zdravil v preučevani populaciji niso bili ugotovljeni.

Sočasna uporaba riocigvata z zaviralci PDE5 (kot so sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

V nenadzorovani 24-tedenski študiji RESPITE so preučevali prehod z zaviralcev PDE5 na riocigvat pri 61 odraslih bolnikih s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju z zaviralci PDE5. Vsi bolniki so spadali v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO in 82 % jih je prejemalo osnovno zdravljenje z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - endothelin receptor antagonist**)**. Ob prehodu z zaviralcev PDE5 na riocigvat je bil mediani čas brez zdravljenja 1 dan za sildenafil in 3 dni za tadalafil. Na splošno je varnostni profil, ki so ga opazili v študiji, primerljiv s tistim, ki so ga opazili v ključnih preskušanjih; v prehodnih obdobjih niso poročali o resnih neželenih učinkih. Šest bolnikov (10 %) je imelo vsaj eno klinično poslabšanje, vključno z dvema smrtnima primeroma, ki nista bila povezana z zdravilom v preskušanju. Spremembe od izhodiščnega stanja kažejo na ugodne učinke pri izbranih bolnikih, tj. izboljšanje glede prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (+ 31 m), ravni N-terminalnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT‑proBNP) (-347 pg/ml) in odstotne porazdelitve za razvrstitev v I./II./III./IV. funkcijski razred po klasifikaciji SZO (2 %/52 %/46 %/0 %) in srčni indeks (+ 0,3 l/min/m2).

*Spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze*

Sočasna uporaba riocigvata z drugimi spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze je kontraindicirana (*glejte poglavje* 4.3).

*Varfarin/fenprokumon*

Sočasno zdravljenje z riocigvatom in varfarinom ni vplivalo na spremembo protrombinskega časa, doseženega z antikoagulantom. Ni pričakovati, da bi sočasna uporaba riocigvata z drugimi derivati kumarina (npr. fenprokumon) vplivala na protrombinski čas.

*In vivo* je dokazano, da ni farmakokinetičnih interakcij med riocigvatom in varfarinom, ki je substrat CYP2C9.

*Acetilsalicilna kislina*

Riocigvat pri ljudeh ni dodatno podaljšal časa krvavitve po uporabi acetilsalicilne kisline, ali vplival na agregacijo trombocitov.

Vpliv drugih učinkovin na riocigvat

Riocigvat se odstranjuje iz telesa z oksidativno presnovo, v glavnem preko citokroma P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), v nespremenjeni obliki pa z žolčem/blatom in glomerulno filtracijo skozi ledvice.

*Sočasna uporaba močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP*

Sočasna uporaba riocigvata z močnimi zaviralci več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir), povzroči izrazito povečanje izpostavljenosti riocigvatu. Sočasna uporaba s HAART kombinacijami je povzročila do 160 % povečanje povprečne AUC in približno 30 % povečanje povprečne Cmax riocigvata. Varnostni profil, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so jemali enkratni odmerek 0,5 mg riocigvata hkrati z različnimi kombinacijami zdravil proti virusu HIV, uporabljenih v HAART, je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom pri drugih populacijah bolnikov. Sočasna uporaba s 400 mg ketokonazola enkrat na dan je povzročila 150 % (razpon do 370 %) povečanje povprečne AUC in 46 % povečanje povprečne Cmax riocigvata. Končni razpolovni čas se je povečal s 7,3 na 9,2 ure, celokupni očistek iz telesa pa se je zmanjšal s 6,1 na 2,4 l/h.

Oceniti je treba razmerje med koristjo in tveganjem za vsakega bolnika posebej, preden se predpiše riocigvat bolnikom, ki jemljejo stabilne odmerke močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP. Da bi se zmanjšalo tveganje za hipotenzijo kadar se riocigvat uvede bolnikom na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP (predvsem CYPA1 in CYP3A4) in P-gp/BCRP, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Priporočljivo je spremljanje teh bolnikov glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki jemljejo stabilne odmerke riocigvata, se uvedbe močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP ne priporoča, ker prilagoditev odmerkov pri teh bolnikih ni mogoča zaradi omejenih podatkov. Razmisliti je treba o alternativnem zdravljenju.

*Sočasna uporaba zaviralcev CYP1A1, UGT1A1 in UGT1A9*

Med rekombinantnimi izooblikami CYP, ki so jih raziskovali *in vitro,* je CYP1A1 najučinkoviteje kataliziral tvorbo glavnega presnovka riocigvata. Razred zaviralcev tirozin kinaze je bil opredeljen kot močni zaviralci CYP1A1, pri čemer sta erlotinib in gefitinib pokazala največjo zaviralno moč *in vitro*. Zato lahko interakcije med zdravili z zaviranjem CYP1A1 povzročijo povečano izpostavljenost riocigvatu, predvsem pri kadilcih (glejte poglavje 5.2). Močne zaviralce CYP1A1 je treba uporabljati previdno. Zaviralci UDP-glikoziltransferaz (UGT) 1A1 in 1A9 lahko potencialno povečajo izpostavljenost presnovku riocigvata M¬1, ki je farmakološko aktiven (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 riocigvata). Pri sočasni uporabi s temi snovmi je treba upoštevati priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

*Sočasna uporaba z drugimi zaviralci CYP in P-gp/BCRP*

Zdravila, ki močno zavirajo P‑gp/BCRP, kot je imunosupresiv ciklosporin A, je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

*Sočasna uporaba z zdravili, ki povečajo pH v želodcu*

Riocigvat je v mediju z nevtralno pH vrednostjo manj topen kot v kislem mediju. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki zvišujejo pH vrednost v zgornjih prebavilih, lahko povzroči manjšo peroralno biološko uporabnost.

Sočasna uporaba antacida aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida zmanjša povprečno AUC riocigvata za 34 % in povprečno Cmax riocigvata za 56 % (glejte poglavje 4.2). Antacide je treba vzeti najmanj 2 uri pred oziroma 1 uro po zaužitju riocigvata.

*Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4*

Bosentan, za katerega poročajo, da je zmerni induktor CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s PAH zmanjšal koncentracijo riocigvata v plazmi za 27 % (glejte poglavji 4.1 in 5.1). Pri sočasni uporabi z bosentanom upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Tudi sočasna uporaba riocigvata z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ali šentjanževka) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije riocigvata v plazmi. Pri sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

*Kajenje*

Pri kadilcih cigaret se izpostavljenost riocigvatu zmanjša za 50–60 % (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom svetovati, da prenehajo kaditi (glejte poglavje 4.2).

Vpliv riocigvata na druge učinkovine

Riocigvat in njegov glavni presnovek sta *in vitro* močna zaviralca CYP1A1. Zato klinično pomembnega medsebojnega delovanja s sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki se izločajo predvsem preko presnove s CYP1A1, kot sta erlotinib ali granisetron, ni mogoče izključiti.

Riocigvat in njegov glavni presnovek v terapevtskih plazemskih koncentracijah *in vitro* ne zavirata ali inducirata glavnih izooblik CYP (vključno s CYP 3A4) ali prenašalcev (npr. P‑gp/BCRP).

Med zdravljenjem z riocigvatom bolnice ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.3). Riocigvat (2,5 mg 3‑krat na dan) ni klinično pomembno vplival na plazemske vrednosti kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, če je bil uporabljen sočasno pri zdravih prostovoljkah. Glede na to študijo in ker riocigvat ni induktor katerega koli od pomembnih encimov presnove, tudi farmakokinetičnih interakcij z drugimi hormonskimi kontraceptivi ni pričakovati.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ženske v rodni dobi/ kontracepcija

Ženske in mladostnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z riocigvatom uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi riocigvata pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in prehajanje skozi posteljico (glejte poglavje 5.3). Zato je uporaba riocigvata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti.

Dojenje

Podatkov o uporabi riocigvata pri doječih ženskah ni na voljo. Podatki na živalih kažejo, da se riocigvat izloča v mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenčkih, se riocigvat ne sme uporabljati med dojenjem. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s tem zdravilom je treba prenehati z dojenjem*.*

Plodnost

Posebnih študij za oceno učinkov riocigvata na plodnost pri ljudeh niso izvedli. V študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so opazili zmanjšano maso mod, vendar učinkov na plodnost niso opazili (glejte poglavje 5.3). Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Riocigvat ima zmeren vpliv na sposobnost kolesarjenja, vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omotici, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo pred kolesarjenjem, vožnjo ali upravljanjem strojev vedeti, kako se odzivajo na to zdravilo.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Varnost riocigvata pri odraslih so ocenjevali v študijah faze III, v katere je bilo vključenih 650 bolnikov s CTEPH in PAH, ki so prejeli vsaj en odmerek riocigvata(glejte poglavje 5.1). Pri daljšem opazovanju v dolgotrajnih podaljšanih študijah (brez primerjalne skupine) je bil varnostni profil podoben tistemu, ki so ga opazili v s placebom nadzorovanem preskušanju faze III.

Večina neželenih učinkov je bila posledica sprostitve gladkih mišic v žilju ali prebavilih.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje in so se pojavili pri ≥ 10 % bolnikov, zdravljenih z riocigvatom (do 2,5 mg 3-krat na dan), so bili glavobol, omotica, dispepsija, periferni edem, navzea, driska in bruhanje.

Pri bolnikih s CTEPH ali PAH, zdravljenih z riocigvatom, so poročali o resni hemoptizi in krvavitvi v pljučih, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Profil varnosti za riocigvat pri bolnikih s CTEPH in PAH je podoben, zato so neželeni učinki, ki so jih ugotovili v s placebom nadzorovanih 12‑ in 16‑tedenskih kliničnih študijah, predstavljeni združeno v spodnji preglednici pogostnosti (glejte preglednico 1).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z riocigvatom, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 1:** Neželeni učinki riocigvata pri odraslih bolnikih, o katerih so poročali v študijah faze III (združeni podatki iz študije CHEST 1 in PATENT 1)

| Organski sistemi po MedDRA | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcijske in parazitske bolezni |  | gastroenteritis |  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |  | anemija (vključno z laboratorijskimi parametri anemije) |  |
| Bolezni živčevja | omotica,  glavobol |  |  |
| Srčne bolezni |  | palpitacije |  |
| Žilne bolezni |  | hipotenzija |  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |  | hemoptiza,  krvavitev iz nosu,  kongestija nosne sluznice | krvavitev v pljučih\* |
| Bolezni prebavil | dispepsija,  driska,  navzea,  bruhanje | gastritis,  gastroezofagealna refluksna bolezen,  disfagija,  bolečine v prebavilih in trebuhu,  zaprtje,  abdominalna distenzija |  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | periferni edem |  |  |

\* v dolgotrajnem podaljšanju študije (brez primerjalne skupine) so poročali o krvavitvi v pljučih s smrtnim izidom

Pediatrični bolniki

Varnost riocigvata so raziskali pri 24 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, v 24‑tedenski odprti nenadzorovani študiji (PATENT‑CHILD), ki je vključevala fazo titriranja odmerka za posameznega bolnika, v kateri so začeli z 1 mg (prilagojeno glede na telesno maso) 8 tednov in vzdrževalno fazo do 16 tednov (glejte poglavje 4.2), ki ji je sledila izbirna faza dolgotrajnega podaljšanja. Najpogostejša neželena učinka, vključno s fazo dolgotrajnega podaljšanja, sta bila hipotenzija, ki se je pojavila pri 4/24 bolnikov, in glavobol, ki se je pojavil pri 2/24 bolnikov.

Podatki o varnosti so na splošno skladni z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri odraslih so poročali o nenamernih prevelikih dnevnih odmerkih od 9 do 25 mg riocigvata med 2. do 32. dnem. Neželeni učinki so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri manjših odmerkih (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezne standardne podporne ukrepe.

V primeru močno izražene hipotenzije je lahko potrebna aktivna kardiovaskularna podpora.

Zaradi visoke stopnje vezave na plazemske proteine ni pričakovati, da bi se riocigvat dializiral.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), oznaka ATC: C02KX05

Mehanizem delovanja

Riocigvat je spodbujevalec topne gvanilat‑ciklaze (sGC - soluble guanylate cyclase), encima v kardiopulmonarnem sistemu in receptorja za dušikov oksid (NO - nitric oxide). Ko se dušikov oksid veže na sGC, encim katalizira sintezo signalne molekule ciklični gvanozin monofosfat (cGMP - cyclic guanosine monophosphate). Znotrajcelični cGMP ima pomembno vlogo pri uravnavanju žilnega tonusa, proliferacije, fibroze in vnetja.

Pljučna hipertenzija je povezana s poškodbo endotelija, moteno sintezo dušikovega oksida in nezadostnim spodbujanjem poti NO‑sGC‑cGMP.

Riocigvat ima dvojni mehanizem delovanja. Riocigvat poveča občutljivost sGC za endogeni dušikov oksid tako, da stabilizira vezavo NO‑sGC. Riocigvat spodbuja sGC tudi neposredno, neodvisno od NO.

Riocigvat ponovno vzpostavi pot NO‑sGC‑cGMP in poveča nastajanje cGMP.

Farmakodinamični učinki

Riocigvat ponovno vzpostavi pot NO‑sGC‑cGMP, kar pomembno izboljša pljučno-žilno hemodinamiko in poveča telesno zmogljivost.

Med koncentracijami riocigvata v plazmi in hemodinamičnimi parametri, kot so sistemski žilni upor in upor v pljučnem žilju, sistolični krvni tlak in iztis srca, obstaja neposredna povezava.

Klinična učinkovitost in varnost

*Učinkovitost pri odraslih bolnikih s CTEPH*

V randomizirano, dvojno slepo, multinacionalno, s placebom nadzorovano študijo faze III (CHEST‑1), je bilo vključenih 261 odraslih bolnikov z neoperabilno kronično trombembolično pljučno hipertenzijo (CTEPH) (72 %) ali perzistentno ali ponovno CTEPH po pljučni endarteriektomiji (PEA; 28 %). V prvih 8 tednih so riocigvat titrirali vsaka 2 tedna glede na bolnikov sistolični krvni tlak in znake ter simptome hipotenzije in sicer do odmerka, ki je bil najbolj primeren za posameznega bolnika (razpon od 0,5 mg do 2,5 mg 3-krat na dan). Odmerek so nato vzdrževali naslednjih 8 tednov. Primarni opazovani cilj študije je bila glede na placebo prilagojena sprememba prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (6MWD - 6-minute walk distance) od izhodiščne vrednosti do vrednosti pri zadnjem obisku (16. teden).

Pri zadnjem obisku je bilo podaljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje pri bolnikih, zdravljenih z riocigvatom, 46 m (95‑odstotni interval zaupanja (IZ): 25 m do 67 m; p < 0,0001) v primerjavi s placebom. Izsledki so bili skladni v vseh glavnih ovrednotenih podskupinah (analiza glede na namero zdravljenja (ITT - intention-to-treat, glejte preglednico 2).

**Preglednica 2:** Učinki riocigvata na 6MWD v študiji CHEST‑1 pri zadnjem obisku

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Celotna populacija bolnikov** | **riocigvat**  **(n = 173)** | **placebo**  **(n = 88)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 342  [82] | 356  [75] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 39  [79] | ‑6  [84] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ, [vrednost p] | 46  25 do 67 [< 0,0001] | |
| **Populacija bolnikov III. funkcijskega razreda** | **riocigvat**  **(n = 107)** | **placebo**  **(n = 60)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 326  [81] | 345  [73] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 38  [75] | -17  [95] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 56  29 do 83 | |
| **Populacija bolnikov II. funkcijskega razreda** | **riocigvat**  **(n = 55)** | **placebo**  **(n = 25)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 387  [59] | 386  [64] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 45  [82] | 20  [51] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 25  -10 do 61 | |
| **Populacija neoperabilnih bolnikov** | **riocigvat**  **(n = 121)** | **placebo**  **(n = 68)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 335  [83] | 351  [75] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 44  [84] | ‑8  [88] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 54  29 do 79 | |
| **Populacija bolnikov s CTEPH po PEA** | **riocigvat**  **(n = 52)** | **placebo**  **(n = 20)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 360  [78] | 374  [72] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD] | 27  [68] | 1,8  [73] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 27  ‑10 do 63 | |

Izboljšanje telesne zmogljivosti je spremljalo izboljšanje številnih klinično pomembnih sekundarnih opazovanih ciljev. Ti izsledki so bili v skladu z izboljšanji drugih hemodinamičnih parametrov.

**Preglednica 3:** Učinki riocigvata v študiji CHEST‑1 na upor v pljučnem žilju (PVR), N-terminalni natriuretični propeptid tipa B (NT‑proBNP) in funkcijski razred po klasifikaciji SZO pri zadnjem obisku

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **riocigvat**  **(n = 151)** | | **placebo**  **(n = 82)** |
| izhodiščna vrednost (dyn·s·cm-5)  [SD] | 790,7  [431,6] | | 779,3  [400,9] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (dyn·s·cm‑5)  [SD] | ‑225,7  [247,5] | | 23,1  [273,5] |
| glede na placebo prilagojena razlika  (dyn·s·cm-5)  95‑odstotni IZ, [vrednost p] | ‑246,4  ‑303,3 do ‑189,5 [< 0,0001] | | |
| **NT‑proBNP** | **riocigvat**  **(n = 150)** | | **placebo**  **(n = 73)** |
| izhodiščna vrednost (ng/l)  [SD] | 1508,3  [2337,8] | | 1705,8  [2567,2] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (ng/l) [SD] | ‑290,7  [1716,9] | | 76,4  [1446,6] |
| glede na placebo prilagojena razlika (ng/l)  95 % CI, [vrednost p] | ‑444,0  ‑843,0 do ‑45,0 [< 0,0001] | | |
| **Sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO** | **riocigvat**  **(n = 173)** | **placebo**  **(n = 87)** | |
| izboljšanje | 57 (32,9 %) | 13 (14,9 %) | |
| stabilno | 107 (61,8 %) | 68 (78,2 %) | |
| poslabšanje | 9 (5,2 %) | 6 (6,9 %) | |
| vrednost p | 0,0026 | | |

PVR (pulmonary vascular resistance)- upor v pljučnem žilju

Neželeni učinki, ki so privedli do prenehanja zdravljenja, so se v obeh zdravljenih skupinah pojavljali s podobno pogostnostjo (titriranje odmerka riocigvata za posameznega bolnika (IDT - individual dose titration) 1,0–2,5 mg, 2,9 %; placebo 2,3 %).

Dolgotrajno zdravljenje CTEPH

V odprto podaljšano študijo (CHEST-2) je bilo vključenih 237 odraslih bolnikov, ki so zaključili študijo CHEST-1. Ob koncu študije je bilo povprečno (SD) trajanje zdravljenja v celotni skupini 1285 (709) dni, mediana trajanja pa 1174 dni (v razponu od 15 do 3512 dni). Skupno trajanje zdravljenja je bilo pri 221 bolnikih (93,2 %) približno 1 leto (vsaj 48 tednov), pri 205 bolnikih (86,5 %) približno 2 leti (vsaj 96 tednov) in pri 142 bolnikih (59,9 %) približno 3 leta (vsaj 144 tednov). Skupno je bilo zdravljenju izpostavljeno 834 oseb-let.

Varnostni profil v študiji CHEST-2 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili v ključnih preskušanjih. Po zdravljenju z riocigvatom je bilo pri celotni populaciji povprečno izboljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje 53 m pri 12 mesecih (n = 208), 48 m pri 24 mesecih (n = 182), in 49 m pri 36 mesecih (n = 117) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Izboljšanja prehojene razdalje v testu šestminutne hoje so se nadaljevala do konca študije.

Preglednica 4 prikazuje delež bolnikov\* s spremembami v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO med zdravljenjem z riocigvatom v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

**Preglednica 4:** Študija CHEST-2: Spremembe v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Spremembe v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO (n (%) bolnikov) | | |
| Trajanje zdravljenja v študiji CHEST-2 | Izboljšano | Stabilno | Poslabšano |
| 1 leto (n = 217) | 100 (46 %) | 109 (50 %) | 6 (3 %) |
| 2 leti (n = 193) | 76 (39 %) | 111 (58 %) | 5 (3 %) |
| 3 leta (n = 128) | 48 (38 %) | 65 (51 %) | 14 (11 %) |
| \*Bolniki so sodelovali v študiji dokler zdravilo ni bilo odobreno in na voljo na trgu v njihovih državah. | | | |

Verjetnost preživetja po enem letu zdravljenja z riocigvatom je bila 97 %, po dveh letih 93 %, in po treh letih 89 %.

*Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH*

V randomizirano, dvojno slepo, multinacionalno, s placebom nadzorovano študijo faze III (PATENT‑1) je bilo vključenih 443 odraslih bolnikov s PAH (titriranje odmerka riocigvata za posameznega bolnika do 2,5 mg 3-krat na dan: n = 254, placebo: n = 126, navzgor omejeno titriranje odmerka riocigvata (CT - ''capped'' dose titration) do 1,5 mg (skupina za določanje odmerka, statistična analiza ni bila izvedena; n = 63)). Bolniki so bili predhodno nezdravljeni (50 %) ali pa so se predhodno zdravili z antagonisti endotelinskih receptorjev (43 %) ali z analogom prostaciklina (inhalacija (iloprost), peroralna uporaba (beraprost) ali subkutana uporaba (treprostinil); 7 %); PAH je bila opredeljena kot idiopatska ali dedna (63,4 %), PAH, povezana z boleznijo veziva (25,1 %) in prirojeno boleznijo srca (7,9 %).

V prvih 8 tednih so glede na bolnikov sistolični krvni tlak in znake ter simptome hipotenzije titrirali odmerek riocigvata vsaka 2 tedna do odmerka, ki je bil za posameznega bolnika najbolj primeren (razpon od 0,5 mg do 2,5 mg 3-krat na dan). Odmerek so nato vzdrževali naslednje 4 tedne. Primarni opazovani cilj študije je bila glede na placebo prilagojena sprememba prehojene razdalje v testu šestminutne hoje od izhodiščne vrednosti do vrednosti pri zadnjem obisku (12. teden).

Pri zadnjem obisku je bilo podaljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje pri titriranju odmerka riocigvata za posameznega bolnika (IDT - individual dose titration) 36 m (95‑odstotni IZ: 20 m do 52 m; p < 0,0001) v primerjavi s placebom. Podaljšanje prehojene razdalje pri predhodno nezdravljenih bolnikih (n = 189) je bilo 38 m, pri predhodno zdravljenih bolnikih (n = 191) pa 36 m (analiza glede na namero zdravljenja (ITT), glejte preglednico 5). V nadaljnji analizi preučevanih podskupin so ugotovili podaljšanje prehojene razdalje v dolžini 26 m, (95-odstotni IZ: 5 m do 46 m) pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ERA (n = 167) in 101 m (95‑odstotni IZ: 27 m do 176 m) pri bolnikih, predhodno zdravljenih z analogi prostaciklina (n = 27).

**Preglednica 5:** Učinki riocigvata na 6MWD v študiji PATENT‑1 pri zadnjem obisku

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Celotna populacija bolnikov** | **riocigvat IDT**  **(n = 254)** | **placebo**  **(n = 126)** | **riocigvat CT**  **(n = 63)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 361  [68] | 368  [75] | 363  [67] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 30  [66] | ‑6  [86] | 31  [79] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m) 95‑odstotni IZ, [vrednost p] | 36  20 do 52 [< 0,0001] | |  |
| **Populacija bolnikov III. funkcijskega razreda** | **riocigvat IDT**  **(n = 140)** | **placebo**  **(n = 58)** | **riocigvat CT**  **(n = 39)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 338  [70] | 347  [78] | 351  [68] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 31  [64] | -27  [98] | 29  [94] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m) 95‑odstotni IZ | 58  35 to 81 | |  |
| **Populacija bolnikov II. funkcijskega razreda** | **riocigvat IDT**  **(n = 108)** | **placebo**  **(n = 60)** | **riocigvat CT**  **(n = 19)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 392  [51] | 393  [61] | 378  [64] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 29  [69] | 19  [63] | 43  [50] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m) 95‑odstotni IZ | 10  -11 do 31 | |  |
| **Populacija predhodno nezdravljenih bolnikov** | **riocigvat IDT**  **(n = 123)** | **placebo**  **(n = 66)** | **riocigvat CT**  **(n = 32)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 370  [66] | 360  [80] | 347  [72] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 32  [74] | ‑6  [88] | 49  [47] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 38  14 do 62 | |  |
| **Populacija predhodno zdravljenih bolnikov** | **riocigvat IDT**  **(n = 131)** | **placebo**  **(n = 60)** | **riocigvat CT**  **(n = 31)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 353  [69] | 376  [68] | 380  [57] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD] | 27  [58] | ‑5  [83] | 12  [100] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 36  15 do 56 | |  |

Izboljšanje telesne zmogljivosti je spremljalo dosledno izboljšanje številnih klinično pomembnih sekundarnih opazovanih ciljev. Ti izsledki so bili v skladu z izboljšanjem drugih hemodinamičnih parametrov (glejte preglednico 6).

**Preglednica 6:** Učinki riocigvata v študiji PATENT‑1 na PVR in NT‑proBNP pri zadnjem obisku

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **riocigvat IDT**  **(n = 232)** | **placebo**  **(n = 107)** | **riocigvat CT**  **(n = 58)** |
| izhodiščna vrednost (dyn·s·cm‑5)  [SD] | 791  [452,6] | 834,1  [476,7] | 847,8  [548,2] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti PVR (dyn·s·cm‑5)  [SD] | ‑223  [260,1] | ‑8,9  [316,6] | ‑167,8  [320,2] |
| glede na placebo prilagojena razlika (dyn·s·cm‑5)  95‑odstotni IZ, [vrednost p] | ‑225,7  ‑281,4 do ‑170,1[< 0,0001] | |  |
| **NT‑proBNP** | **riocigvat IDT**  **(n = 228)** | **placebo**  **(n = 106)** | **riocigvat CT**  **(n = 54)** |
| izhodiščna vrednost (ng/l)  [SD] | 1026,7  [1799,2] | 1228,1  [1774,9] | 1189,7  [1404,7] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (ng/l) [SD] | ‑197,9  [1721,3] | 232,4  [1011,1] | ‑471,5  [913,0] |
| glede na placebo prilagojena razlika (ng/l)  95‑odstotni IZ, [vrednost p] | ‑431,8  ‑781,5 do ‑82,1 [< 0,0001] | |  |
| **Sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO** | **riocigvat IDT**  **(n = 254)** | **placebo**  **(n = 125)** | **riocigvat CT**  **(n = 63)** |
| izboljšanje | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| stabilno | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| poslabšanje | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| vrednost p | 0,0033 | |  |

Pri bolnikih, zdravljenih z riocigvatom, se je čas do kliničnega poslabšanja značilno podaljšal v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (p = 0,0046; stratificirani test log‑rank) (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7:** Učinki riocigvata v študiji PATENT‑1 na klinično poslabšanje

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Klinično poslabšanje** | **riocigvat IDT**  **(n = 254)** | **placebo**  **(n = 126)** | **riocigvat CT**  **(n = 63)** |
| bolniki s kakršnim koli kliničnim poslabšanjem | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
| smrt | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
| hospitalizacija zaradi PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
| skrajšanje 6MWD zaradi PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
| vztrajno poslabševanje funkcijskega razreda zaradi PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
| uvedba novega zdravljenja PH | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Pri bolnikih, zdravljenih z riocigvatom, so opazili značilno izboljšanje glede na oceno dispneje CR10 po Borgovi lestvici (povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (SD): riocigvat ‑0,4 (2), placebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Neželeni učinki, ki so privedli do prenehanja zdravljenja, so se manj pogosto pojavljali v skupinah bolnikov, zdravljenih z riocigvatom kot v skupini, ki je prejemala placebo (riocigvat IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %; riocigvat CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

Dolgotrajno zdravljenje PAH

V odprto podaljšano študijo (PATENT-2) je bilo vključenih 396 odraslih bolnikov, ki so zaključili študijo PATENT-1.

V študiji PATENT-2 je bilo povprečno (SD) trajanje zdravljenja v celotni skupini (brez izpostavljenosti v študiji PATENT-1) 1375 (772) dni, mediana trajanja pa 1331 dni (v razponu od 1 do 3565 dni). Skupno je izpostavljenost zdravljenju znašala približno 1 leto (vsaj 48 tednov) pri 90 % bolnikov, 2 leti (vsaj 96 tednov) pri 85 % bolnikov in 3 leta (vsaj 144 tednov) pri 70 % bolnikov. Skupno je bilo zdravljenju izpostavljeno 1491 oseb-let.

Varnostni profil v študiji PATENT-2 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili v ključnih preskušanjih.

Po zdravljenju z riocigvatom je bilo pri celotni populaciji povprečno izboljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje 50 m pri 12 mesecih (n = 347), 46 m pri 24 mesecih (n = 311), in 46 m pri 36 mesecih (n = 238) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Izboljšanja prehojene razdalje v testu šestminutne hoje so se nadaljevala do konca študije.

Preglednica 8 prikazuje delež bolnikov\* s spremembami v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO med zdravljenjem z riocigvatom v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

**Preglednica 8:** Študija PATENT-2**:** Spremembe v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Spremembe v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO (n (%) bolnikov) | | |
| Trajanje zdravljenja v študiji PATENT- 2 | Izboljšano | Stabilno | Poslabšano |
| 1 leto (n = 358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 leti (n = 321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 leta (n = 257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Bolniki so sodelovali v študiji dokler zdravilo ni bilo odobreno in na voljo na trgu v njihovih državah. | | | |

Verjetnost preživetja po enem letu zdravljenja z riocigvatom je bila 97 %, po dveh letih 93 %, in po treh letih 88 %.

*Učinkovitost pri pediatričnih bolnikih s PAH*

PATENT‑CHILD

Varnost in prenašanje riocigvata 3-krat na dan v obdobju 24 tednov sta bila ocenjena v odprti nenadzorovani študiji pri 24 pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 6 do manj kot 18 let (mediana 9,5 leta). Vključeni so bili samo bolniki, ki so prejemali stabilne odmerke ERA (n = 15; 62,5 %) ali ERA + analog prostaciklina (PCA – prostacyclin analogue) (n = 9; 37,5 %), in ti bolniki so med študijo nadaljevali z zdravljenjem PAH. V študiji je bil glavni raziskovalni opazovani dogodek učinkovitosti telesna zmogljivost (6MWD).

Etiologije PAH so bile idiopatska (n = 18; 75,0 %), perzistentna prirojena PAH kljub zapiranju šanta (n = 4; 16,7 %), dedna (n = 1; 4,2 %) in pljučna hipertenzija, povezana z razvojnimi nepravilnostmi (n = 1; 4,2 %). Vključeni sta bili dve različni starostni skupini (od ≥ 6 do < 12 let [n = 6] in od ≥ 12 do < 18 let [n = 18]).

Ob izhodišču je bila večina bolnikov II. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (n = 18; 75 %), en bolnik (4,2 %) je bil I. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, pet bolnikov (20,8 %) pa je bilo III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO. Povprečna 6MWD ob izhodišču je bila 442,12 m.

24‑tedensko obdobje zdravljenja je zaključilo 21 bolnikov, 3 bolniki pa so zaradi neželenih učinkov izstopili iz študije.

Za bolnike z ocenami ob izhodišču in v 24. tednu:

* povprečna sprememba 6MWD od izhodišča +23,01 m (SD 68,8) (n = 19);
* funkcijski razred po klasifikaciji SZO je ostal stabilen v primerjavi z izhodiščem (n = 21);
* mediana sprememba NT‑proBNP je bila –12,05 pg/ml (n = 14).

Dva bolnika sta bila hospitalizirana zaradi popuščanja desnega srca.

Dolgoročni podatki so bili zbrani na podlagi 21 bolnikov, ki so zaključili prvih 24 tednov zdravljenja v študiji PATENT‑CHILD. Vsi bolniki so še naprej prejemali riocigvat v kombinaciji z bodisi ERA ali ERA + PCA. Povprečno skupno trajanje izpostavljenosti zdravljenju z riocigvatom je bilo 109,79 ± 80,38 tedna (do 311,9 tedna), pri čemer je bilo 37,5 % (n = 9) bolnikov zdravljenih najmanj 104 tedne, 8,3 % (n = 2) pa najmanj 208 tednov.

Pri zdravljenih bolnikih sta se med fazo dolgotrajnega podaljšanja (LTE – long‑term extension) ohranila izboljšanje ali stabilizacija 6MWD, z opaženimi povprečnimi spremembami od izhodišča (pred začetkom zdravljenja [PATENT‑CHILD]) +5,86 m v 6. mesecu, -3,43 m v 12. mesecu; +28,98 m v 18. mesecu in ‑11,80 m v 24. mesecu.

Večina bolnikov je med izhodiščem in 24. mesecem ostala stabilna glede II. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO. Klinično poslabšanje so opazili pri skupno 8 (33,3 %) bolnikih, vključno z glavno fazo preskušanja. O hospitalizaciji zaradi popuščanja desnega srca so poročali pri 5 (20,8 %) bolnikih. Med obdobjem opazovanja ni bilo smrtnih primerov.

*Bolniki s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP)*

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija II. faze (RISE-IIP), ki je vrednotila učinkovitost in varnost riocigvata pri odraslih bolnikih s simptomatsko pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP), je bila predčasno zaključena zaradi povečanega tveganja za umrljivost in resne neželene učinke pri bolnikih, ki so se zdravili z riocigvatom, in zaradi pomanjkanja učinkovitosti. Med osnovno fazo je več bolnikov, ki so jemali riocigvat, umrlo (11 % v primerjavi s 4 %) in imelo resne neželene učinke (37 % v primerjavi s 23 %). V dolgotrajnem podaljšanju je umrlo več bolnikov, ki so najprej prejemali placebo in nato prešli na zdravljenje z riocigvatom (21 %) v primerjavi s tistimi, ki so začeli in nadaljevali zdravljenje z riocigvatom (3 %).

Riocigvat je zato pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico, kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

*Odrasli*

Absolutna biološka uporabnost riocigvata je velika (94 %). Riocigvat se hitro absorbira in doseže največje koncentracije (Cmax) 1–1,5 ure po zaužitju tablete. Jemanje s hrano blago zmanjša AUC riocigvata; Cmax se je zmanjšal za 35 %.

Biološka uporabnost (AUC in Cmax) peroralno dane zdrobljene tablete riocigvata, zmešane z vodo ali mehko hrano, je primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete (glejte poglavje 4.2).

*Pediatrična populacija*

Otroci so prejemali tablete ali peroralno suspenzijo riocigvata s hrano ali brez nje. Populacijsko farmakokinetično modeliranje je pokazalo, da se riocigvat po peroralni uporabi tablete ali peroralne suspenzije zlahka absorbira tako pri otrocih kot pri odraslih. Razlike v hitrosti ali obsegu absorpcije med tabletami in peroralno suspenzijo niso opazili.

Porazdelitev

*Odrasli*

Vezava na proteine v plazmi je pri odraslih visoka, približno 95 %. Glavni komponenti za vezavo sta serumski albumin in alfa -1 kisli glikoprotein. Volumen porazdelitve je zmeren; volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 30 l.

*Pediatrična populacija*

Podatkov o obsegu vezave riocigvata na plazemske proteine pri otrocih ni na voljo. Vrednost volumna v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss – volume at steady-state), ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem pri otrocih (starih od 6 do < 18 let) po peroralnem dajanju riocigvata, je povprečno 26 l.

Biotransformacija

*Odrasli*

N‑demetilacija, ki jo katalizirajo CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 in CYP2J2, je glavna pot biotransformacije riocigvata, ki privede do nastanka glavnega aktivnega presnovka M-1 v krvnem obtoku (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riocigvata) in nadalje do farmakološko neaktivnega N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira nastanek glavnega presnovka riocigvata v jetrih in pljučih. Znano je, da ga inducirajo policiklični aromatski ogljikovodiki, ki so, na primer, prisotni v cigaretnem dimu.

*Pediatrična populacija*

Podatkov o presnovi pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni na voljo.

Izločanje

*Odrasli*

Celokupni riocigvat (izhodna spojina in presnovki) se izloča skozi ledvice (33–45 %) in z blatom/žolčem (48–59 %). Približno 4–19 % uporabljenega odmerka riocigvata se je v nespremenjeni obliki izločilo skozi ledvice. Približno 9–44 % uporabljenega odmerka riocigvata se je v nespremenjeni obliki izločilo z blatom.

Glede na podatke *in vitro* je znano, da sta riocigvat in njegov glavni presnovek substrata prenašalnih proteinov P‑gp (P‑glikoprotein) in BCRP (protein odpornosti na raka dojke). Sistemski očistek je približno 3–6 l/h, kar riocigvat uvršča med zdravila z majhnim očistkom. Razpolovni čas izločanja je pri zdravih prostovoljcih približno 7 ur, pri bolnikih pa 12 ur.

*Pediatrična populacija*

Podatkov iz študije masnega ravnovesja in presnove pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni na voljo. Vrednost očistka (CL – clearance), ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem pri otrocih (razpon starosti od 6 do < 18 let) po peroralnem dajanju riocigvata, je povprečno 2,48 l/h. Geometrična srednja vrednost za razpolovne čase (t1/2), ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem, je bila 8,24 h.

Linearnost

Farmakokinetika riocigvata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna variabilnost (CV) izpostavljenosti riocigvatu (AUC) je za vse odmerke približno 60 %.

Farmakokinetični profil pri otrocih je podoben kot pri odraslih.

Posebne populacije

*Spol*

Farmakokinetični podatki niso pokazali razlik v izpostavljenosti riocigvatu glede na spol.

*Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) so bile koncentracije v plazmi večje kot pri mlajših bolnikih. Povprečne vrednosti AUC so bile približno 40 % večje pri starejših bolnikih, predvsem zaradi zmanjšanega (navideznega) celokupnega in ledvičnega očistka.

*Medetnične razlike*

Farmakokinetični podatki pri odraslih niso pokazali pomembnih razlik glede na etnično pripadnost.

*Razlike glede na telesno maso*

Farmakokinetični podatki pri odraslih niso pokazali razlik v izpostavljenosti riocigvatu glede na telesno maso.

*Jetrna okvara*

Pri odraslih bolnikih s cirozo (nekadilcih) z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) se je povprečni AUC za riocigvat povečal za 35 % v primerjavi z zdravimi osebami v primerjalni skupini, kar je znotraj interindividualne variabilnosti. Pri bolnikih s cirozo (nekadilcih) z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) se je povprečni AUC za riocigvat povečal za 51 % v primerjavi z zdravimi osebami v primerjalni skupini. Podatkov o bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) ni na voljo.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z jetrno okvaro ni na voljo.

Bolnikov z ALT > 3 x ULN in bilirubinom > 2 x ULN niso preučevali (glejte poglavje 4.4).

*Ledvična okvara*

Na splošno so bile povprečne vrednosti izpostavljenosti riocigvatu, normalizirane glede na odmerek in telesno maso, večje pri bolnikih z ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Ustrezne vrednosti za glavni presnovek so bile večje pri bolnikih z ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri nekadilcih z blago (očistek kreatinina 80–50 ml/min), zmerno (očistek kreatinina < 50–30 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina < 30 ml/min) ledvično okvaro so se koncentracije riocigvata v plazmi (AUC) povečale za 53 %, 139 % oz. 54 %.

Podatki o bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min so omejeni, podatkov o bolnikih na dializi pa ni na voljo.

Zaradi visoke stopnje vezave na plazemske proteine ni pričakovati, da bi se riocigvat dializiral.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro ni na voljo.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti po enkratnem odmerku, fototoksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Učinki, ki so jih opazili v študijah ponavljajočih odmerkov, so bili posledica predvsem poudarjene farmakodinamične aktivnosti riocigvata (hemodinamični učinki in sprostitev gladkih mišic).

Pri rastočih, mladih in adolescentnih podganah so opazili učinke na rast in razvoj kosti. Pri mladih podganah so spremembe predstavljali zadebelitev trabekularne kosti in hiperostoza ter preoblikovanje metafiz in diafiz, medtem ko so pri adolescentnih podganah opazili celokupno povečanje kostne mase pri odmerkih, ki so predstavljali 10‑kratnik nevezane AUC pri pediatrični populaciji. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Teh učinkov pri mladih podganah pri odmerkih, ki so predstavljali ≤ 2‑kratnik nevezane AUC pri pediatrični populaciji, ali pri odraslih podganah niso opazili. Novih ciljnih organov niso identificirali.

V študiji vpliva na plodnost pri podganah so opazili zmanjšano maso mod pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 7‑krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, pri čemer pa učinkov na plodnost samcev ali samic niso opazili. Opazili so zmerno prehajanje skozi posteljico. Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale toksičnost riocigvata na sposobnost razmnoževanja. Pri podganah so opazili pogostejše deformacije srca in manj pogoste gestacije zaradi hitre resorpcije pri sistemski izpostavljenosti matere, ki je bila približno 8‑krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh (2,5 mg 3-krat na dan). Pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 4‑krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh (2,5 mg 3-krat na dan), opazili splavnost in toksičnost za zarodek.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

krospovidon (tip B)

hipromeloza 5 cP

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

natrijev lavrilsulfat

Obloga tablete:

hidroksipropilceluloza

hipromeloza 3 cP

propilenglikol (E 1520)

titanov dioksid (E 171)

rumeni železov oksid (E 172) (samo v tabletah z jakostjo 1 mg, 1,5 mg, 2 mg in 2,5 mg)

rdeči železov oksid (E 172) (samo v tabletah z jakostjo 2 mg in 2,5 mg)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

5 let

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PP/aluminijaste folije.

Velikosti pakiranj: 42, 84, 90 ali 294 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. marec 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 18. januar 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**1. IME ZDRAVILA**

Adempas 0,15 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Po rekonstituciji z vodo peroralna suspenzija vsebuje 0,15 mg riocigvata na ml.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 1,8 mg natrijevega benzoata (E 211) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

zrnca za peroralno suspenzijo

bela do umazano bela zrnca

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Adempas je v kombinaciji z antagonisti endotelinskih receptorjev indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 6 do manj kot 18 let, s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) II. do III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (glejte poglavje 5.1).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje sme uvesti in nadzirati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH. Redno je treba spremljati otrokovo telesno maso in sistolični krvni tlak ter preverjati odmerek.

Odmerjanje

Pediatrični bolniki s PAH (stari od 6 do manj kot 18 let, s telesno maso manj kot 50 kg).

*Začetni odmerek*

Bolniki bodo začeli zdravljenje z odmerkom riocigvata, prilagojenim telesni masi, ki se daje v obliki peroralne suspenzije (glejte preglednico 1), za doseganje sistemske izpostavljenosti, in je ekvivalenten začetnemu odmerku pri odraslih (1,0 mg 3‑krat na dan). Peroralno suspenzijo je treba vzeti 3‑krat na dan, približno vsakih 6 do 8 ur.

*Titracija*

Titracijska shema

Titracijo odmerka riocigvata je treba izvajati na podlagi bolnikovega sistoličnega krvnega tlaka, po presoji lečečega zdravstvenega delavca.

Odmerek peroralne suspenzije je treba povečevati v 2‑tedenskih intervalih, z na telesno maso prilagojenem ekvivalentom za 0,5 mg 3‑krat na dan do največjega odmerka, z na telesno maso prilagojenem ekvivalentom za 2,5 mg 3‑krat na dan, če bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije in če je sistolični krvni tlak

* ≥ 90 mmHg za starostno skupino od 6 do < 12 let
* ≥ 95 mmHg za starostno skupino od 12 do < 18 let.

Če se sistolični krvni tlak zniža pod te navedene vrednosti, je treba odmerek vzdrževati na istem nivoju, dokler bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije. Če se kadar koli v obdobju postopnega povečevanja odmerka sistolični krvni tlak zniža pod navedene vrednosti in ima bolnik znake ali simptome hipotenzije, je treba trenutni odmerek zdravila postopoma zmanjšati z na telesno maso prilagojenem ekvivalentom za 0,5 mg 3‑krat na dan.

*Vzdrževalni odmerek*

Ugotovljeni odmerek za posameznega bolnika je treba vzdrževati, razen če se pojavijo znaki in simptomi hipotenzije.

Največji odmerek je odvisen od telesne mase in je prikazan v preglednici 1.

Če bolnik zdravila ne prenaša, se lahko kadar koli razmisli o zmanjšanju odmerka.

**Preglednica 1: Na telesno maso prilagojen odmerek zdravila Adempas za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 50 kg s katerim se doseže enaka izpostavljenost kot pri odraslih bolnikih**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Telesna masa (kg)** | **1,0** **mg ekvivalenta\* (ml)** | **1,5** **mg ekvivalenta\* (ml)** | **2,0** **mg ekvivalenta\* (ml)** | **2,5** **mg ekvivalenta\* (ml)** |
| od 12 kg do 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| od 14 kg do 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| od 16 kg do 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| od 18 kg do 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| od 20 kg do 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| od 25 kg do 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| od 30 kg do 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| od 35 kg do 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| od 40 kg do 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

*\*enkratni odmerek (ml) se daje trikrat na dan*

*Izpuščeni odmerek*

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora zdravljenje nadaljevati z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

*Prekinitev zdravljenja*

Če je treba zdravljenje prekiniti za 3 dni ali več, je treba zdravljenje ponovno začeti z odmerkom, prilagojenim na telesno maso, ki je enakovreden 1 mg 3‑krat na dan 2 tedna, nato pa zdravljenje nadaljevati s titriranjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

*Prehod med zaviralci fosfodiesteraze-5 (PDE5) in riocigvatom*

Vsaj 24 ur pred uporabo riocigvata je treba prenehati z uporabo sildenafila.

Vsaj 72 ur pred uporabo riocigvata je treba prenehati z uporabo tadalafila.

Vsaj 24 ur pred uporabo zaviralcev PDE5 je treba prenehati z uporabo riocigvata.

Po vsakem prehodu na drugo zdravilo je priporočljivo spremljati bolnika glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

*Bolniki s PAH s telesno maso 50* *kg in več*

Zdravilo Adempas je na voljo tudi v obliki tablet za zdravljenje pediatričnih bolnikov s telesno maso 50 kg in več – za nadaljnja navodila glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za Adempas tablete. Bolniki lahko med zdravljenjem zaradi sprememb telesne mase preidejo s tablet na peroralno suspenzijo oz. obratno.

Posebne populacije

Titriranje odmerka na začetku zdravljenja omogoča prilagoditev le-tega bolnikovim potrebam.

*Jetrna okvara*

Bolnikov s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali, zato je pri teh bolnikih uporaba riocigvata kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) je bila izpostavljenost temu zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z jetrno okvaro ni na voljo.

*Ledvična okvara*

Podatki o bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni in na voljo ni podatkov o bolnikih na dializi. Zato se uporaba riocigvata pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago in zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 80–30 ml/min) je bila izpostavljenost temu zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z ledvično okvaro je tveganje za hipotenzijo večje, zato je pri teh bolnikih pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro ni na voljo.

*Bolniki na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP / P-glikoproteina (P‑gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP -* breast cancer resistance protein*)*

Sočasna uporaba riocigvata z močnimi zaviralci več presnovnih poti CYP in P‑gp/BCRP, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir), poveča izpostavljenost riocigvatu (glejte poglavje 4.5). Pri uvedbi riocigvata bolnikom s stabilnimi odmerki močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP je treba razmisliti o začetnem odmerku peroralne suspenzije, ki je na telesno maso prilagojen ekvivalent za 0,5 mg 3-krat na dan (glejte preglednico 2), da se zmanjša tveganje za hipotenzijo. Pri uvedbi zdravila in v času zdravljenja je treba spremljati znake in simptome hipotenzije. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo znaki in simptomi hipotenzije in imajo odmerek riocigvata večji ali enak na telesno maso prilagojenemu ekvivalentu za 1,0 mg peroralne suspenzije (glejte preglednico 1 in preglednico 2), je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.5).

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ki bi prejemali sočasno sistemsko zdravljenje z močnimizaviralci CYP/P‑gp in BCRP, ni na voljo.

**Preglednica 2: Na telesno maso prilagojen odmerek zdravila Adempas, za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 50 kg s katerim se doseže izpostavljenost, ki je enakovredna 0,5 mg pri odraslih**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Telesna masa** | od 12 kg do 20 kg | od 20 kg do  25 kg | od 25 kg do 30 kg | od 30 kg do  40 kg | od 40 kg do  50 kg |
| **0,5 mg ekvivalenta (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** enkratni odmerek (ml) se daje trikrat na dan

*Kadilci*

Kadilcem je treba svetovati, da prenehajo s kajenjem, ker obstaja tveganje za slabši odziv na zdravljenje. Koncentracije riocigvata v plazmi so pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih. Bolnikom, ki kadijo ali med zdravljenjem začnejo kaditi, bo morda treba odmerek povečati do največjega telesni masi prilagojenega dnevnega odmerka 2,5 mg 3‑krat na dan (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih, ki prenehajo kaditi, bo morda treba odmerek zmanjšati.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost riocigvata nista bili dokazani pri naslednjih pediatričnih populacijah:

* pri otrocih, starih < 6 let (glejte poglavje 4.1), zaradi varnostnih razlogov. Predklinični podatki kažejo neželene učinke na rast kosti (glejte poglavje 5.3).
* pri otrocih s PAH, starih od 6 do < 12 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 90 mmHg na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.3);
* pri otrocih in mladostnikih s PAH, starih od 12 do < 18 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 95 mmHg na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.3);
* pri otrocih in mladostnikih s kronično trombembolično pljučno hipertenzijo (CTEPH), starih < 18 let (glejte poglavje 4.1).

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravstveni delavec mora posamezen odmerek v “ml” navesti na zunanji ovojnini zdravila v polje “Odmerek:”

Za zagotovitev pravilnega odmerjanja, mora zdravstveni delavec bolniku ali skrbniku svetovati, katero modro brizgo (Liquid Dosing Device Non-Luer) naj uporabi:

* Za odmerke do 5 ml je treba uporabiti 5-ml brizge.
* Za odmerke večje od 5 ml je treba uporabiti 10-ml brizge.
* Za 11-ml odmerek je treba uporabiti 10-ml brizgo (2 x  5,5 ml).

Za navodila glede rekonstrukcije pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Bolnikom, staršem in/ali skrbnikom je treba svetovati, da pred prvo uporabo zdravila Adempas in pred dajanjem vsakega odmerka preberejo “Navodila za uporabo zdravila”. Bolnik mora zaužiti celoten odmerek zdravila.

Podrobnejša “Navodila za uporabo zdravila” so na koncu tega navodila za uporabo.

*Hrana*

Riocigvat se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipotenziji, se iz previdnostnih razlogov ne priporoča spreminjanje jemanja riocigvata tako, da je enkrat vzet na tešče, drugič pa s hrano, ker so najvišje koncentracije riocigvata v plazmi vzetega na tešče večje kot če se vzame po obroku (glejte poglavje 5.2).

**4.3 Kontraindikacije**

* sočasna uporaba z zaviralci PDE5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (glejte poglavji 4.2 in 4.5)
* huda jetrna okvara (Child Pugh C)
* preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
* nosečnost (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)
* sočasna uporaba z nitrati ali donorji dušikovega oksida (npr. amilnitrit) v kakršni koli obliki, vključno z rekreacijskimi drogami, t. i. »poppers« (glejte poglavje 4.5)
* sočasna uporaba z drugimi spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze
* začetek zdravljenja za:
* otroke, stare od 6 do < 12 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 90 mmHg
* bolnike, stare od ≥ 12 let do < 18 let, s sistoličnim krvnim tlakom < 95 mmHg
* bolniki s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP) (glejte poglavje 5.1).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo so študije z riocigvatom izvedli predvsem pri idiopatski ali dedni PAH in PAH, povezani z boleznijo veziva. Uporabe riocigvata se ne priporoča pri drugih, neraziskanih oblikah PAH (glejte poglavje 5.1).

Pljučna venookluzivna bolezen

Pljučni vazodilatatorji lahko močno poslabšajo kardiovaskularno stanje bolnikov s pljučno venookluzivno boleznijo (PVOD - pulmonary veno-occlusive disease). Zato se uporabe riocigvata ne priporoča pri teh bolnikih. Če se pojavijo znaki pljučnega edema, je treba pomisliti na možnost pridružene pljučne venookluzivne bolezni in zdravljenje z riocigvatom prekiniti.

Krvavitev v dihalih

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je večja verjetnost krvavitev v dihalih, predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulanti. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulante, se priporoča skrbno spremljanje v skladu z običajno klinično prakso.

Tveganje za resne in smrtne krvavitve v dihalih se lahko med zdravljenjem z riocigvatom še poveča, predvsem ob prisotnosti dejavnikov tveganja, kot so nedavne resne hemoptize, vključno s tistimi po embolizaciji bronhialnih arterij. Pri bolnikih z resno hemoptizo v anamnezi ali predhodno embolizacijo bronhialnih arterij, se je treba uporabi riocigvata izogibati. V primeru krvavitve v dihalih mora zdravnik redno ocenjevati korist nadaljevanja zdravljenja v primerjavi s tveganjem.

Resne krvavitve so se pojavile pri 2,4 % (12/490) bolnikov, ki so jemali riocigvat, v primerjavi z 0/214 bolnikov, ki so jemali placebo. Resna hemoptiza se je pojavila pri 1 % (5/490) bolnikov, ki so jemali riocigvat, v primerjavi z 0/214 bolnikov, ki so jemali placebo, vključno z enim smrtnim izidom. Med resne krvavitve so bili prav tako vključeni dve bolnici s krvavitvijo iz nožnice, dva bolnika s krvavitvijo iz mesta vstavitve katetra, in po en bolnik s subduralnim hematomom, hematemezo in

krvavitvijo v trebušno votlino.

Hipotenzija

Riocigvat deluje vazodilatacijsko, kar ima lahko za posledico znižanje krvnega tlaka. Preden zdravnik predpiše riocigvat, mora skrbno oceniti, ali bi lahko vazodilatacijski učinki riocigvata vplivali na nekatera obstoječa stanja bolnika (npr. bolniki, ki uporabljajo antihipertenzivna zdravila ali hipotenzija med mirovanjem, hipovolemija, huda obstrukcija izstisa iz levega prekata ali avtonomna okvara).

Riocigvata se ne sme uporabljati pri bolnikih s sistoličnim krvnim tlakom nižjim od 95 mmHg (glejte poglavje 4.3).

Ledvična okvara

Podatki pri odraslih bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) so omejeni in na voljo ni podatkov o bolnikih na dializi, zato se uporaba riocigvata ne priporoča pri teh bolnikih. Bolniki z blago in zmerno ledvično okvaro so bili vključeni v ključne študije. Pri teh bolnikih je izpostavljenost riocigvatu večja (glejte poglavje 5.2). Ker je pri teh bolnikih tveganje za hipotenzijo večje, je pri titriranju odmerka potrebna posebna previdnost.

Jetrna okvara

Izkušenj pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) ni; uporaba riocigvata je pri teh bolnikih kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Farmakokinetični podatki kažejo večjo izpostavljenost riocigvatu pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) (glejte poglavje 5.2). Pri titriranju odmerka je potrebna posebna previdnost.

Ker ni kliničnih izkušenj z riocigvatom pri bolnikih s povečanimi vrednostmi jetrnih aminotransferaz (> 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN - Upper Limit of Normal)) ali s povečanimi vrednostmi direktnega bilirubina (> 2 x ULN) pred začetkom zdravljenja, se uporaba riocigvata pri teh bolnikih ne priporoča.

Nosečnost/kontracepcija

Zdravilo Adempas je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske, pri katerih obstaja možnost, da zanosijo, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti.

Kadilci

Koncentracije riocigvata v plazmi so pri kadilcih manjše kot pri nekadilcih. Bolnikom, ki med zdravljenjem začnejo ali prenehajo kaditi, bo morda treba odmerek prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

*Zdravilo Adempas vsebuje natrijev benzoat*

Zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo 1,8 mg natrijevega benzoata (E 211) na ml peroralne suspenzije.

*Zdravilo Adempas vsebuje natrij*

Zrnca za peroralno suspenzijo vsebujejo 0,5 mg natrija v enem ml peroralne suspenzije. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Zato absolutni obseg medsebojnega delovanja pri pediatrični populaciji ni znan. Pri pediatrični populaciji je treba upoštevati podatke o medsebojnem delovanju, pridobljene pri odraslih, in opozorila v poglavju 4.4.

Farmakodinamične interakcije

*Nitrati*

V klinični študiji je največji odmerek riocigvata (2,5 mg tablete 3‑krat na dan) povečal hipotenzivni učinek nitroglicerina (0,4 mg), vzetega sublingvalno, 4 do 8 ur po zaužitju zdravila Adempas. Zato je sočasna uporaba riocigvata z nitrati ali donorji dušikovega oksida (npr. amilnitrit) v kakršni koli obliki, vključno z rekreacijskimi drogami, t. i. »poppers«, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Zaviralci PDE5*

Predklinične študije na živalskih modelih so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka, pri uporabi riocigvata v kombinaciji s sildenafilom ali vardenafilom. Pri povečevanju odmerkov so v nekaterih primerih opazili več kot aditivne učinke na sistemski krvni tlak.

V študiji medsebojnega delovanja, v katero je bilo vključenih 7 bolnikov s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju s sildenafilom (20 mg 3‑krat na dan), so enkratni odmerki riocigvata (0,5 mg in nato 1 mg) pokazali aditivne hemodinamične učinke. Odmerkov, večjih od 1 mg riocigvata, v tej študiji niso preučevali.

V kombinirani 12‑tedenski študiji, v katero je bilo vključenih 18 bolnikov s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju s sildenafilom (20 mg 3-krat na dan) in riocigvatom (1,0 mg do 2,5 mg 3-krat na dan), so to zdravljenje primerjali z zdravljenjem samo s sildenafilom. V dolgotrajnem podaljšanju študije (brez primerjalne skupine) je sočasna uporaba sildenafila in riocigvata povzročila pogostejše prekinitve zdravljenja, predvsem zaradi hipotenzije. Koristni klinični učinki omenjene kombinacije zdravil v preučevani populaciji niso bili ugotovljeni.

Sočasna uporaba riocigvata z zaviralci PDE5 (kot so sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

V nenadzorovani 24-tedenski študiji RESPITE so preučevali prehod z zaviralcev PDE5 na riocigvat pri 61 odraslih bolnikih s PAH, ki so bili stabilni na zdravljenju z zaviralci PDE5. Vsi bolniki so spadali v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO in 82 % jih je prejemalo osnovno zdravljenje z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - endothelin receptor antagonist**)**. Ob prehodu z zaviralcev PDE5 na riocigvat je bil mediani čas brez zdravljenja 1 dan za sildenafil in 3 dni za tadalafil. Na splošno je varnostni profil, ki so ga opazili v študiji, primerljiv s tistim, ki so ga opazili v ključnih preskušanjih; v prehodnih obdobjih niso poročali o resnih neželenih učinkih. Šest bolnikov (10 %) je imelo vsaj eno klinično poslabšanje, vključno z dvema smrtnima primeroma, ki nista bila povezana z zdravilom v preskušanju. Spremembe od izhodiščnega stanja kažejo na ugodne učinke pri izbranih bolnikih, tj. izboljšanje glede prehojene razdalje v testu šestminutne hoje (+ 31 m), ravni N-terminalnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT‑proBNP) (-347 pg/ml) in odstotne porazdelitve za razvrstitev v I./II./III./IV. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, % (2 %/52 %/46 %/0 %) in srčni indeks (+ 0,3 l/min/m2).

*Spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze*

Sočasna uporaba riocigvata z drugimi spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze je kontraindicirana (*glejte poglavje* 4.3).

*Varfarin/fenprokumon*

Sočasno zdravljenje z riocigvatom in varfarinom ni vplivalo na spremembo protrombinskega časa, doseženega z antikoagulantom. Ni pričakovati, da bi sočasna uporaba riocigvata z drugimi derivati kumarina (npr. fenprokumon) vplivala na protrombinski čas.

*In vivo* je dokazano, da ni farmakokinetičnih interakcij med riocigvatom in varfarinom, ki je substrat CYP2C9.

*Acetilsalicilna kislina*

Riocigvat pri ljudeh ni dodatno podaljšal časa krvavitve po uporabi acetilsalicilne kisline, ali vplival na agregacijo trombocitov.

Vpliv drugih učinkovin na riocigvat

Riocigvat se odstranjuje iz telesa z oksidativno presnovo, v glavnem preko citokroma P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), v nespremenjeni obliki pa z žolčem/blatom in glomerulno filtracijo skozi ledvice.

*Sočasna uporaba močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP*

Sočasna uporaba riocigvata z močnimi zaviralci več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir), povzroči izrazito povečanje izpostavljenosti riocigvatu. Sočasna uporaba s HAART kombinacijami je povzročila do 160 % povečanje povprečne AUC in približno 30 % povečanje povprečne Cmax riocigvata. Varnostni profil, ki so ga opazili pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so jemali enkratni odmerek 0,5 mg riocigvata hkrati z različnimi kombinacijami zdravil proti virusu HIV, uporabljenih v HAART, je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom pri drugih populacijah bolnikov. Sočasna uporaba s 400 mg ketokonazola enkrat na dan je povzročila 150 % (razpon do 370 %) povečanje povprečne AUC in 46 % povečanje povprečne Cmax riocigvata. Končni razpolovni čas se je povečal s 7,3 na 9,2 ure, celokupni očistek iz telesa pa se je zmanjšal s 6,1 na 2,4 l/h.

Oceniti je treba razmerje med koristjo in tveganjem za vsakega bolnika posebej, preden se predpiše riocigvat bolnikom, ki jemljejo stabilne odmerke močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP. Da bi se zmanjšalo tveganje za hipotenzijo kadar se riocigvat uvede bolnikom na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP (predvsem CYPA1 in CYP3A4) in P-gp/BCRP, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Priporočljivo je spremljanje teh bolnikov glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki jemljejo stabilne odmerke riocigvata, se uvedbe močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP ne priporoča, ker prilagoditev odmerkov pri teh bolnikih ni mogoča zaradi omejenih podatkov. Razmisliti je treba o alternativnem zdravljenju.

*Sočasna uporaba zaviralcev CYP1A1, UGT1A1 in UGT1A9*

Med rekombinantnimi izooblikami CYP, ki so jih raziskovali *in vitro,* je CYP1A1 najučinkoviteje kataliziral tvorbo glavnega presnovka riocigvata. Razred zaviralcev tirozin kinaze je bil opredeljen kot močni zaviralci CYP1A1, pri čemer sta erlotinib in gefitinib pokazala največjo zaviralno moč *in vitro*. Zato lahko interakcije med zdravili z zaviranjem CYP1A1 povzročijo povečano izpostavljenost riocigvatu, predvsem pri kadilcih (glejte poglavje 5.2). Močne zaviralce CYP1A1 je treba uporabljati previdno. Zaviralci UDP-glikoziltransferaz (UGT) 1A1 in 1A9 lahko potencialno povečajo izpostavljenost presnovku riocigvata M¬1, ki je farmakološko aktiven (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 riocigvata). Pri sočasni uporabi s temi snovmi je treba upoštevati priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

*Sočasna uporaba z drugimi zaviralci CYP in P-gp/BCRP*

Zdravila, ki močno zavirajo P‑gp/BCRP, kot je imunosupresiv ciklosporin A, je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Zaviralci UDP-glikoziltransferaze (UGT) 1A1 in 1A9 lahko zvečajo izpostavljenost farmakološko aktivnemu presnovku M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riocigvata). Pri sočasni uporabi s temi zdravili upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Med *in vitro* preučevanimirekombinantnimi izooblikami CYP, je CYP1A1 najbolj učinkovito kataliziral nastajanje glavnega presnovka riocigvata. Zaviralci tirozin-kinaze so bili opredeljeni kot razred močnih zaviralcev CYP1A1. *In vitro* sta najbolj zaviralno delovala erlotinib in gefitinib. Zato lahko medsebojno delovanje zdravil, ki zavirajo CYP1A1 poveča izpostavljenost riocigvatu, predvsem pri kadilcih (glejte poglavje 5.1). Močne zaviralce CYP1A1 je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

*Sočasna uporaba z zdravili, ki povečajo pH v želodcu*

Riocigvat je v mediju z nevtralno pH vrednostjo manj topen kot v kislem mediju. Sočasno zdravljenje z zdravili, ki zvišujejo pH vrednost v zgornjih prebavilih, lahko povzroči manjšo peroralno biološko uporabnost.

Sočasna uporaba antacida aluminijevega hidroksida/magnezijevega hidroksida zmanjša povprečno AUC riocigvata za 34 % in povprečno Cmax riocigvata za 56 % (glejte poglavje 4.2). Antacide je treba vzeti najmanj 2 uri pred oziroma 1 uro po zaužitju riocigvata.

*Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4*

Bosentan, za katerega poročajo, da je zmerni induktor CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s PAH zmanjšal koncentracijo riocigvata v plazmi za 27 % (glejte poglavji 4.1 in 5.1). Pri sočasni uporabi z bosentanom upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

Tudi sočasna uporaba riocigvata z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ali šentjanževka) lahko povzroči zmanjšanje koncentracije riocigvata v plazmi. Pri sočasni uporabi z močnimi induktorji CYP3A4 upoštevajte priporočila glede titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2).

*Kajenje*

Pri kadilcih cigaret se izpostavljenost riocigvatu zmanjša za 50–60 % (glejte poglavje 5.2). Zato je treba bolnikom svetovati, da prenehajo kaditi (glejte poglavje 4.2).

Vpliv riocigvata na druge učinkovine

Riocigvat in njegov glavni presnovek sta *in vitro* močna zaviralca CYP1A1. Zato klinično pomembnega medsebojnega delovanja s sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki se izločajo predvsem preko presnove s CYP1A1, kot sta erlotinib ali granisetron, ni mogoče izključiti.

Riocigvat in njegov glavni presnovek v terapevtskih plazemskih koncentracijah *in vitro* ne zavirata ali inducirata glavnih izooblik CYP (vključno s CYP 3A4) ali prenašalcev (npr. P‑gp/BCRP).

Med zdravljenjem z riocigvatom bolnice ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.3). Pri zdravih prostovoljkah riocigvat (2,5 mg 3‑krat na dan) ni klinično pomembno vplival na plazemske vrednosti kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo levonorgestrel in etinilestradiol, če je bil uporabljen sočasno. Glede na to študijo in ker riocigvat ni induktor katerega koli od pomembnih encimov presnove, tudi farmakokinetičnih interakcij z drugimi hormonskimi kontraceptivi ni pričakovati.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ženske v rodni dobi/ kontracepcija

Ženske in mladostnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z riocigvatom uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi riocigvata pri nosečnicah ni na voljo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in prehajanje skozi posteljico (glejte poglavje 5.3). Zato je uporaba riocigvata med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti.

Dojenje

Podatkov o uporabi riocigvata pri doječih ženskah ni na voljo. Podatki na živalih kažejo, da se riocigvat izloča v mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov pri dojenčkih, se riocigvat ne sme uporabljati med dojenjem. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s tem zdravilom je treba prenehati z dojenjem*.*

Plodnost

Posebnih študij za oceno učinkov riocigvata na plodnost pri ljudeh niso izvedli. V študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so opazili zmanjšano maso mod, vendar učinkov na plodnost niso opazili (glejte poglavje 5.3). Pomen teh izsledkov za ljudi ni znan.

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Riocigvat ima zmeren vpliv na sposobnost kolesarjenja, vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o omotici, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo pred kolesarjenjem, vožnjo ali upravljanjem strojev vedeti, kako se odzivajo na to zdravilo.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Varnost riocigvata pri odraslih so ocenjevali v študijah faze III, v katere je bilo vključenih 650 bolnikov s CTEPH in PAH, ki so prejeli vsaj en odmerek riocigvata(glejte poglavje 5.1). Pri daljšem opazovanju v dolgotrajnih podaljšanih študijah (brez primerjalne skupine) je bil varnostni profil podoben tistemu, ki so ga opazili v s placebom nadzorovanem preskušanju faze III.

Večina neželenih učinkov je bila posledica sprostitve gladkih mišic v žilju ali prebavilih.

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje in so se pojavili pri ≥ 10 % bolnikov, zdravljenih z riocigvatom (do 2,5 mg 3-krat na dan), so bili glavobol, omotica, dispepsija, periferni edem, navzea, driska in bruhanje.

Pri bolnikih s CTEPH ali PAH, zdravljenih z riocigvatom, so poročali o resni hemoptizi in krvavitvi v pljučih, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Profil varnosti za riocigvat pri bolnikih s CTEPH in PAH je podoben, zato so neželeni učinki, ki so jih ugotovili v s placebom nadzorovanih 12‑ in 16‑tedenskih kliničnih študijah, predstavljeni združeno v spodnji preglednici pogostnosti (glejte preglednico 3).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z riocigvatom, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Preglednica 3:** Neželeni učinki riocigvata pri odraslih bolnikih, o katerih so poročali v študijah faze III (združeni podatki iz študije CHEST 1 in PATENT 1)

| Organski sistemi po MedDRA | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni |
| --- | --- | --- | --- |
| Infekcijske in parazitske bolezni |  | gastroenteritis |  |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |  | anemija (vključno z laboratorijskimi parametri anemije) |  |
| Bolezni živčevja | omotica,  glavobol |  |  |
| Srčne bolezni |  | palpitacije |  |
| Žilne bolezni |  | hipotenzija |  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora |  | hemoptiza,  krvavitev iz nosu,  kongestija nosne sluznice | krvavitev v pljučih\* |
| Bolezni prebavil | dispepsija,  driska,  navzea,  bruhanje | gastritis,  gastroezofagealna refluksna bolezen,  disfagija,  bolečine v prebavilih in trebuhu,  zaprtje,  abdominalna distenzija |  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | periferni edem |  |  |

\* v dolgotrajnem podaljšanju študije (brez primerjalne skupine) so poročali o krvavitvi v pljučih s smrtnim izidom

Pediatrični bolniki

Varnost riocigvata so raziskali pri 24 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, v 24‑tedenski odprti nenadzorovani študiji (PATENT‑CHILD), ki je vključevala fazo titriranja odmerka za posameznega bolnika, v kateri so začeli z 1 mg (prilagojeno glede na telesno maso) 8 tednov in vzdrževalno fazo do 16 tednov (glejte poglavje 4.2), ki ji je sledila izbirna faza dolgotrajnega podaljšanja. Najpogostejša neželena učinka, vključno s fazo dolgotrajnega podaljšanja, sta bila hipotenzija, ki se je pojavila pri 4/24 bolnikov, in glavobol, ki se je pojavil pri 2/24 bolnikov.

Podatki o varnosti so na splošno skladni z varnostnim profilom, ki so ga opazili pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri odraslih so poročali o nenamernih prevelikih dnevnih odmerkih od 9 do 25 mg riocigvata med 2. do 32. dnem. Neželeni učinki so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri manjših odmerkih (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezne standardne podporne ukrepe.

V primeru močno izražene hipotenzije je lahko potrebna aktivna kardiovaskularna podpora.

Zaradi visoke stopnje vezave na plazemske proteine ni pričakovati, da bi se riocigvat dializiral.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), oznaka ATC: C02KX05

Mehanizem delovanja

Riocigvat je spodbujevalec topne gvanilat‑ciklaze (sGC - soluble guanylate cyclase), encima v kardiopulmonarnem sistemu in receptorja za dušikov oksid (NO - nitric oxide). Ko se dušikov oksid veže na sGC, encim katalizira sintezo signalne molekule ciklični gvanozin monofosfat (cGMP - cyclic guanosine monophosphate). Znotrajcelični cGMP ima pomembno vlogo pri uravnavanju žilnega tonusa, proliferacije, fibroze in vnetja.

Pljučna hipertenzija je povezana s poškodbo endotelija, moteno sintezo dušikovega oksida in nezadostnim spodbujanjem poti NO‑sGC‑cGMP.

Riocigvat ima dvojni mehanizem delovanja. Riocigvat poveča občutljivost sGC za endogeni dušikov oksid tako, da stabilizira vezavo NO‑sGC. Riocigvat spodbuja sGC tudi neposredno, neodvisno od NO.

Riocigvat ponovno vzpostavi pot NO‑sGC‑cGMP in poveča nastajanje cGMP.

Farmakodinamični učinki

Riocigvat ponovno vzpostavi pot NO‑sGC‑cGMP, kar pomembno izboljša pljučno-žilno hemodinamiko in poveča telesno zmogljivost.

Med koncentracijami riocigvata v plazmi in hemodinamičnimi parametri, kot so sistemski žilni upor in upor v pljučnem žilju, sistolični krvni tlak in iztis srca, obstaja neposredna povezava.

Klinična učinkovitost in varnost

*Učinkovitost pri odraslih bolnikih s PAH*

V randomizirano, dvojno slepo, multinacionalno, s placebom nadzorovano študijo faze III (PATENT‑1) je bilo vključenih 443 odraslih bolnikov s PAH (titriranje odmerka riocigvata za posameznega bolnika do 2,5 mg 3-krat na dan: n = 254, placebo: n = 126, titriranje riocigvata do navzgor omejenega odmerka (CT - ''capped'' dose titration) do 1,5 mg (skupina z raziskovalnim odmerkom, brez izvedbe statističnega testiranja; n = 63)). Bolniki so bili predhodno nezdravljeni (50 %) ali pa so se predhodno zdravili z antagonisti endotelinskih receptorjev (43 %) ali z analogom prostaciklina (inhalacija (iloprost), peroralna uporaba (beraprost) ali subkutana uporaba (treprostinil); 7 %); PAH je bila opredeljena kot idiopatska ali dedna (63,4 %), PAH, povezana z boleznijo vezivnega tkiva (25,1 %) in prirojeno boleznijo srca (7,9 %).

V prvih 8 tednih so glede na bolnikov sistolični krvni tlak in znake ter simptome hipotenzije titrirali odmerek riocigvata vsaka 2 tedna do optimalnega posameznega odmerka (razpon od 0,5 mg do 2,5 mg 3-krat na dan). Odmerek so nato vzdrževali naslednje 4 tedne. Primarni opazovani cilj študije je bila glede na placebo prilagojena sprememba prehojene razdalje v testu šestminutne hoje od izhodiščne vrednosti do vrednosti pri zadnjem obisku (12. teden).

Pri zadnjem obisku je bilo podaljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje pri titriranju odmerka riocigvata za posameznega bolnika (IDT - individual dose titration) 36 m (95‑odstotni IZ: 20 m do 52 m; p < 0,0001) v primerjavi s placebom. Podaljšanje prehojene razdalje pri predhodno nezdravljenih bolnikih (n = 189) je bilo 38 m, pri predhodno zdravljenih bolnikih (n = 191) pa 36 m (analiza glede na namero zdravljenja (ITT), glejte preglednico 4). V nadaljnji analizi preučevanih podskupin so ugotovili podaljšanje prehojene razdalje v dolžini 26 m, (95-odstotni IZ: 5 m do 46 m) pri bolnikih, predhodno zdravljenih z ERA (n = 167) in 101 m (95‑odstotni IZ: 27 m do 176 m) pri bolnikih, predhodno zdravljenih z analogi prostaciklina (n = 27).

**Preglednica 4:** Učinki riocigvata na 6MWD v študiji PATENT‑1 pri zadnjem obisku

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Celotna populacija bolnikov** | **riocigvat IDT**  **(n = 254)** | **placebo**  **(n = 126)** | **riocigvat CT**  **(n = 63)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 361  [68] | 368  [75] | 363  [67] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 30  [66] | ‑6  [86] | 31  [79] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m) 95‑odstotni IZ, [vrednost p] | 36  20 do 52 [< 0,0001] | |  |
| **Populacija bolnikov III. funkcijskega razreda** | **riocigvat IDT**  **(n = 140)** | **placebo**  **(n = 58)** | **riocigvat CT**  **(n = 39)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 338  [70] | 347  [78] | 351  [68] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 31  [64] | -27  [98] | 29  [94] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m) 95‑odstotni IZ | 58  35 to 81 | |  |
| **Populacija bolnikov II. funkcijskega razreda** | **riocigvat IDT**  **(n = 108)** | **placebo**  **(n = 60)** | **riocigvat CT**  **(n = 19)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 392  [51] | 393  [61] | 378  [64] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 29  [69] | 19  [63] | 43  [50] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m) 95‑odstotni IZ | 10  -11 do 31 | |  |
| **Populacija predhodno nezdravljenih bolnikov** | **riocigvat IDT**  **(n = 123)** | **placebo**  **(n = 66)** | **riocigvat CT**  **(n = 32)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 370  [66] | 360  [80] | 347  [72] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m)  [SD] | 32  [74] | ‑6  [88] | 49  [47] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 38  14 do 62 | |  |
| **Populacija predhodno zdravljenih bolnikov** | **riocigvat IDT**  **(n = 131)** | **placebo**  **(n = 60)** | **riocigvat CT**  **(n = 31)** |
| izhodiščna vrednost (m)  [SD] | 353  [69] | 376  [68] | 380  [57] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (m) [SD] | 27  [58] | ‑5  [83] | 12  [100] |
| glede na placebo prilagojena razlika (m)  95‑odstotni IZ | 36  15 do 56 | |  |

Izboljšanje telesne zmogljivosti je spremljalo dosledno izboljšanje številnih klinično pomembnih sekundarnih opazovanih ciljev. Ti izsledki so bili v skladu z izboljšanjem drugih hemodinamičnih parametrov (glejte preglednico 5).

**Preglednica 5:** Učinki riocigvata v študiji PATENT‑1 na upor v pljučnem žilju (PVR) in N-terminalni natriuretični propeptid tipa B (NT‑proBNP) pri zadnjem obisku

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **riocigvat IDT**  **(n = 232)** | **placebo**  **(n = 107)** | **riocigvat CT**  **(n = 58)** |
| izhodiščna vrednost (dyn·s·cm‑5)  [SD] | 791  [452,6] | 834,1  [476,7] | 847,8  [548,2] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti PVR (dyn·s·cm‑5)  [SD] | ‑223  [260,1] | ‑8,9  [316,6] | ‑167,8  [320,2] |
| glede na placebo prilagojena razlika (dyn·s·cm‑5)  95‑odstotni IZ, [vrednost p] | ‑225,7  ‑281,4 do ‑170,1[< 0,0001] | |  |
| **NT‑proBNP** | **riocigvat IDT**  **(n = 228)** | **placebo**  **(n = 106)** | **riocigvat CT**  **(n = 54)** |
| izhodiščna vrednost (ng/l)  [SD] | 1026,7  [1799,2] | 1228,1  [1774,9] | 1189,7  [1404,7] |
| povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (ng/l) [SD] | ‑197,9  [1721,3] | 232,4  [1011,1] | ‑471,5  [913,0] |
| glede na placebo prilagojena razlika (ng/l)  95‑odstotni IZ, [vrednost p] | ‑431,8  ‑781,5 do ‑82,1 [< 0,0001] | |  |
| **Sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO** | **riocigvat IDT**  **(n = 254)** | **placebo**  **(n = 125)** | **riocigvat CT**  **(n = 63)** |
| izboljšanje | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| stabilno | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| poslabšanje | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| vrednost p | 0,0033 | |  |

Pri bolnikih, zdravljenih z riocigvatom, se je čas do kliničnega poslabšanja značilno podaljšal v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (p = 0,0046; stratificirani test log‑rank) (glejte preglednico 6).

**Preglednica 6:** Učinki riocigvata v študiji PATENT‑1 na klinično poslabšanje

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Klinično poslabšanje** | **riocigvat IDT**  **(n = 254)** | **placebo**  **(n = 126)** | **riocigvat CT**  **(n = 63)** |
| bolniki s kakršnim koli kliničnim poslabšanjem | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
| smrt | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
| hospitalizacija zaradi PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
| skrajšanje 6MWD zaradi PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
| vztrajno poslabševanje funkcijskega razreda zaradi PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
| uvedba novega zdravljenja PH | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Pri bolnikih, zdravljenih z riocigvatom, so opazili značilno izboljšanje dispneje glede na oceno CR10 po Borgovi lestvici (povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti (SD): riocigvat ‑0,4 (2), placebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Pogostnost neželenih učinkov, ki so privedli do prenehanja zdravljenja, je bila manjša v skupinah bolnikov, zdravljenih z riocigvatom kot v skupini, ki je prejemala placebo (riocigvat IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %; riocigvat CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

*Dolgotrajno zdravljenje PAH*

V odprto podaljšano študijo (PATENT-2) je bilo vključenih 396 odraslih bolnikov, ki so zaključili študijo PATENT-1.

V študiji PATENT-2 je bilo povprečno (SD) trajanje zdravljenja v celotni skupini (izpostavljenost v študiji PATENT-1 ni vključena) 1375 (772) dni, mediana trajanja pa 1331 dni (v razponu od 1 do 3565 dni). Skupno je izpostavljenost zdravljenju znašala približno 1 leto (vsaj 48 tednov) pri 90 % bolnikov, 2 leti (vsaj 96 tednov) pri 85 % bolnikov in 3 leta (vsaj 144 tednov) pri 70 % bolnikov. Skupno je bilo zdravljenju izpostavljeno 1491 oseb-let.

Varnostni profil v študiji PATENT-2 je bil podoben tistemu, ki so ga opazili v ključnih preskušanjih.

Po zdravljenju z riocigvatom je bilo pri celotni populaciji povprečno izboljšanje prehojene razdalje v testu šestminutne hoje 50 m po 12 mesecih (n = 347), 46 m po 24 mesecih (n = 311), in 46 m po 36 mesecih (n = 238) v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Izboljšanja prehojene razdalje v testu šestminutne hoje je trajalo do konca študije.

Preglednica 7 prikazuje delež bolnikov\* s spremembami v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO med zdravljenjem z riocigvatom v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

**Preglednica 7:** Študija PATENT-2**:** Spremembe v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Spremembe v funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO (n (%) bolnikov) | | |
| Trajanje zdravljenja v študiji PATENT- 2 | Izboljšano | Stabilno | Poslabšano |
| 1 leto (n = 358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 leti (n = 321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 leta (n = 257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Bolniki so sodelovali v študiji dokler zdravilo ni bilo odobreno in na voljo na trgu v njihovih državah. | | | |

Po enem letu zdravljenja z riocigvatom je bila verjetnost preživetja 97 %, po dveh letih 93 %, in po treh letih 88 %.

*Učinkovitost pri pediatričnih bolnikih s PAH*

*PATENT‑CHILD*

Varnost in prenašanje riocigvata 3-krat na dan v obdobju 24 tednov sta bila ocenjena v odprti nenadzorovani študiji pri 24 pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 6 do manj kot 18 let (mediana 9,5 leta). Vključeni so bili samo bolniki, ki so prejemali stabilne odmerke ERA (n = 15; 62,5 %) ali ERA + analog prostaciklina (PCA – prostacyclin analogue) (n = 9; 37,5 %), in ti bolniki so med študijo nadaljevali z zdravljenjem PAH. V študiji je bil glavni opazovani dogodek učinkovitosti telesna zmogljivost (6MWD).

Glede na etiologijo so bile PAH idiopatska (n = 18; 75,0 %), perzistentna prirojena PAH kljub zaprtju šanta (n = 4; 16,7 %), dedna (n = 1; 4,2 %) in pljučna hipertenzija, povezana z razvojnimi nepravilnostmi (n = 1; 4,2 %). Vključeni sta bili dve različni starostni skupini (od ≥ 6 do < 12 let [n = 6] in od ≥ 12 do < 18 let [n = 18]).

Ob izhodišču je bila večina bolnikov v II. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO (n = 18; 75 %), en bolnik (4,2 %) je bil v I. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO, pet bolnikov (20,8 %) pa je bilo v III. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO. Povprečna 6MWD ob izhodišču je bila 442,12 m.

24‑tedensko obdobje zdravljenja je zaključilo 21 bolnikov, 3 bolniki pa so zaradi neželenih učinkov izstopili iz študije.

Bolniki, pri katerih je bila ocena narejena ob izhodišču in v 24. tednu:

* povprečna sprememba 6MWD od izhodiščne vrednosti +23,01 m (SD 68,8) (n = 19);
* funkcijski razred po klasifikaciji SZO je ostal stabilen v primerjavi s tistim na začetku (n = 21);
* mediana sprememba NT‑proBNP je bila –12,05 pg/ml (n = 14).

Dva bolnika sta bila hospitalizirana zaradi desnostranskega srčnega popuščanja.

Dolgotrajni podatki so bili zbrani za 21 bolnikov, ki so zaključili prvih 24 tednov zdravljenja v študiji PATENT‑CHILD. Vsi bolniki so še naprej prejemali riocigvat v kombinaciji z bodisi ERA ali ERA + PCA. Povprečno skupno trajanje izpostavljenosti zdravljenju z riocigvatom je bilo 109,79 ± 80,38 tedna (do 311,9 tedna), pri čemer je bilo 37,5 % (n = 9) bolnikov zdravljenih najmanj 104 tedne, 8,3 % (n = 2) pa najmanj 208 tednov.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni med fazo dolgotrajnega podaljšanja (LTE – long‑term extension) sta se ohranila izboljšanje ali stabilizacija 6MWD, z opaženimi povprečnimi spremembami +5,86 m v 6. mesecu, -3,43 m v 12. mesecu; +28,98 m v 18. mesecu in ‑11,80 m v 24. mesecu glede na izhodiščne vrednosti (pred začetkom zdravljenja [PATENT‑CHILD]).

Večina bolnikov je od začetka študije do 24. meseca ostala stabilna v II. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO. Klinično poslabšanje so opazili pri skupno 8 (33,3 %) bolnikih, vključno z glavno fazo. O hospitalizaciji zaradi desnostranskega srčnega popuščanja so poročali pri 5 (20,8 %) bolnikih. V obdobju opazovanja ni bilo smrtnih primerov.

*Bolniki s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP)*

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija faze II (RISE-IIP), v kateri so ocenjevali učinkovitost in varnost riocigvata pri odraslih bolnikih s simptomatsko pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico (PH-IIP), je bila predčasno zaključena zaradi povečanega tveganja za umrljivost in resne neželene učinke pri bolnikih, ki so se zdravili z riocigvatom, in zaradi pomanjkanja učinkovitosti. Med osnovno fazo je več bolnikov, ki so jemali riocigvat, umrlo (11 % v primerjavi s 4 %) in imelo resne neželene učinke (37 % v primerjavi s 23 %). V dolgotrajnem podaljšanju je umrlo več bolnikov, ki so najprej prejemali placebo in nato prešli na zdravljenje z riocigvatom (21 %) v primerjavi s tistimi, ki so začeli in nadaljevali zdravljenje z riocigvatom (3 %).

Riocigvat je zato pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, povezano z idiopatsko intersticijsko pljučnico, kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

*Odrasli*

Absolutna biološka uporabnost riocigvata je velika (94 %). Riocigvat se hitro absorbira in doseže največje koncentracije (Cmax) 1–1,5 ure po zaužitju tablete. Jemanje s hrano blago zmanjša AUC riocigvata; Cmax se je zmanjšal za 35 %.

Biološka uporabnost (AUC in Cmax) peroralno dane zdrobljene tablete riocigvata, zmešane z vodo ali mehko hrano, je primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete (glejte poglavje 4.2).

*Pediatrična populacija*

Otroci so prejemali tablete ali peroralno suspenzijo riocigvata s hrano ali brez nje. Populacijsko farmakokinetično modeliranje je pokazalo, da se riocigvat po peroralni uporabi tablete ali peroralne suspenzije zlahka absorbira tako pri otrocih kot pri odraslih. Razlike v hitrosti ali obsegu absorpcije med tableto in peroralno suspenzijo niso opazili.

Porazdelitev

*Odrasli*

Vezava na proteine v plazmi je pri odraslih visoka, približno 95 %. Glavni komponenti za vezavo sta serumski albumin in alfa -1 kisli glikoprotein. Volumen porazdelitve je zmeren; volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 30 l.

*Pediatrična populacija*

Podatkov o obsegu vezave riocigvata na plazemske proteine pri otrocih ni na voljo. Vrednost volumna v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss – volume at steady-state), ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem pri otrocih (starih od 6 do < 18 let) po peroralnem dajanju riocigvata, je povprečno 26 l.

Biotransformacija

*Odrasli*

N‑demetilacija, ki jo katalizirajo CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 in CYP2J2, je glavna pot biotransformacije riocigvata, ki privede do nastanka glavnega aktivnega presnovka M-1 v krvnem obtoku (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riocigvata) in se nadalje presnovi do farmakološko neaktivnega N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira nastanek glavnega presnovka riocigvata v jetrih in pljučih. Znano je, da ga inducirajo policiklični aromatski ogljikovodiki, ki so, na primer, prisotni v cigaretnem dimu.

*Pediatrična populacija*

Podatkov o presnovi pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni na voljo.

Izločanje

*Odrasli*

Celokupni riocigvat (izhodna spojina in presnovki) se izloča skozi ledvice (33–45 %) in z žolčem/blatom (48–59 %). Približno 4–19 % uporabljenega odmerka riocigvata se je v nespremenjeni obliki izločilo skozi ledvice. Približno 9–44 % uporabljenega odmerka riocigvata se je v nespremenjeni obliki izločilo z blatom.

Glede na podatke *in vitro* je znano, da sta riocigvat in njegov glavni presnovek substrata prenašalnih proteinov P‑gp (P‑glikoprotein) in BCRP (protein odpornosti na raka dojke). Sistemski očistek je približno 3–6 l/h, kar riocigvat uvršča med zdravila z majhnim očistkom. Razpolovni čas izločanja je pri zdravih prostovoljcih približno 7 ur, pri bolnikih pa 12 ur.

*Pediatrična populacija*

Podatkov iz študije masnega ravnovesja in presnove pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni na voljo. Vrednost očistka (CL – clearance), ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem pri otrocih (razpon starosti od 6 do < 18 let) po peroralni uporabi riocigvata, je povprečno 2,48 l/h. Geometrična srednja vrednost za razpolovne čase (t1/2), ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem, je bila 8,24 h.

Linearnost

Farmakokinetika riocigvata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna variabilnost (CV) izpostavljenosti riocigvatu (AUC) je za vse odmerke približno 60 %.

Farmakokinetični profil pri otrocih je podoben kot pri odraslih.

Posebne populacije

*Spol*

Farmakokinetični podatki niso pokazali pomembnih razlik v izpostavljenosti riocigvatu glede na spol.

*Medetnične razlike*

Farmakokinetični podatki pri odraslih niso pokazali pomembnih razlik glede na etnično pripadnost.

*Razlike glede na telesno maso*

Farmakokinetični podatki pri odraslih niso pokazali pomembnih razlik v izpostavljenosti riocigvatu glede na telesno maso.

*Jetrna okvara*

Pri odraslih bolnikih s cirozo (nekadilcih) z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) se je povprečni AUC za riocigvat povečal za 35 % v primerjavi z zdravimi osebami v primerjalni skupini, kar je znotraj interindividualne variabilnosti. Pri bolnikih s cirozo (nekadilcih) z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) se je povprečni AUC za riocigvat povečal za 51 % v primerjavi z zdravimi osebami v primerjalni skupini. Podatkov o bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) ni na voljo.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z jetrno okvaro ni na voljo.

Bolnikov z ALT > 3 x ULN in bilirubinom > 2 x ULN niso preučevali (glejte poglavje 4.4).

*Ledvična okvara*

Na splošno so bile povprečne vrednosti izpostavljenosti riocigvatu, normalizirane glede na odmerek in telesno maso, večje pri bolnikih z ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Ustrezne vrednosti glavnega presnovka so bile večje pri bolnikih z ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri nekadilcih z blago (očistek kreatinina 80–50 ml/min), zmerno (očistek kreatinina < 50–30 ml/min) ali hudo (očistek kreatinina < 30 ml/min) ledvično okvaro so bile koncentracije riocigvata v plazmi (AUC) povečane za 53 %, 139 % oz. 54 %.

Podatki o bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min so omejeni, podatkov o bolnikih na dializi pa ni na voljo.

Zaradi visoke stopnje vezave na plazemske proteine ni pričakovati, da bi se riocigvat dializiral.

Kliničnih podatkov pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, z ledvično okvaro ni na voljo.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti po enkratnem odmerku, fototoksičnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Učinki, ki so jih opazili v študijah ponavljajočih odmerkov, so bili posledica predvsem poudarjene farmakodinamične aktivnosti riocigvata (hemodinamični učinki in sprostitev gladkih mišic).

Pri rastočih, mladih in adolescentnih podganah so opazili učinke na rast in razvoj kosti. Pri mladih podganah so spremembe predstavljali zadebelitev trabekularne kosti in hiperostoza ter preoblikovanje metafiz in diafiz, medtem ko so pri adolescentnih podganah opazili celokupno povečanje kostne mase pri odmerkih, ki so predstavljali 10‑kratnik nevezane AUC pri pediatrični populaciji. Klinični pomen te ugotovitve ni znan. Teh učinkov pri mladih podganah pri odmerkih, ki so predstavljali ≤ 2‑kratnik nevezane AUC pri pediatrični populaciji, ali pri odraslih podganah niso opazili. Novih ciljnih organov niso identificirali.

V študiji vpliva na plodnost pri podganah so opazili zmanjšano maso mod pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 7‑krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, pri čemer pa učinkov na plodnost samcev ali samic niso opazili. Opazili so zmerno prehajanje skozi posteljico. Študije razvojne toksičnosti pri podganah in kuncih so pokazale toksičnost riocigvata na sposobnost razmnoževanja. Pri podganah so opazili pogostejše deformacije srca in manj pogoste gestacije zaradi hitre resorpcije pri sistemski izpostavljenosti matere, ki je bila približno 8‑krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh (2,5 mg 3-krat na dan). Pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila približno 4‑krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh (2,5 mg 3-krat na dan), opazili splavnost in toksičnost za zarodek.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

* citronska kislina, brezvodna (E 330)
* aroma jagode: sestavljena iz maltodekstrina, propilenglikola (E 1520), trietilcitrata (E 1505), aromatičnih snovi in aromatičnih pripravkov
* hipromeloza
* manitol (E 421)
* mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat
* natrijev benzoat (E 211)
* sukraloza (E 955)
* ksantanski gumi (E 415)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po rekonstituciji

Po rekonstituciji je suspenzija stabilna 14 dni na sobni temperaturi.

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte v pokončnem položaju.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena škatla vsebuje

* + eno 250‑ml steklenico (rjavo steklo tipa III) z za otroke varno navojno zaporko (polipropilen);
  + ena 100‑ml brizga za vodo (polipropilen);
  + en nastavek za steklenice (polipropilen/polietilen/silikon);
  + 2 modri 5‑ml brizgi z merilnimi oznakami (polipropilen) za peroralno dajanje.

Lestvica 5‑ml modre brizge se začne z 1 ml. Merilne oznake si sledijo v zaporedju po 0,2 ml.

* + dve modri 10‑ml brizgi z merilnimi oznakami (polipropilen) za peroralno dajanje

Lestvica 10‑ml modre brizge se začne z 2 ml. Merilne oznake si sledijo v zaporedju po 0,5 ml.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Podrobnejša navodila za rokovanje, pripravo in dajanje peroralne suspenzije so v navodilih za uporabo zdravila na koncu navodila za uporabo..

Navodila za rekonstitucijo

Pred pripravo si mora bolnik, starš in/ali skrbnik temeljito umiti roke z milom in jih nato osušiti.

Pred uporabo je treba zrnca rekonstituirati z negazirano pitno vodo v homogeno suspenzijo Za podrobnejše informacije glejte ‘Navodila za uporabo zdravila’ na koncu navodila za uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/907/021

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 27. marec 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 18. januar 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOGA II**

**A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

* **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

* na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
* ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA**

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete

riocigvat

|  |
| --- |
| **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN** |

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ali 2,5 mg riocigvata.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI** |

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

|  |
| --- |
| **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA** |

42 filmsko obloženih tablet

84 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

294 filmsko obloženih tablet

|  |
| --- |
| **5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA** |

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

|  |
| --- |
| **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK** |

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

|  |
| --- |
| **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA** |

|  |
| --- |
| **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE** |

|  |
| --- |
| **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI** |

|  |
| --- |
| **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

Bayer (logotip)

|  |
| --- |
| **12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET** |

Adempas 0,5 mg – pakiranje z 42 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg – pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg – pakiranje z 90 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg – pakiranje z 294 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – pakiranje z 42 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – pakiranje z 90 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – pakiranje z 294 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – pakiranje z 42 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – pakiranje z 90 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – pakiranje z 294 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – pakiranje z 42 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – pakiranje z 90 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – pakiranje z 294 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – pakiranje z 42 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – pakiranje s 84 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – pakiranje z 90 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – pakiranje z 294 filmsko obloženimi tabletami – EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA** |

|  |
| --- |
| **15. NAVODILA ZA UPORABO** |

|  |
| --- |
| **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI** |

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ali 2,5 mg

|  |
| --- |
| **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA** |

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|  |
| --- |
| **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI** |

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT – PAKIRANJA Z 42, 84, 90, 294 FILMSKO OBLOŽENIMI TABLETAMI**

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Adempas 0,5 mg tablete

Adempas 1 mg tablete

Adempas 1,5 mg tablete

Adempas 2 mg tablete

Adempas 2,5 mg tablete

riocigvat

|  |
| --- |
| **2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Bayer (logotip)

|  |
| --- |
| **3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. DRUGI PODATKI** |

PON

TOR

SRE

ČET

PET

SOB

NED

  

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA ZA STEKLENICO (ZRNCA)**

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Adempas 0,15 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

riocigvat

|  |
| --- |
| **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN** |

Po rekonstituciji 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 0,15 mg riocigvata.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI** |

Vsebuje natrijev benzoat (E 211). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

|  |
| --- |
| **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA** |

zrnca za peroralno suspenzijo

Steklenica vsebuje 10,5 g zrnc ali 208 ml po rekonstituciji.

1 steklenica

1 brizga za vodo 100 ml

2 modri brizgi po 5 ml

2 modri brizgi po 10 ml

1 nastavek za steklenico

|  |
| --- |
| **5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA** |

Prosite farmacevta ali zdravnika, da vam izpolni naslednje podatke:

Odmerek: ………….ml

3‑krat na dan

Za otroke, ki imajo telesno maso manj kot 50 kg.

Med rekonstitucijo pretresajte vsaj 60 sekund.

Pred vsako uporabo pretresajte vsaj 10 sekund



Samo za peroralno uporabo po rekonstituciji.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

|  |
| --- |
| **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK** |

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

|  |
| --- |
| **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA** |

|  |
| --- |
| **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP

Po rekonstituciji je suspenzija stabilna 14 dni na sobni temperaturi.

|  |
| --- |
| **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE** |

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. Pripravljeno suspenzijo shranjujte v pokončnem položaju.

|  |
| --- |
| **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI** |

|  |
| --- |
| **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

|  |
| --- |
| **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA** |

|  |
| --- |
| **15. NAVODILA ZA UPORABO** |

|  |
| --- |
| **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI** |

Adempas 0,15 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA** |

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|  |
| --- |
| **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI** |

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNI OVOJNINI**

**NALEPKA ZA STEKLENICO (ZRNCA)**

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Adempas 0,15 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

riocigvat

|  |
| --- |
| **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN** |

Steklenica vsebuje 10,5 g zrnc za rekonstitucijo v 200 ml vode. Po rekonstituciji 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 0,15 mg riocigvata.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI** |

Vsebuje natrijev benzoat (E 211). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

|  |
| --- |
| **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA** |

zrnca za peroralno suspenzijo

Steklenica vsebuje 10,5 g zrnc ali 208 ml po rekonstituciji.

1 brizga za vodo 100 ml

2 modri brizgi po 5 ml

2 modri brizgi po 10 ml

1 nastavek za steklenico

|  |
| --- |
| **5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA** |

Samo za peroralno uporabo po rekonstituciji.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Med rekonstitucijo pretresajte vsaj 60 sekund.

Pred vsako uporabo pretresajte vsaj 10 sekund.



|  |
| --- |
| **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK** |

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

|  |
| --- |
| **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA** |

|  |
| --- |
| **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

Datum izteka roka uporabnosti (= datum rekonstitucije + 14 dni):

EXP

|  |
| --- |
| **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE** |

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. Pripravljeno suspenzijo shranjujte v pokončnem položaju.

|  |
| --- |
| **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI** |

|  |
| --- |
| **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

|  |
| --- |
| **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA** |

|  |
| --- |
| **15. NAVODILA ZA UPORABO** |

|  |
| --- |
| **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI** |

|  |
| --- |
| **17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA** |

|  |
| --- |
| **18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI** |

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

**Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete**

**Adempas 1 mg filmsko obložene tablete**

**Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete**

**Adempas 2** **mg filmsko obložene tablete**

**Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete**

riocigvat

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. To navodilo je napisano, kot da ga bere oseba, ki jemlje zdravilo. Če to zdravilo dajete svojemu otroku, povsod zamenjajte »vi« z »otrok«.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Adempas in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Adempas

3. Kako jemati zdravilo Adempas

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Adempas

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Adempas in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Adempasvsebuje učinkovino riocigvat, ki je spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze (sGC‑ soluble guanylate cyclase).

Uporablja za zdravljenje odraslih in otrok od 6. leta starosti z določeno obliko pljučne hipertenzije. ,

* **Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension)**

Zdravilo Adempas se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikih s CTEPH. Pri bolnikih s CTEPH so krvne žile v pljučih zamašene ali zožene zaradi krvnih strdkov. Zdravilo se lahko uporablja pri bolnikih s CTEPH, ki jih ni mogoče operirati, ali pri bolnikih, pri katerih je krvni tlak v pljučih ostal visok ali pa se je ponovno zvišal po operaciji.

* **Pljučna arterijska hipertenzija (PAH - pulmonary arterial hypertension)**

Zdravilo Adempas se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok, starih 6 let ali več, s pljučno arterijsko hipertenzijo. Pri teh bolnikih se krvne žile v pljučih zožijo zaradi zadebelitve sten teh žil. Bolniki s PAH, zdravilo Adempas jemljejo skupaj z določenimi drugimi zdravili (ti. antagonisti endotelinskih receptorjev). Odrasli bolniki lahko zdravilo jemljejo tudi samo (monoterapija).

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, so krvne žile, ki prenašajo kri iz srca v pljuča, zožene, zato srce težje črpa kri v pljuča, kar povzroči visok krvni tlak v žilah. Ker mora srce delati močneje kot običajno, se bolniki s pljučno hipertenzijo počutijo utrujeni, so omotični in zasopli. Zdravilo Adempas širi krvne žile, ki vodijo iz srca v pljuča, zmanjša simptome bolezni in izboljša telesne zmogljivosti bolnika.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Adempas**

**Ne jemljite zdravila Adempas, če**

1. jemljete **zaviralce** **PDE‑5,** kot so sildenafil, tadalafil, vardenafil. To so zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah ali pri erektilni disfunkciji;
2. imate **močno zmanjšano delovanje jeter**;
3. ste **alergični** na riocigvat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
4. ste **noseči**;
5. jemljete **nitrate** ali **donorje dušikovega oksida,** kot je amilnitrit. To so zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, bolečin v prsnem košu ali bolezni srca. To vključuje tudi rekreacijske droge, t. i. »poppers«;
6. jemljete druga zdravila, ki so podobna zdravilu Adempas in se imenujejo **spodbujevalci topnih gvanilat‑ciklaz**, kot je **vericigvat**. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom;
7. imate **nizek krvni tlak**, preden prvič vzamete zdravilo Adempas. Za začetek zdravljenja z zdravilom Adempas mora biti vaš sistolični krvni tlak:
8. 90 mmHg ali več, če ste stari od 6 do 12 let,
9. 95 mmHg ali več, če ste stari več kot 12 in manj kot 18 let;
10. imate **zvišan krvni tlak** v pljučih, povezan z brazgotinjenjem pljuč neznanega vzroka, ki se imenuje idiopatska pljučnica.

Če kar koli od navedenega velja za vas, **se najprej posvetujte z zdravnikom** in ne jemljite zdravila Adempas.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Preden vzamete zdravilo Adempas** se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

* imate **pljučno venookluzivno bolezen**, ki vam zaradi kopičenja tekočine v pljučih povzroča **občutek zasoplosti**. Zdravnik se bo morda odločil za drugo zdravilo;
* ste imeli pred kratkim hudo **krvavitev v pljučih in dihalnih poteh**;
* ste se zdravili zaradi **izkašljevanja krvi** (embolizacija bronhialnih arterij);
* jemljete zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov, saj lahko to povzroči krvavitev v pljučih. Zdravnik vam bo redno opravil preiskave krvi in izmeril krvni tlak;

1. zdravnik se lahko odloči za spremljanje krvnega tlaka, če

* imate simptome **nizkega krvnega tlaka**, kot soomotica, vrtoglavica ali omedlevica, ali
* jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka ali zdravila, ki povečajo pogostnost uriniranja, ali
* imate **težave s srcem ali krvnim obtokom**;
* ste starejši od 65 let, ker je pri tej starosti skupini bolj verjetno, da bo krvni tlak nizek.

**Obvestite zdravnika, če:**

* ste **na dializi** ali če vaše **ledvice ne delujejo pravilno**, saj se uporaba tega zdravila ne priporoča;
* vam **jetra ne delujejo pravilno**.

**Med uporabo zdravila Adempas se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:**

* občutite **zasoplost** med zdravljenjem s tem zdravilom. To je lahko zaradi kopičenja tekočine v pljučih. Če je to posledica pljučne venookluzivne bolezni, bo zdravnik morda prenehal zdravljenje z zdravilom Adempas
* ste med zdravljenjem s tem zdravilom začeli ali prenehali kaditi, ker to lahko vliva na vrednosti riocigvata v vaši krvi.

**Otroci in mladostniki**

* **Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension)**
* Uporaba zdravila Adempas se ne priporoča pri bolnikih s CTEPH, starih manj kot 18 let.
* **Pljučna arterijska hipertenzija (PAH - pulmonary arterial hypertension)**
* Predpisali so vam tablete Adempas. Za bolnike s PAH, starih 6 let in več s telesno maso manj kot 50 kg so na voljo tudi zrnca za peroralno suspenzijo. Bolniki lahko med zdravljenjem zaradi sprememb telesne mase preidejo s tablet na peroralno suspenzijo oz. Obratno.

Učinkovitost in varnost nista bili dokazani v naslednjih pediatričnih populacijah:

* + Otroci, stari manj kot 6 let zaradi varnostnih razlogov

**Druga zdravila in zdravilo Adempas**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, predvsem:

* **Ne jemljite zdravil, ki se uporabljajo pri:**

1. visokem krvnem tlaku ali boleznih srca, npr. **nitrati in amilnitrit,** ali drugih **spodbujevalcev topne gvanilat-ciklaze** (na primer **vericigvat**). Teh zdravil ne jemljite sočasno z zdravilom Adempas;
2. visokem krvnem tlaku v pljučnih arterijah, saj določenih zdravil, npr. **sildenafila** in **tadalafila**, ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas. Sočasno z zdravilom Adempas lahko uporabljate druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah, npr. **bosentan** in **iloprost**, vendar morate o tem obvestiti zdravnika;

* erektilni disfunkciji, npr. **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Teh zdravil ne jemljite sočasno z zdravilom Adempas.
* **Naslednja zdravila lahko povečajo raven zdravila Adempas v krvi, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke. To so zdravila za zdravljenje**
* glivičnih okužb, npr. **ketokonazol, posakonazol, itrakonazol**;
* okužbe z virusom HIV, npr. **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin**, **ritonavir**;
* epilepsije, npr. **fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton**;
* depresije, npr. **šentjanževka**;
* preprečevanje zavrnitve presajenih organov, npr. **ciklosporin**;
* raka, npr. **erlotinib, gefitinib**;
* navzee, bruhanja, npr. **granisetron**;
* bolezni želodca ali zgage imenovane **antacide,** npr. **aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid**. Antacide vzemite vsaj 2 uri pred ali 1 uro po uporabi zdravila Adempas.

*Zdravilo Adempas in hrana*

Zdravilo Adempas se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Če pa imate nizek krvni tlak, jemljite zdravilo Adempas bodisi vedno s hrano bodisi vedno brez nje.

**Nosečnost in dojenje**

**Kontracepcija:** Ženske in mladostnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Adempas uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Posvetujte se z zdravnikom o primernih metodah kontracepcije, ki jih lahko uporabljate za preprečevanje nosečnosti. Poleg tega morate vsak mesec opraviti test nosečnosti.

**Nosečnost:** Zdravila Adempas ne smete uporabljati med nosečnostjo.

* **Dojenje:** Dojenje ni priporočljivo med uporabo tega zdravila, saj lahko zdravilo škoduje otroku. Pred uporabo tega zdravila obvestite zdravnika, če trenutno dojite ali načrtujete dojenje. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali boste prenehali dojiti ali pa boste prenehali uporabljati zdravilo Adempas.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Adempas zmerno vpliva na sposobnost kolesarjenja, vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo lahko povzroči neželene učinke, kot je omotičnost. Preden začnete kolesariti, voziti ali uporabljati stroje, morate poznati neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4).

**Zdravilo Adempas vsebuje laktozo**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

**Zdravilo Adempas vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

**3. Kako jemati zdravilo Adempas**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Adempas je na voljo v obliki tablet ali zrnc za peroralno suspenzijo.

Tablete so na voljo za uporabo pri odraslih in otrocih s telesno maso vsaj 50 kg. Zrnca za peroralno suspenzijo so na voljo za otroke s telesno maso manj kot 50 kg.

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah, in vas bo spremljal med zdravljenjem. V prvih tednih zdravljenja vam bo zdravnik moral meriti krvni tlak v rednih intervalih. Zdravilo Adempas je na voljo v različnih jakostih, zato bo zdravnik z rednim merjenjem vašega krvnega tlaka na začetku zdravljenja zagotovil, da jemljete ustrezen odmerek.

**Kako začeti zdravljenje:**

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Adempas morate jemati.

* Zdravljenje se običajno začne z majhnim odmerkom.
* Zdravnik bo počasi povečeval vaš odmerek, glede na to, kako se boste odzivali na zdravljenje.
* V prvih tednih zdravljenja vam bo moral zdravnik meriti krvni tlak najmanj vsaka dva tedna. To je potrebno za določitev pravilnega odmerka zdravila.

**Kako jemati zdravilo**

Zdravilo Adempas je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je treba vzeti 3‑krat na dan, vsakih 6 do 8 ur.

*Zdrobljene tablete*

Če ne morete požirati celih tablet, se z zdravnikom pogovorite o drugih načinih jemanja zdravila Adempas. Tableto lahko tik pred uporabo zdrobite in zmešate z vodo ali mehko hrano.

**Koliko zdravila morate vzeti**

Priporočeni začetni odmerek je 1 tableta po 1 mg, 3‑krat na dan v obdobju 2 tednov.

Zdravnik bo povečal odmerek vsaka 2 tedna do največ 2,5 mg, 3‑krat na dan (največji dnevni odmerek 7,5 mg), razen če se vam bo pojavil zelo nizek krvni tlak. V tem primeru vam bo zdravnik predpisal največji odmerek zdravila Adempas, ki je za vas primeren. Zdravnik bo izbral za vas najbolj primeren odmerek. Pri nekaterih bolnikih bodo morda zadoščali manjši odmerki 3‑krat na dan.

**Če ste stari 65 let ali več**

Pri vas obstaja večje tveganje za nizek krvni tlak. Zdravnik bo morda prilagodil vaš odmerek.

**Če kadite**

**Če kadite, je priporočljivo da pred začetkom zdravljenja prenehate s kajenjem**, saj lahko kajenje zmanjša učinkovitost teh tablet. Zdravnika obvestite, če kadite ali če med zdravljenjem prenehate kaditi. Morda vam bo moral prilagoditi odmerek.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Adempas, kot bi smeli**

Posvetujte se z zdravnikom, če ste vzeli večji odmerek zdravila Adempas, kot bi smeli, in opazite kakršne koli neželene učinke (glejte poglavje 4). Če se vam krvni tlak naglo zniža (zaradi česar ste lahko omotični), morda potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Adempas**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom, kot je načrtovano.

**Če ste prenehali jemati zdravilo Adempas**

Ne prenehajte jemati tega zdravila brez predhodnega posveta z zdravnikom. Če prenehate jemati to zdravilo, se vaša bolezen lahko poslabša. Če ste prenehali jemati to zdravilo za 3 dni ali več, obvestite zdravnika, preden ga začnete ponovno jemati.

**Če prehajate med zdravljenjem z zdravilom Adempas in sildenafilom ali tadalafilom**

Da se izognete medsebojnemu delovanju, zdravila Adempas in zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil) ne smete jemati sočasno.

* Če preidete na zdravilo Adempas
* zdravila Adempas ne vzemite prej kot 24 ur po zadnjem odmerku sildenafila in vsaj 48 ur po zadnjem odmerku tadalafila.
* Če preidete z zdravila Adempas
* prenehajte jemati zdravilo Adempas vsaj 24 ur pred začetkom uporabe sildenafila ali tadalafila

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najbolj **resni** neželeni učinki **pri odraslih** so:

* **izkašljevanje krvi** (hemoptiza) (pogosto, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
* **akutna krvavitev v pljučih** (pulmonalna krvavitev), ki lahko povzroči izkašljevanje krvi, in je lahko smrtno nevarna (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

V tem primeru **takoj obvestite zdravnika**, saj morda potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč.

**Celokupni seznam možnih neželenih učinkov (pri odraslih bolnikih)**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

* omotičnost
* glavobol
* prebavne motnje (dispepsija)
* driska
* siljenje na bruhanje (navzea)
* bruhanje
* oteklost okončin (periferni edem)

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

* vnetje v prebavilih (gastroenteritis)
* zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), kar se kaže kot bleda koža, šibkost ali zasoplost
* nereden, močen ali hiter srčni utrip (palpitacije)
* nizek krvni tlak (hipotenzija)
* krvavitev iz nosu (epistaksa)
* oteženo dihanje skozi nos (kongestija nosne sluznice)
* vnetje v želodcu (gastritis)
* zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
* težave pri požiranju (disfagija)
* bolečine v želodcu, prebavilih ali trebuhu (gastrointestinalne in abdominalne bolečine)
* zaprtost
* napenjanje (abdominalna distenzija)

**Neželeni učinki pri otrocih**

Na splošno so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri **otrocih, starih od 6 do manj kot 18 let**, zdravljenih z zdravilom Adempas, podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih. Najbolj **pogosti** neželeni učinki **pri otrocih** so bili:

* **nizek krvni tlak** (hipotenzija) (**zelo pogosto**: pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov),
* **glavobol** (**pogosto**: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Adempas**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete jemati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Adempas**

- Učinkovina je riocigvat.

*Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg riocigvata.

*Adempas 1 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg riocigvata.

*Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,5 mg riocigvata.

*Adempas 2 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg riocigvata.

*Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg riocigvata.

- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, krospovidon (tip B), hipromeloza 5 cP, laktoza monohidrat, magnezijev stearat in natrijev lavrilsulfat(glejte zadnji odstavek v poglavju 2 za dodatne informacije o laktozi in natriju).

Obloga tablete*:* hidroksipropilceluloza, hipromeloza 3 cP, propilenglikol (E 1520) in titanov dioksid (E 171)

Tablete Adempas 1 mg, 1,5 mg vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E 172).

Tablete Adempas 2 mg in 2,5 mg vsebujejo tudi rumeni železov oksid (E 172) in rdeči železov oksid (E 172).

**Izgled zdravila Adempas in vsebina pakiranja**

Zdravilo Adempas je filmsko obložena tableta (tableta):

*Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete*

* bele, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 0.5 in "R''

*Adempas 1 mg filmsko obložene tablete*

* svetlorumene, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 1 in "R"

*Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete*

* rumeno-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 1.5 in "R''

*Adempas 2 mg filmsko obložene tablete*

* svetloranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 2 in "R"

*Adempas 2,5 mg filmsko obložene tablete*

* rdeče-oranžne, okrogle, bikonveksne tablete velikosti 6 mm, na eni strani označene z oznako Bayer in na drugi strani z oznakama 2.5 in "R"

Na voljo so v škatlah po:

* 42 tablet: 2 prozorna, z dnevi označena pretisna omota po 21 tablet
* 84 tablet: 4 prozorni, z dnevi označeni pretisni omoti po 21 tablet
* 90 tablet: 5 prozornih pretisnih omotov po 18 tablet
* 294 tablet: 14 prozornih, z dnevi označenimi pretisnimi omoti po 21 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

**Proizvajalec**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

**Navodilo za uporabo**

**Adempas 0,15 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo**

riocigvat

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. To navodilo je napisano, kot da ga bere oseba, ki jemlje zdravilo. Če to zdravilo dajete svojemu otroku, povsod zamenjajte »vi« z »otrok«.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Adempas in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Adempas

3. Kako uporabljati zdravilo Adempas

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Adempas

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Adempas in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Adempasvsebuje učinkovino riocigvat, ki je spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze (sGC‑ soluble guanylate cyclase).

**Pljučna arterijska hipertenzija (PAH - pulmonary arterial hypertension)**

Zdravilo Adempas se uporablja za zdravljenje otrok od 6. leta starosti s pljučno arterijsko hipertenzijo.

Pri teh bolnikih se krvne žile v pljučih zožijo zaradi zadebelitve sten teh žil. Zdravilo Adempas se jemlje skupaj z določenimi drugimi zdravili (ti. antagonisti endotelinskih receptorjev).

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo so krvne žile, ki prenašajo kri iz srca v pljuča, zožene, zato srce težje črpa kri v pljuča, kar povzroči visok krvni tlak v žilah. Ker mora srce delati močneje kot običajno, se bolniki s pljučno hipertenzijo počutijo utrujeni, so omotični in zasopli. Zdravilo Adempas širi krvne žile, ki vodijo iz srca v pljuča, zmanjša simptome bolezni in izboljša telesne zmogljivosti bolnika.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Adempas**

**Ne uporabljajte zdravila Adempas, če**

1. uporabljate **zaviralce** **PDE‑5,** kot so sildenafil, tadalafil, vardenafil. To so zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah ali pri erektilni disfunkciji;
2. imate **močno zmanjšano delovanje jeter**;
3. ste **alergični** na riocigvat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
4. ste **noseči**;
5. uporabljate **nitrate** ali **donorje dušikovega oksida,** kot je amilnitrit. To so zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, bolečin v prsnem košu ali bolezni srca. To vključuje tudi rekreacijske droge, t. i. »poppers«;
6. uporabljate druga zdravila, ki so podobna zdravilu Adempas in se imenujejo **spodbujevalci topnih gvanilat‑ciklaz**, kot je **vericigvat**. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom;
7. imate **nizek krvni tlak**, preden prvič vzamete zdravilo Adempas. Za začetek zdravljenja z zdravilom Adempas mora biti vaš sistolični krvni tlak:
8. 90 mmHg ali več, če ste stari od 6 do 12 let,
9. 95 mmHg ali več, če ste stari več kot 12 in manj kot 18 let;
10. imate **zvišan krvni tlak** v pljučih, povezan z brazgotinjenjem pljuč neznanega vzroka, ki se imenuje idiopatska pljučnica.

Če kar koli od navedenega velja za vas, **se najprej posvetujte z zdravnikom** in ne uporabljajte zdravila Adempas.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred uporabo zdravila Adempas se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

* imate **pljučno venookluzivno bolezen**, ki vam zaradi kopičenja tekočine v pljučih povzroča **občutek zasoplosti**. Zdravnik se bo morda odločil za drugo zdravilo;
* ste imeli pred kratkim hudo **krvavitev v pljučih in dihalnih poteh**;
* ste se zdravili zaradi **izkašljevanja krvi** (embolizacija bronhialnih arterij);
* jemljete zdravila, ki preprečujejo nastanek krvnih strdkov, saj lahko povzročijo krvavitev v pljučih. Zdravnik vam bo redno opravil preiskave krvi in izmeril krvni tlak;

1. zdravnik se lahko odloči za spremljanje krvnega tlaka, če

* imate simptome **nizkega krvnega tlaka**, kot soomotica, vrtoglavica ali omedlevica, ali
* jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka ali zdravila, ki povečajo pogostnost uriniranja, ali
* imate **težave s srcem ali krvnim obtokom**;

1. ste starejši od 65 let, ker je pri tej starosti skupini bolj verjetno, da bo krvni tlak nizek.

**Obvestite zdravnika, če:**

* ste **na dializi** ali če vaše **ledvice ne delujejo pravilno**, saj se uporaba tega zdravila ne priporoča;
* vam jetra ne delujejo pravilno.

**Med uporabo zdravila Adempas se posvetujte z zdravnikom, če:**

* občutite **zasoplost** med zdravljenjem s tem zdravilom. To je lahko zaradi kopičenja tekočine v pljučih. Če je to posledica pljučne venookluzivne bolezni, bo zdravnik morda prenehal zdravljenje z zdravilom Adempas.
* ste med zdravljenjem s tem zdravilom začeli ali prenehali kaditi, ker to lahko vpliva na vrednosti riocigvata v krvi.

**Otroci in mladostniki**

Predpisali so vam zrnca Adempas za peroralno suspenzijo. Za bolnike s PAH, starih 6 let in več s telesno maso 50 kg in več so na voljo tudi tablete Adempas. Bolniki lahko med zdravljenjem zaradi sprememb telesne mase preidejo s peroralne suspenzije na tablete oz. obratno. Učinkovitost in varnost nista bili dokazani v naslednjih pediatričnih populacijah:

* otroci, stari manj kot 6 let, zaradi varnostnih razlogov;

**Druga zdravila in zdravilo Adempas**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, predvsem:

* **Ne jemljite zdravil, ki se uporabljajo pri:**

1. visokem krvnem tlaku ali boleznih srca, npr. **nitrati in amilnitrit,** ali drugih **spodbujevalcev topne gvanilat-ciklaze** (na primer **vericigvat**). Teh zdravil ne jemljite sočasno z zdravilom Adempas;
2. visokem krvnem tlaku v pljučnih arterijah, saj določenih zdravil, npr. **sildenafila** in **tadalafila**, ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas. Sočasno z zdravilom Adempas lahko uporabljate druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah, npr. **bosentan** in **iloprost**, vendar morate o tem obvestiti zdravnika;

* erektilni disfunkciji, npr. **sildenafil, tadalafil, vardenafil**. Teh zdravil ne jemljite sočasno z zdravilom Adempas.
* **Naslednja zdravila lahko povečajo raven zdravila Adempas v krvi, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke. To so zdravila za zdravljenje**
* glivičnih okužb, npr. **ketokonazol, posakonazol, itrakonazol**;
* okužbe z virusom HIV, npr. **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin**, **ritonavir**;
* epilepsije, npr. **fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton**;
* depresije, npr. **šentjanževka**;
* preprečevanje zavrnitve presajenih organov, npr. **ciklosporin**;
* raka, npr. **erlotinib, gefitinib**;
* navzee, bruhanja, npr. **granisetron**;
* bolezni želodca ali zgage imenovane **antacide,** npr. **aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid**. Antacide vzemite vsaj 2 uri pred ali 1 uro po uporabi zdravila Adempas.

**Zdravilo Adempas in hrana**

Zdravilo Adempas se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Če pa imate nizek krvni tlak, jemljite zdravilo Adempas bodisi vedno s hrano bodisi vedno brez nje.

**Nosečnost in dojenje**

**Kontracepcija:** Ženske in mladostnice v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Adempas uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Posvetujte se z zdravnikom o primernih metodah kontracepcije, ki jih lahko uporabljate za preprečevanje nosečnosti. Poleg tega morate vsak mesec opraviti test nosečnosti.

**Nosečnost:** Zdravila Adempas ne smete uporabljati med nosečnostjo.

* **Dojenje:** Dojenje ni priporočljivo med uporabo tega zdravila, saj lahko zdravilo škoduje otroku. Pred uporabo tega zdravila obvestite zdravnika, če trenutno dojite ali načrtujete dojenje. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali boste prenehali dojiti ali pa boste prenehali uporabljati zdravilo Adempas.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Adempas zmerno vpliva na sposobnost kolesarjenja, vožnje in upravljanja s stroji. Zdravilo lahko povzroči neželene učinke, kot je omotičnost. Preden začnete kolesariti, voziti ali uporabljati stroje, morate poznati neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4).

**Zdravilo Adempas vsebuje natrijev benzoat**

To zdravilo vsebuje 1,8 mg natrijevega benzoata (E 211) na ml peroralne suspenzije.

**Zdravilo Adempas vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 0,5 mg natrija na ml peroralne suspenzije. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

**3. Kako uporabljati zdravilo Adempas**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Adempas je na voljo v obliki tablet ali zrnc za peroralno suspenzijo.

Tablete so na voljo za uporabo pri odraslih in otrocih s telesno maso vsaj 50 kg. Zrnca za peroralno suspenzijo so na voljo za otroke s telesno maso manj kot 50 kg.

**Kako začeti zdravljenje**

Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek zdravila Adempas morate jemati.

* Zdravljenje se običajno začne z majhnim odmerkom.
* Zdravnik bo počasi povečeval vaš odmerek, glede na to, kako se boste odzivali na zdravljenje.
* V prvih tednih zdravljenja vam bo moral zdravnik meriti krvni tlak najmanj vsaka dva tedna. To je potrebno za določanje pravilnega odmerka zdravila.

Zdravnik bo izračunal in vam povedal količino peroralne suspenzije v mililitrih (ml), ki jo morate vzeti. **Odmerka ne spreminjajte sami.** Količino v ml je treba izmeriti z eno od modrih brizg za odmerjanje, ki so priložene v škatli zdravila Adempas. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, katero modro brizgo morate uporabiti (5‑ml ali 10‑ml).

**Pred uporabo**

* se prepričajte, da je na škatli zapisan pravilen odmerek. Če ni, prosite farmacevta ali zdravnika da ga napiše. Škatlo shranite, dokler ne porabite zrnc za peroralno suspenzijo;
* za pripravo in uporabo peroralne suspenzije zdravila Adempas natančno upoštevajte »Navodila za uporabo zdravila«,ki so v škatli, da se izognete kakršnim koli težavam pri rokovanju z zdravilom, npr. grudicam ali usedlinam v suspenziji.
* Vsi pripomočki za pripravo in jemanje peroralne suspenzije so priloženi zdravilu. Da preprečite nastanek mehurčkov, uporabljajte samo negazirano vodo.

Da zagotovite pravilno odmerjanje za dajanje zdravila Adempas **uporabljajte samo priložene brizge**. Za jemanje suspenzije ne uporabljajte nobene druge metode, na primer druge brizge, žlice itd.

**Kako jemati zdravilo**

Zdravilo Adempas je namenjeno za peroralno uporabo. Vsak odmerek zdravila Adempas je treba zaužiti. Bolnik mora zaužiti celoten odmerek zdravila. Zdravilo Adempas uporabljajte 3‑krat na dan, približno vsakih 6 do 8 ur.

**Koliko zdravila morate uporabiti**

V začetni fazi zdravnik določa odmerek peroralne suspenzije vsaka 2 tedna. Zdravnik bo prilagodil odmerek glede na telesno maso in krvni tlak. Največji odmerek je odvisen od telesne mase. Zdravnik bo med zdravljenjem odločil, če je in kdaj je treba preiti s tablet na peroralno suspenzijo ali obratno zaradi spremembe telesne mase.

**Če kadite**

**Če kadite, je priporočljivo da pred začetkom zdravljenja prenehate s kajenjem**, saj lahko kajenje zmanjša učinkovitost teh tablet. Zdravnika obvestite, če kadite ali če med zdravljenjem prenehate kaditi. Morda vam bo moral prilagoditi odmerek.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila Adempas, kot bi smeli**

Posvetujte se z zdravnikom, če ste uporabili večji odmerek zdravila Adempas, kot bi smeli, in opazite kakršne koli neželene učinke (glejte poglavje 4). Če se krvni tlak naglo zniža (zaradi česar lahko postanete omotični), morda potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč.

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo Adempas**

Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če ste pozabili vzeti odmerek, nadaljujte z naslednjim odmerkom, kot je načrtovano.

**Če ste prenehali uporabljati zdravilo Adempas**

Ne prenehajte uporabljati tega zdravila brez predhodnega posveta z zdravnikom. Če prenehate jemati to zdravilo, se vaša bolezen lahko poslabša. Če ste prenehali jemati to zdravilo za 3 dni ali več, obvestite zdravnika, preden ga začnete ponovno jemati.

**Če prehajate med zdravljenjem z zdravilom Adempas in sildenafilom ali tadalafilom**

Da se izognete medsebojnemu delovanju, zdravila Adempas in zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil) ne smete jemati sočasno.

* Če preidete na zdravilo Adempas
* zdravila Adempas ne vzemite prej kot 24 ur po zadnjem odmerku sildenafila in vsaj 48 ur po zadnjem odmerku tadalafila.
* Če preidete z zdravila Adempas
* prenehajte jemati zdravilo Adempas vsaj 24 ur pred začetkom uporabe sildenafila ali tadalafila

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nekateri so lahko resni. V tem primeru **takoj obvestite zdravnika**, saj morda potrebujete takojšnjo zdravniško pomoč.

**Neželeni učinki pri otrocih**

Na splošno so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri **otrocih, starih manj kot 18 let**, zdravljenih z zdravilom Adempas, podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih. Najbolj **pogosti** neželeni učinki **pri otrocih** so bili:

* **nizek krvni tlak** (hipotenzija) (**zelo pogosto**: pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov),
* **glavobol** (**pogosto**: pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

**Seznam možnih neželenih učinkov (pri odraslih bolnikih)**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

* omotičnost
* glavobol
* prebavne motnje (dispepsija)
* driska
* siljenje na bruhanje (navzea)
* bruhanje
* oteklost okončin (periferni edem)

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

* vnetje v prebavilih (gastroenteritis)
* zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), kar se kaže kot bleda koža, šibkost ali zasoplost
* občutek nerednega, močnega ali hitrega srčnega utripa (palpitacije)
* nizek krvni tlak (hipotenzija)
* krvavitev iz nosu (epistaksa)
* oteženo dihanje skozi nos (kongestija nosne sluznice)
* vnetje v želodcu (gastritis)
* zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
* težave pri požiranju (disfagija)
* bolečine v želodcu, prebavilih ali trebuhu (gastrointestinalne in abdominalne bolečine)
* zaprtost
* napenjanje (abdominalna distenzija)

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Adempas**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki steklenice poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je rok uporabnosti suspenzije 14 dni pri sobni temperaturi.

Pripravljeno suspenzijo shranjujte v pokončnem položaju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Adempas**

- Učinkovina je riocigvat.

Peroralna suspenzija po pripravi vsebuje 10,5 g zrnc plus 200 ml vode, kar pomeni 208 ml suspenzije z 0,15 mg riocigvata na ml.

- Druge sestavine zdravila so brezvodna citronska kislina (E 330); aroma jagode; hipromeloza; manitol (E 421); mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat; natrijev benzoat (E 211) (glejte na koncu poglavja 2 za dodatne informacije o natrijevem benzoatu in natriju); sukraloza (E 955); ksantanski gumi (E 415).

**Izgled zdravila Adempas in vsebina pakiranja**

Zdravilo Adempas so bela do umazano bela zrnca.

Vsebina pakiranja:

* + 1 steklenica (rjavo steklo), ki vsebuje 10,5 g zrnc zdravila Adempas, zaprta z za otroke varno navojno zaporko;
  + 1 brizga za vodo po 100‑ml (samo za enkratno uporabo), ki se uporablja za merjenje in dodajanje 200 ml vode v steklenico;
  + 1 nastavek za steklenice in modre brizge;
  + 2 modri 5‑ml brizgi z modrim batom za izvlek in peroralno dajanje zdravila Adempas (1 brizga je rezervna). Lestvica 5‑ml modre brizge se začne z 1 ml. Merilne oznake si sledijo v zaporedju po 0,2 ml.
  + 2 modri 10‑ml brizgi z modrim batom za izvlek in peroralno dajanje zdravila Adempas (1 brizga je rezervna). Lestvica 10‑ml modre brizge se začne z 2 ml. Merilne oznake si sledijo v zaporedju po 0,5 ml.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Nemčija

**Proizvajalec**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

**Navodila za uporabo zdravila**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | | **250‑ml steklenica, ki vsebuje 10,5 g zrnc zdravila Adempas za pripravo peroralne suspenzije**  **Učinkovina: riocigvat**  **Priprava in dajanje peroralne suspenzije (mešanica zrnc in vode)** | | | |
|  | **Preden začnete** | | * Adempas suspenzija je namenjena samo za peroralno uporabo.   + - Otrokov zdravnik vam bo povedal pravi odmerek in pogostnost uporabe.     - **Vedno** uporabite količino, ki jo predpiše zdravnik vašega otroka, in preverite, da je na označenem polju na zunanji strani škatle zapisan pravi odmerek in pogostnost dajanja. Škatlo shranite do konca uporabe zdravila. Če podatki na označenem polju manjkajo, prosite zdravnika vašega otroka ali farmacevta za ustrezne podatke. * **Odmerka ne spreminjajte sami.** * Pred prvo uporabo zdravila Adempas in pred dajanjem posameznega odmerka natančno preberite vsa poglavja v navodilih za uporabo zdravila. * Preden začnete, se prepričajte, da razumete navodila. V nasprotnem primeru se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. * Shranite navodila za uporabo zdravila, da jih boste lahko uporabili tudi pozneje med uporabo zdravila Adempas * Več informacij o zdravilu Adempas lahko najdete v priloženem navodilu. | | | |
|  | **Opozorilo** | | **Ne** odpirajte posameznih pripomočkov, dokler ni tako navedeno v navodilih.  **Ne** uporabite zdravila Adempas, če je posamezni pripomoček odprt ali poškodovan.  **Ne** uporabite zdravila Adempas po poteku datuma roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.  Škatla vsebuje majhne delce. Ti delci lahko zamašijo dihalne poti in povzročijo tveganje za zadušitev. **Hranite zunaj dosega dojenčkov in manjših otrok.**  Modrih brizg **ne** uporabljajte za več bolnikov, ker to lahko povzroči okužbe. Pri pripravi in uporabi zdravila Adempas peroralna suspenzija upoštevajte ta navodila za uporabo zdravila. Če imate kakršna koli **vprašanja** se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali lokalnim predstavnikom imetnika dovoljenja za promet, ki je naveden na koncu navodila za uporabo zdravila Adempas. | | | |
|  | **Vsebina pakiranja** | | Vsaka škatla zdravila Adempas vsebuje naslednje pripomočke: | | | |
|  |  | | **1 steklenica z za otroke varno navojno zaporko**, ki vsebuje zrnca zdravila Adempas | | | |
|  |  | | **1 pakirana 100‑ml brizga za vodo** (samo za enkratno uporabo) | | | |
|  |  | | **1 pakiran nastavek za steklenico** | | | |
|  |  | | **2 pakirani 5‑ml modri brizgi** (1 je rezervna brizga) | | | |
|  |  | | **2 pakirani 10‑ml modri brizgi** (1 je rezervna brizga) | | | |
|  | **Uporaba zdravila Adempas** | | * Suspenzija zdravila Adempas je namenjena samo za peroralno uporabo.   + - Zdravnik vašega otroka vam bo povedal pravo količino odmerka in pogostnost dajanja.     - **Vedno** uporabite količino, ki jo predpiše zdravnik vašega otroka, in preverite, da je na označenem polju na zunanji strani škatle zapisan pravi odmerek in pogostnost dajanja. Škatlo shranite do konca uporabe zdravila.   Če podatki na označenem polju manjkajo, prosite zdravnika vašega otroka ali farmacevta za ustrezne podatke.   * **Odmerka ne spreminjajte sami.** * Sledite podrobnim navodilom za uporabo v spodnjih poglavjih. * Shranite navodila za uporabo zdravila, da jih boste lahko uporabili tudi pozneje med uporabo zdravila Adempas. * Upoštevajte navodila za dajanje zdravila. | | | |
|  | **Priprava peroralne suspenzije** | | | | | |
|  | **Priprava – začetek** | | Suspenzijo je treba pripraviti enkrat za vsako novo škatlo.  Pred pripravo peroralne suspenzije:   1. Pred začetkom potrebujete naslednje:  * pripravite dve posodi (na primer kozarec ali skledo), * eno posodo napolnite s pitno vodo, * druga posoda pa naj bo prazna.  1. Pripravite tudi naslednje pripomočke:    * + posodo z vsaj 300 ml negazirane pitne vode pri sobni temperaturi:  * robček za vpijanje morebitne odvečne vode | | | |
|  |  | | 1. Temeljito si umijte roke z milom, nato pa jih osušite. | | | |
|  |  | | 1. Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli.   **Ne** uporabite zdravila, če je rok uporabnosti že potekel. | | | |
|  |  | |  | | | |
|  | **Dodajanje 200** **ml vode v 250‑ml steklenico z zrnci** | | |  | | | | |
|  |  | | Ko odprete novo škatlo, vedno uporabite samo pripomočke, ki so priloženi v novi škatli.   * Nežno potolcite s steklenico ob roko da zrnca prosto stečejo. * **Bodite previdni**, ker je steklenica iz stekla. | | | |
|  |  | |  | | | |
|  |  | | 1. Odvijte za otroke varno zaporko na steklenici (pritisnite jo navzdol in obrnite v nasprotni smeri urnega kazalca). | | | |
|  |  | | 1. Odprite paket z brizgo za vodo. | | | |
|  |  | | 1. Odprtino brizge za vodo potopite v posodo z vodo. 2. Izvlecite več kot 100 ml. 3. To storite tako, da potisni bat vlečete proti sebi in pazite, da je odprtina brizge za vodo ves čas pod površino vode. Tako boste preprečili nastanek zračnih mehurčkov v brizgi. 4. Brizgo vzemite iz vode. | | | |
|  |  | | 1. Brizgo za vodo obrnite tako, da je odprtina obrnjena navzgor.   🡪 Ko brizgo držite navzgor, se morebitni zračni mehurčki pomaknejo na vrh.  Potolcite s prsti, da se še morebitni preostali zračni mehurčki pomaknejo na vrh. | | | |
|  |  | | 1. Pritisnite potisni bat, da zgornji obroč bata pride do oznake za 100 ml.   🡪 Med pritiskanjem bata lahko skozi konico brizge za vodo priteče voda. To odvečno vodo lahko vpijete z robčkom. | | | |
| **Opozorilo** | | | | |
|  | | | Zgornji obroč črnega bata **mora biti natančno poravnan z oznako za 100** **ml**, da dosežete pravilno koncentracijo suspenzije. | | | | |
|  |  | | 1. Brizgo za vodo še naprej držite tako, da je odprtina obrnjena navzgor, in skrbno preverite vodo v brizgi:  * ali je pravilna količina, * ali so prisotni zračni mehurčki.   Majhni zračni mehurčki niso nevarni, večje zračne mehurčke pa je treba odstraniti. | | | |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | | 1. Če brizga za vodo ni pravilno napolnjena ali vsebuje preveč zraka:    1. izpraznite brizgo za vodo in    2. ponovite korake od »c« do »i«. | | | |
|  |  | | 1. Napolnjeno brizgo z vodo postavite na zgornji rob odprtine steklenice. | | | |
|  |  | | 1. Steklenico dobro primite.   Potisni bat počasi pritisnite navzdol.  **V steklenico morate prenesti vso količino vode.** | | | |
|  |  | | 1. **Še enkrat ponovite korake rekonstitucije (od »c« do »l«).** | | | |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | | **Opozorilo**  **Steklenico z zrnci je treba napolniti s skupno 200** **ml vode (2 × 100** **ml).** | | | |
|  | **Pritrditev nastavka in mešanje peroralne suspenzije** | | | |  | | | | |
|  |  | | 1. Odprite paket z nastavkom za steklenico. | | | |
|  |  | | 1. Nastavek potisnite **do konca** v vrat steklenice. | | | |
|  |  | | 1. Steklenico tesno zaprite z navojno zaporko. | | | |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | | 1. Steklenico **nežno** pretresajte **vsaj 60 sekund**.   🡪 Tako bo suspenzija dobro premešana. | | | |
|  |  | | 1. Preverite, ali je suspenzija dobro premešana:  * ne sme biti grudic * ne sme biti usedlin. | | | |
|  | **Opozorilo** | | Za pravilen odmerek: suspenzija **ne** sme vsebovati **nobenih** grudic ali usedlin. Ne uporabljajte zdravila, dokler so v suspenziji grudice ali usedlina. | | | |
|  |  | | 1. Če vidite **grudice ali usedline** 🡪 obrnite steklenico navzdol   à pretresite v različnih smereh  à če je potrebno, počakajte nekaj časa in ponovno pretresite, dokler grudice in usedline ne izginejo.  **Ne dodajte več vode v steklenico.** | | | |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | | Suspenzija ima rok uporabnosti 14 dni na sobni temperaturi.   1. Datum izteka roka uporabnosti pravkar pripravljene suspenzije zapišite na nalepko na steklenici.   **Datum izteka roka uporabnosti = (datum rekonstitucije + 14 dni)**  Prikazani piktogram je samo primer. | | | |
|  | **Nastavitev predpisanega odmerka na vsaki novi modri brizgi** | | | | | |
|  | **Opozorilo** | | **Ko je odmerek v modri brizgi nastavljen, ga ni več mogoče spreminjati.**   * **Ne odlepite nalepke, dokler tako ne piše v navodilih za uporabo zdravila.** * Modra brizga ima **rdeči** gumb za nastavitev volumna. Ta gumb je prvotno prelepljen z nalepko, ki jo lahko odstranite. * Ko pritisnete na **rdeči** gumb, nastavite volumen brizge, kar je mogoče storiti le enkrat. * **Ne** pritisnite na **rdeči** gumb, dokler ni tako navedeno v navodilih za uporabo zdravila. | | | |
|  | **Izbira ustrezne modre brizge** | | V škatli so vključene modre brizge z različnim volumnom:   * **5‑ml modri brizgi** za odmerke od **1 ml do 5 ml**. * **10‑ml modri brizgi** za odmerke nad **5 ml**.   Če vam je predpisan odmerek 11 ml:  Vzemite 2 x 5,5 ml z 10-ml modro brizgo.  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | |
| nalepka  A syringe with label  Description automatically generated | | 1. Izberite ustrezno modro brizgo glede na odmerek, ki ga je predpisal zdravnik vašega otroka. 2. Odprite paket z modro brizgo. | | | |
|  | **Nastavitev potrebnega odmerka na novi modri brizgi** | | Modra brizga ima lestvico (ml).   * Lestvica 5‑ml modre brizge se začne z 1 ml. Merilne oznake si sledijo v zaporedju po 0,2 ml. * Lestvica 10‑ml modre brizge se začne z 2 ml. Merilne oznake si sledijo v zaporedju po 0,5 ml. | | | |
|  |  | |  | | | |
|  |  | | 1. Preverite odmerek, ki je naveden v ustreznem polju na zunanji strani škatle. | | | |
|  |  | | 1. **Če podatek ni na voljo:**   Prosite zdravnika, da vam ga posreduje | | | |
|  |  | | 1. Modro brizgo držite tako, da je odprtina obrnjena navzgor. | | | |
|  |  | | 1. **Počasi** vlecite potisni bat, dokler zgornji rob ne pride do oznake za volumen, ki ga morate dati.   Pri premikanju potisnega bata boste lahko zaslišali »klik« za vsako nastavljivo merilno oznako. | | | |
|  | **Opozorilo** | | Zgornji rob bata **mora biti natančno poravnan** z ustrezno oznako za volumen, ki ga morate dati. | | | |
|  |  | | **Bodite previdni**, bata **ne** vlecite preko oznake za volumen, ki ga morate dati.  **Bodite previdni**, da pri izvleku bata **ne** pritisnete na nalepko. | | | |
|  |  | | 1. Odstranite **celo** nalepko, ki se lahko odlepi , z modre brizge.   Sedaj lahko vidite **rdeči** gumb za nastavitev volumna.   1. Ponovno preverite položaj bata. Prepričajte se, da je zgornji rob bata natančno poravnan s pravilno oznako za volumen, ki ga morate dati. 2. **Če se položaj modrega bata ne ujema z zahtevanim volumnom:**   Ustrezno prilagodite položaj. | | | |
|  |  | | 1. Če se položaj modrega bata ujema s potrebnim volumnom, enkrat pritisnite na **rdeči** gumb, da fiksirate nastavitev.   🡪 Po pritisku na **rdeči** gumb se zasliši klik.  🡪 Sedaj je nastavljen potreben odmerek. | | | |
|  | **Opozorilo** | | * Če ugotovite, da ste izbrali napačen odmerek (in ste že pritisnili na rdeči gumb), uporabite ustrezno rezervno modro brizgo. * Z novo modro brizgo ponovite korake od »a« do »h«. | | | |
|  |  | | 1. Bat v modri brizgi pritisnite do konca navzgor.   Sedaj lahko uporabite modro brizgo. | | | |
|  | **Dajanje peroralne suspenzije** | | | | | |
|  | **Pretresanje peroralne suspenzije** | | Pri vsakem dajanju sledite spodaj opisanim korakom. | | | |
|  | **Opozorilo** | | Če ste suspenzijo hranili v hladilniku, počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo. | | | |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | | 1. Steklenico pred vsakim odmerjanjem **nežno** pretresajte **vsaj 10 sekund**. Tako bo suspenzija dobro premešana. | | | |
|  |  | | 1. Preverite, ali je suspenzija dobro premešana, tj.:  * ne sme biti grudic, * ne sme biti usedlin.  1. **Če vidite grudice ali usedline:** Ponovite prejšnji korak »a« + »b«. | | | |
|  | **Opomba** | | * Pretresanje lahko povzroči nastanek pene. * Steklenico pustite stati, dokler pena ne izgine. * Večja odprtina na nastavku se uporablja za pritrditev modre brizge. * Na površini nastavka za steklenico ne sme biti tekočine. | | | |
|  |  | | 1. Odvijte zaporko na steklenici, vendar nastavek pustite pritrjen na vrhu steklenice. 2. **Če je na nastavku tekočina:** Tekočino odstranite s čistim robčkom. | | | |
|  |  | |  | | | |
|  | **Izvlek potrebnega odmerka** | |  | | | |
|  |  | | 1. Steklenica naj bo v pokončnem položaju. Konico modre brizge vstavite **do konca** skozi večjo odprtino v nastavku. | | | |
|  |  | | 1. Steklenico obrnite na glavo. 2. **Počasi** izvlecite modri potisni bat, dokler se ne ustavi (tj. dokler ne dosežete nastavljenega odmerka). | | | |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | | 1. Natančno preverite morebitno prisotnost zračnih mehurčkov v modri brizgi.   Manjši zračni mehurčki niso nevarni.   1. **Če vidite večje zračne mehurčke:**  * Suspenzijo vrnite v steklenico, tako da znova do konca pritisnete na potisni bat modre brizge. * Ponovite zgoraj opisane korake od »b« do »e«.  1. Steklenico zopet postavite v pokončni položaj. 2. Modro brizgo **previdno** odstranite iz nastavka. 3. Modro brizgo držite pokonci in preverite: 🡪 da je konica napolnjena, 🡪 da je napolnjen pravilen volumen, 🡪 da ni večjih zračnih mehurčkov. | | | |
|  |  | | 1. **Če vidite večje zračne mehurčke ali če je zrak v konici:**  * Konico modre brizge znova vstavite do konca skozi večjo odprtino v nastavku. * Suspenzijo vrnite v steklenico, tako da znova do konca pritisnete na potisni bat modre brizge. * Ponavljajte korake od »b« do »h«, dokler večji zračni mehurčki niso več vidni.  1. Steklenico zaprite z navojno zaporko. Suspenzijo dajte takoj, ko napolnite modro brizgo. | | | |
|  | **Dajanje priporočenega odmerka** | |  | | | |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | | 1. Modro brizgo vstavite bolniku v usta. 2. Njeno konico usmerite proti licu, da omogočite naravno požiranje. 3. Potisni bat **počasi** pritisnite navzdol, dokler se ne ustavi (modra brizga je popolnoma prazna). 4. Preverite, da bolnik zaužije celoten odmerek. | | | |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | | e. Spodbudite bolnika, da nato popije tekočino. | | | |
|  | **Opozorilo** | | * **Bolnik mora zaužiti celoten odmerek zdravila.** | | | |
|  | **Čiščenje in shranjevanje** | | | | | |
|  | **Modro brizgo je treba očistiti po vsaki uporabi** | | Za čiščenje pripomočka sledite spodaj navedenim korakom. Potrebni so skupno **trije** cikli čiščenja, da se zagotovi pravilno čiščenje. | | | |
|  |  | |  | | | |
|  | **Čiščenje** | |  | | | |
|  | **Opozorilo** | | * Brizge ne čistite v pomivalnem stroju. * Modre brizge nikoli ne prekuhavajte. | | | |
|  |  | | 1. Konico modre brizge potopite v posodo z vodo. 2. Izvlecite vodo, dokler se potisni bat ne ustavi. | | | |
|  |  | | c. Modro brizgo izpraznite v pripravljeno prazno posodo. | | | |
|  |  | | d. **Še dvakrat** ponovite korake od » a« do »c«.  e. Po čiščenju potisni bat znova pritisnite noter, dokler se ne ustavi.  f. Zunanjo površino brizge osušite s suhim robčkom. | | | |
|  | **Shranjevanje** | | Shranjujte modro brizgo v čistem in suhem prostoru do naslednje uporabe. Zaščitite pred sončno svetlobo. | | | |
|  | **Odstranjevanje** | | Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, brizge in nastavek zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. | | | |