

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.

Učinkovitost zdravila je bila dokazana pri bolnikih s PAH, tudi pri bolnikih z etiologijo idiopatske ali dedne PAH ali PAH, povezane z boleznijo veziva (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravilo Adempas je v kombinaciji z antagonisti endotelinskih receptorjev indicirano za zdravljenje PAH pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 18 let, s telesno maso ≥ 50 kg, z II. do III. funkcijskim razredom po klasifikaciji SZO (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Začetni odmerki

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 vsaka dva tedna 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 ustrezní 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, stari 6 let ali več

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 je sistolični krvni tlak ≥ 90 mmHg v starostni skupini od 6 do < 12 let oziroma ≥ 95 mmHg v starostni skupini od 12 do < 18 let in bolnik nima znakov ali simptomov hipotenzije, je treba odmerek vsaka 2 tedna povečati za 0,5 mg do največjega odmerka 2,5 mg 3-krat na dan.

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

(Za več informacij o drugih indikacijah in drugih starostnih skupinah glejte spodaj.)

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.

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

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

Z uporabo riocigvata pri odraslih in otrocih je treba 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 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 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 poglavji 4.4 in 4.5).

Kliničnih podatkov pri otrocih, ki bi prejeli sočasno sistemsko zdravljenje z močnimi zaviralci CYP/P-gp in BCRP, ni na voljo.

Pediatrična populacija

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

- 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 uporaba riocigvata pri teh populacijah ni priporočljiva.

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

Tablete se lahko jemljejo 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 vzeta 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 tik pred uporabo zdrobijo in zmešajo z vodo ali mehko hrano, kot je na primer jabolčna čežana, ter dajo peroralno (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 \geq 12 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 tromboembolični 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 krvavitve v dihalih, predvsem pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulantami. Pri bolnikih, ki jemljejo antikoagulate, 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 uporabiti 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, hematomezo 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 odmerke prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

- Sočasna uporaba riocigvata z močnimi zaviralci več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) ali zaviralci proteaze HIV (npr. ritonavir), se kaže kot izrazito povečanje izpostavljenosti riocigvatu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).
- Preden zdravnik predpiše riocigvat bolnikom na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP, mora oceniti koristi in tveganja za vsakega posameznega bolnika. Za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo mora razmisliti o zmanjšanju odmerka in spremljati znake in simptome hipotenzije (glejte poglavji 4.2 in 4.5).
- Pri bolnikih na stabilnih odmerkih riocigvata se ne priporoča uvedba močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP in P-gp/BCRP, ker zaradi omejenih podatkov ni mogoče dati nobenega priporočila. Razmisliti je treba o alternativnem zdravljenju.
- Sočasna uporaba riocigvata z močnimi zaviralci CYP1A1, kot je zaviralec tirozin-kinaze erlotinib in močnimi zaviralci P-glikoproteina (P-gp) / proteina odpornosti za raka dojke (BCRP), kot je imunosupresiv ciklosporin A, lahko poveča izpostavljenost riocigvatu (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Ta zdravila je treba uporabljati previdno. Spremljati je treba krvni tlak in razmisliti o zmanjšanju odmerka riocigvata.

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 odmerek, 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. 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 hemodinamske 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 prejelo 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 razvstitev v I./II./III./IV. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, % (2/52/46/0), 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

Visokoaktivno protiretrovirusno zdravljenje (HAART - highly active antiretroviral therapy)

In *vitro*, abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistat in elvitegravir so zavrlji CYP1A1 in presnovo riocigvata v navedenem vrstnem redu; abakavir je bil najmočnejši zaviralec. Kobicistat, ritonavir, atazanavir in darunavir so dodatno opredeljeni kot zaviralci CYP3A. Poleg tega je ritonavir zaviral P-gp.

Vpliv HAART (vključno z različnimi kombinacijami abakavirja, atazanavirja, kobicistata, darunavirja, dolutegravirja, efavirenza, elvitegravirja, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavirja in tenofovirja) na izpostavljenost riocigvatu so preučevali v posebni študiji pri bolnikih, okuženih z virusom HIV. Sočasna uporaba s HAART kombinacijami je povzročila do 160 % povečanje povprečne AUC in približno 30 % povečanje povprečne C_{max} 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.

Kadar se riocigvat uvede bolnikom na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP (predvsem CYP1A1 in CYP3A4) in P-gp/BCRP, npr. zdravil, ki so v HAART, je treba za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Priporočljivo je spremljanje teh bolnikov glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Antimikotiki

In *vitro* je ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4 in glikoproteina-P (P-gp), zaviral več presnovnih poti ali izločanja riocigvata preko CYP in P-gp/protein odpornosti pri raku dojke (BCRP - breast cancer resistance protein) (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba s 400 mg ketokonazola enkrat na dan je povzročila 150 % (razpon do 370 %) povečanje povprečne AUC in 46 % povečanje povprečne C_{max} 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.

Kadar se riocigvat uvede bolnikom na stabilnih odmerkih močnih zaviralcev več presnovnih poti CYP (predvsem CYP1A1 in CYP3A4) in P-gp/BCRP, npr. ketokonazol, posakonazol ali itraconazol, je treba za zmanjšanje tveganja za hipotenzijo razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Priporočljivo je spremljanje teh bolnikov glede znakov in simptomov hipotenzije (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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 poglavji 4.4 in 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* preučevanimi rekombinantnimi 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 C_{max} 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 ženskah 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

Posebni 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 dolgoročno 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 $\geq 10\%$ 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 zdravilo Adempas 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 zdravilom Adempas, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila Adempas 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-tedenskem odprtem, nenadzorovanem preskušanju (PATENT-CHILD), ki je vključevalo 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](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri odraslih so poročali o nenamernih prevelikih dnevni odmerkih od 9 do 25 mg riocigvata med 2. do 32. dnev. 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 hemodinamskimi 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 tromboembolično 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 izboljšanjem drugih hemodinamskih 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

Neželene 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 funkcionalnem razredu po klasifikaciji SZO med zdravljenjem z riocigvatom v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

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

Trajanje zdravljenja v študiji CHEST-2	Spremembe v funkcionalnem razredu po klasifikaciji SZO (n (%) bolnikov)		
	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 (treprostini); 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 hemodinamskih 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 prejeli 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 prejela 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 funkcionalnem razredu po klasifikaciji SZO med zdravljenjem z riocigvatom v primerjavi z izhodiščno vrednostjo.

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

Trajanje zdravljenja v študiji PATENT- 2	Spremembe v funkcionalnem razredu po klasifikaciji SZO (n (%) bolnikov)		
	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 prejeli 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 %), vztrajna 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 dogodkov 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 prejeli riocigvat v kombinaciji z bodisi ERA ali ERA + PCA. Povprečno skupno trajanje izpostavljenosti zdravljenju z riocigvatom je bilo $109,79 \pm 80,38$ 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 %) osebah, vključno z glavno fazo. O hospitalizaciji zaradi popuščanja desnega srca so poročali pri 5 (20,8 %) osebah. 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 %). Pri dolgotrajnem podaljšanju je umrlo več bolnikov, ki so najprej prejeli 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 (C_{max}) 1–1,5 ure po zaužitju tablete. Jemanje s hrano blago zmanjša AUC riocigvata; C_{max} se je zmanjšal za 35 %.

Biološka uporabnost (AUC in C_{max}) peroralno dane zdrobljene tablete riocigvata, zmešane z jabolčno čežano ali vodo, je primerljiva z biološko uporabnostjo cele tablete (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Otroci so prejeli tablete riocigvata s hrano ali brez nje. Populacijsko farmakokinetično modeliranje je pokazalo, da se riocigvat po peroralni uporabi zlahka absorbira tako pri otrocih kot pri odraslih.

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 V_{ss} , ocenjena s populacijskim farmakokinetičnim modeliranjem pri otrocih (razpon starosti 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 cigarettnem dimu.

Pediatrična populacija

Podatkov o presnovi pri otrocih ni na voljo.

Izločanje

Odrasli

Celokupni riocigvat (izhodna spojina in presnovki) se izloča skozi ledvice (33–45 %) in z blatom/zolčem (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 osebah približno 7 ur, pri bolnikih pa 12 ur.

Pediatrična populacija

Podatkov iz študije masnega ravnovesja in presnove pri otrocih ni na voljo. Vrednost CL, 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 ($t_{1/2}$), 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 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 odmere in telesno maso, večje pri osebah z ledvično okvaro v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Ustrezne vrednosti za glavni presnovek so bile večje pri osebah z ledvično okvaro v primerjavi z zdravimi osebami. 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 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 (hemodinamski učinki in sprostitvev 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
magnezijev stearat
laktoza monohidrat
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga:

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

3 leta

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, 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. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, 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 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 OPOZORILO, 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



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!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- 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.
- To navodilo je napisano, kot da ga bere oseba, ki jemlje zdravilo. Če to zdravilo dajete svojemu otroku, povsod zamenjajte »vi« z »vaš 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 Adempas vsebuje učinkovino riocigvat, ki je spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze (sGC- soluble guanylate cyclase). Deluje tako, da razširi krvne žile, ki vodijo iz srca v pljuča.

Zdravilo Adempas se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok z določeno obliko pljučne hipertenzije, stanja pri katerem so te krvne žile zožene. Srce težje črpa kri skozi zožene krvne žile, kar povzroči visok krvni tlak v žilah. Ker mora srce delati močnejše kot običajno, se bolniki s pljučno hipertenzijo počutijo utrujene, omotične in zasople.

Zdravilo Adempas razširi zožane arterije ter tako izboljša telesno zmogljivost, npr. hojo na daljše razdalje.

Zdravilo Adempas se uporablja za zdravljenje dveh oblik pljučne hipertenzije.

- **Kronična trombembolična pljučna hipertenzija (CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension)**
Tablete zdravila Adempas se uporabljajo za zdravljenje CTEPH pri odraslih bolnikih. Pri CTEPH so krvne žile v pljučih zamašene ali zožene zaradi krvnih strdkov. Zdravilo Adempas se lahko uporablja pri bolnikih s CTEPH, ki jih ni mogoče operirati, ali pri bolnikih, ki so bili operirani, a je zvišan krvni tlak v pljučih ostal visok ali pa se je ponovno zvišal.
- **Določene oblike pljučne arterijske hipertenzije (PAH - pulmonary arterial hypertension)**
Tablete zdravila Adempas se uporabljajo za zdravljenje PAH pri odraslih in otrocih, starih manj kot 18 let, s telesno maso najmanj 50 kg. Pri PAH se krvne žile v pljučih zožijo zaradi zadebelitve sten teh žil. Zdravilo Adempas se predpisuje samo za zdravljenje določenih oblik

pljučne arterijske hipertenzije, tj. idiopatske PAH (vzrok bolezni je neznan), dedne PAH in PAH, ki jo je povzročila bolezen veziva. To bo preveril vaš zdravnik. Zdravilo Adempas se lahko jemlje samo ali skupaj z določenimi drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje PAH.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Adempas

Ne jemljite zdravila Adempas, če:

- jemljete **zaviralce PDE-5** (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). To so zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah (PAH - pljučna arterijska hipertenzija) ali pri erektilni disfunkciji.
- imate **hude težave z jetri** (hudo jetrno okvaro);
- ste **alergični** na riocigvat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste **noseči**;
- jemljete **nitrate** ali **donorje dušikovega oksida** (kot je amilnitrit) v kakršni koli obliki, 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«.
- jemljete druga zdravila, ki so podobna zdravilu Adempas (**spodbujevalec topnih gvanilat-ciklaz**, kot je vericigvat). Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.
- imate **nizek krvni tlak** (sistolni krvni tlak: pri otrocih, starih od 6 do < 12 let, pod 90 mmHg, pri bolnikih, starih \geq 12 let, pod 95 mmHg) pred začetkom prvega zdravljenja s tem zdravilom;
- imate **zvišan krvni tlak** v pljučih, povezan z brazgotinjenjem pljuč neznanega vzroka (idiopatsko pljučnico).

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- ste imeli pred kratkim hudo **krvavitev v pljučih**;
- ste se zdravili zaradi **izkašljevanja krvi** (embolizacija bronhialnih arterij);
- jemljete **zdravila za redčenje krvi** (antikoagulate), saj lahko to povzroči krvavitev v pljučih. Zdravnik vam bo redno opravil preiskave krvi in izmeril krvni tlak.
- ste **zasopli**, kar je lahko posledica kopičenja tekočine v pljučih. V tem primeru se posvetujte z zdravnikom.
- imate simptome **nizkega krvnega tlaka** (hipotenzija), kot so omedlevica, vrtoglavica ali omedlevica, ali če jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka ali zdravila, ki povečajo pogostnost uriniranja, ali če imate težave s srcem ali krvnim obtokom. Zdravnik se lahko odloči, da bo spremljal vaš krvni tlak. Če ste starejši od 65 let, imate povečano tveganje za nizek krvni tlak.
- jemljete zdravila za **zdravljenje glivičnih okužb** (npr. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) ali zdravila za **zdravljenje okužb z virusom HIV** (npr. abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir in tenofovir). Zdravnik bo spremljal vaše zdravstveno stanje in razmislil o manjšem začetnem odmerku zdravila Adempas.
- ste **na dializi** ali če vaše **ledvice ne delujejo pravilno** (očistek kreatinina < 30 ml/min), se uporaba tega zdravila ne priporoča;
- imate **zmerne težave z jetri** (jetrno okvaro);
- ste med zdravljenjem s tem zdravilom začeli ali prenehali **kaditi**, ker to lahko vpliva na vrednosti riocigvata v vaši krvi.

Otroci in mladostniki

Uporabi tablet zdravila Adempas pri otrocih, mlajših od 6 let, in mladostnikih s telesno maso manj kot 50 kg se je treba izogibati. Učinkovitost in varnost nista bili dokazani pri naslednjih pediatričnih populacijah:

- otroci, stari < 6 let, zaradi varnostnih razlogov.
- otroci s PAH s prenizkim krvnim tlakom:

- stari 6 do < 12 let, z < 90 mmHg ob začetku zdravljenja.
- stari 12 do < 18 let, z < 95 mmHg ob začetku zdravljenja.
- otroci in mladostniki z drugimi oblikami te bolezni, npr CTEPH, stari < 18 let.

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 zdravila, ki se uporabljajo pri:

- visokem krvnem tlaku ali boleznih srca (npr. **nitrat** in **amilnitrit** v kakršni koli obliki ali drug **spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze** (na primer **vericigvat**)). Teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas.
- visokem krvnem tlaku v pljučnih žilah (pljučnih arterijah), saj določenih zdravil (**sildenafil** in **tadalafil**) ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas. Sočasno z zdravilom Adempas lahko uporabljate druga zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučnih žilah, npr. **bosentan** in **iloprost**, vendar morate o tem obvestiti zdravnika.
- erektilni disfunkciji (npr. **sildenafil**, **tadalafil**, **vardeafil**), saj teh zdravil ne smete jemati sočasno z zdravilom Adempas;
- glivičnih okužbah (npr. **ketokonazol**, **posakonazol**, **itraconazol**) ali okužbi z virusom HIV (npr. **abakavir**, **atazanavir**, **kobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabin**, **rilpivirin** ali **ritonavir**). Morda bo potrebno razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja. Če že jemljete katero od teh zdravil in začnete zdravljenje z zdravilom Adempas, bo zdravnik spremljal vaše zdravstveno stanje in razmislil o manjšem začetnem odmerku zdravila Adempas.
- epilepsiji (npr. **fenitoin**, **karbamazepin**, **fenobarbiton**);
- depresiji (**šentjanževka**);
- preprečevanju zavrnitve presajenih organov (npr. **ciklosporin**);
- lažšanju bolečin v sklepih in mišicah (**nifluminska kislina**);
- raku (npr. **erlotinib**, **gefitinib**);
- zdravljenju bolezni želodca ali zgage (**antacidi**, npr. **aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid**). Ta zdravila morate vzeti vsaj 2 uri pred ali 1 uro po zaužitju zdravila Adempas.
- lažšanju navzeje (občutek siljenja na bruhanje), bruhanja (npr. **granisetron**).

Kajenje

Če kadite, je priporočljivo prenehati s kajenjem, saj lahko kajenje zmanjša učinkovitost teh tablet. Zdravnika obvestite, če kadite ali če med zdravljenjem prenehate kaditi. Morda bo potrebno prilagoditi odmerek.

Kontracepcija, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

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

Nosečnost

Zdravila Adempas ne smete jemati med nosečnostjo. Priporoča se mesečna uporaba testov za ugotavljanje nosečnosti. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Če dojite ali nameravate dojit, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, saj lahko to zdravilo škoduje vašemu otroku. Ko jemljete to zdravilo, ne smete dojit. Zdravnik se bo skupaj z vami odločil, ali boste prenehali dojit ali pa boste prenehali jemati 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 odmerek, 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.

Tablete zdravila Adempas so na voljo za bolnike, stare 6 let in več, s telesno maso najmanj 50 kg.

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem visokega krvnega tlaka v pljučnih arterijah. 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 določil ustrezen odmerek.

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, kot je na primer jabolčna čežana.

Odmerek

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

Tablete se jemlje 3-krat na dan, vsakih 6 do 8 ur. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Če ste nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku (hipotenzija), ne spreminjajte načina jemanja zdravila Adempas, tako da ga enkrat vzamete s hrano, drugič brez nje, saj to lahko vpliva na vaš odziv na zdravljenje z zdravilom Adempas.

V prvih tednih zdravljenja vam bo zdravnik meril krvni tlak najmanj vsaka dva tedna. 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.

Posebna navodila za bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri

Obvestite zdravnika, če imate težave z ledvicami ali jetri. Zdravnik bo morda prilagodil vaš odmerek. Če imate hudo jetrno okvaro, ne jemljite zdravila Adempas.

Bolniki, stari 65 let ali več

Če ste stari 65 let ali več, vam bo zdravnik posebno previdno določil odmerek zdravila Adempas, saj pri vas obstaja večje tveganje za nizek krvni tlak.

Posebno opozorilo za bolnike, ki kadijo

Obvestite zdravnika, če med zdravljenjem s tem zdravilom začnete ali prenehate kaditi. Zdravnik bo morda prilagodil vaš 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, saj to zdravilo preprečuje napredovanje bolezni. Če ste prenehali jemati to zdravilo za 3 dni ali dlje, obvestite zdravnika, preden začnete ponovno jemati zdravilo.

Če prehajate med zdravljenjem s sildenafilom ali tadalafilom in zdravilom Adempas

Med jemanjem predhodnih zdravil in začetkom jemanja novih zdravil morate narediti premor, da se izognete medsebojnemu delovanju:

Prehod na zdravilo Adempas

- Zdravila Adempas ne vzemite oz. dajte prej kot 24 ur po prenehanju uporabe sildenafilu.
- Zdravila Adempas ne vzemite oz. dajte prej kot 48 ur po prenehanju uporabe tadalafila pri odraslih oz. 72 ur pri otrocih.

Prehod z zdravila Adempas

- Zdravilo Adempas prenehajte jemati oz. dajati vsaj 24 ur pred začetkom uporabe zaviralca PDE5 (tj. sildenafilu 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) (pogosti neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov)
- **akutna krvavitev v pljučih** (pulmonalna krvavitev) lahko povzroči izkašljevanje krvi, opazili so primere s smrtnim izidom (občasni neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov)

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

Celokupni seznam možnih neželenih učinkov:

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

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

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje v želodcu (gastritis)
- vnetje v prebavilih (gastreenteritis)
- 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)
- bolečine v želodcu, prebavilih ali trebuhu (gastrointestinalne in abdominalne bolečine)
- zgaga (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- težave pri požiranju (disfagija)
- zaprtost
- napenjanje (abdominalna distenzija)

Neželeni učinki pri otrocih

Na splošno so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri **otrocih, starih od 6 do 17 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) (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov),
- **glavobol** (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**. 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 uporabljati 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, krosповidon (tip B), hipromeloza 5 cP, laktoza monohidrat, magnezijev stearat in natrijev lavrilsulfat (glejte zadnji odstavek v poglavju 2 za dodatne informacije o laktozi).

Filmska obloga: 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 rumeni železov oksid (E 172) in rdeči železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Adempas in vsebina pakiranja

Zdravilo Adempas je filmsko obložena tableta:

Adempas 0,5 mg filmsko obložene tablete

- *tablete 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"

Adempas 1 mg filmsko obložene tablete

- *tablete 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"

Adempas 1,5 mg filmsko obložene tablete

- *tablete 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"

Adempas 2 mg filmsko obložene tablete

- *tablete po 2 mg:* 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

- *tablete 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"

Na voljo so v pakiranjih po:

- 42 tablet: dva prozorna, z dnevi označena pretisna omota po 21 tablet
- 84 tablet: štiri prozorni, z dnevi označeni pretisni omoti po 21 tablet
- 90 tablet: pet prozornih pretisnih omotov po 18 tablet
- 294 tablet: štirinajst 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

Izdelovalec

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemčija

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

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
inform_pt@merck.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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