

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adempas 0,5 mg potahované tablety
Adempas 1 mg potahované tablety
Adempas 1,5 mg potahované tablety
Adempas 2 mg potahované tablety
Adempas 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Adempas 0,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg.

Adempas 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1 mg.

Adempas 1,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1,5 mg.

Adempas 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2 mg.

Adempas 2,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Adempas 0,5 mg potahované tablety

Jedna 0,5mg potahovaná tableta obsahuje 37,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 1 mg potahované tablety

Jedna 1mg potahovaná tableta obsahuje 37,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 1,5 mg potahované tablety

Jedna 1,5mg potahovaná tableta obsahuje 36,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 2 mg potahované tablety

Jedna 2mg potahovaná tableta obsahuje 36,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 2,5 mg potahované tablety

Jedna 2,5mg potahovaná tableta obsahuje 35,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

- *0,5mg tableta:* bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 0,5 a „R“ na druhé straně.
- *1mg tableta:* světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1 a „R“ na druhé straně.
- *1,5mg tableta:* žlutooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1,5 a „R“ na druhé straně.

- *2mg tableta*: světle oranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2 a „R“ na druhé straně.
- *2,5mg tableta*: červenooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená křížem Bayer na jedné straně a 2,5 a „R“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)

Přípravek Adempas je indikován k léčbě dospělých pacientů s WHO funkční třídou II až III s

- inoperabilní CTEPH,
- perzistentní nebo rekurentní CTEPH po chirurgické léčbě pro zlepšení funkční zdatnosti (viz bod 5.1).

Plicní arteriální hypertenze (PAH)

Dospělí

Přípravek Adempas, v monoterapii nebo v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin, je indikován k léčbě dospělých pacientů s PAH s WHO funkční třídou II až III ke zlepšení funkční zdatnosti. Účinnost byla prokázána u pacientů s PAH včetně pacientů s idiopatickou nebo vrozenou PAH nebo PAH způsobenou onemocněním pojivové tkáně (viz bod 5.1).

Pediatričtí pacienti

Přípravek Adempas je v kombinaci s antagonisty endotelinového receptoru indikován k léčbě PAH u pediatrických pacientů ve věku do 18 let s tělesnou hmotností ≥ 50 kg s WHO funkční třídou (FC) II až III (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou CTEPH nebo PAH.

Dávkování

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1 mg 3krát denně po dobu 2 týdnů. Tablety se mají užívat 3krát denně přibližně s odstupem 6-8 hodin (viz bod 5.2).

Titrace

Dospělí pacienti

Dávka se má zvyšovat po 0,5 mg 3krát denně každé dva týdny na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně, pokud je systolický krevní tlak ≥ 95 mmHg a pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. U některých pacientů s PAH může být dosaženo adekvátní odpovědi v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) při dávce 1,5 mg 3krát denně (viz bod 5.1) Pokud klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg, má být dávka udržována za předpokladu, že pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během titrační fáze klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg a pacient má známky nebo příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg 3krát denně.

Pediatričtí pacienti ve věku 6 let nebo starší

Přípravek Adempas je k dispozici jako tableta pro použití u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg.

Titrace dávky riociguátu se má provádět na základě systolického krevního tlaku pacienta a celkové snášenlivosti dle úvahy ošetřujícího lékaře / poskytovatele zdravotní péče. Pokud je ve věkové skupině

6 až < 12 let hodnota systolického krevního tlaku ≥ 90 mmHg nebo ve věkové skupině 12 až 18 let ≥ 95 mmHg a pacient nemá žádné známky ani příznaky hypotenze, dávkování je třeba zvyšovat po 0,5 mg každé 2 týdny na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně.

Pokud klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty, má být dávka udržována za předpokladu, že pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během fáze titrace nahoru klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty nebo má pacient známky a příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg 3krát denně.

(Podrobnější informace o jiných indikacích a věkových skupinách jsou uvedeny níže.)

Udržovací dávka

Pokud se neobjeví žádné známky a příznaky hypotenze, má být udržována stanovená individuální dávka.

U dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je maximální celková denní dávka 7,5 mg (to je 2,5 mg 3krát denně).

Pokud dojde k vynechání dávky, má léčba přípravkem pokračovat další plánovanou dávkou.

Při intoleranci má být vždy zváženo snížení dávky.

Přerušeni léčby

V případě, že musí být léčba přerušena na dobu 3 dnů nebo delší, léčba má být znovu zahájena dávkou 1 mg 3krát denně po dobu 2 týdnů a pokračujte v režimu titrace dávky, který je popsán výše.

Přechod mezi inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riocigvátém

Užívání sildenafilu musí být u dospělých a dětí přerušeno nejméně 24 hodin před podáním riocigvátu. Užívání tadalafilu musí být přerušeno u dospělých nejméně 48 hodin před podáním riocigvátu a u dětí 72 hodin před podáním riocigvátu.

Užívání riocigvátu musí být u dospělých a dětí přerušeno alespoň 24 hodin před podáním inhibitoru PDE5.

Po jakémkoli přechodu se doporučuje sledovat známky a symptomy hypotenze (viz body 4.3, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Individuální titrace dávky při zahájení léčby umožní úpravu dávky podle potřeb pacienta.

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku 65 let nebo starších) je vyšší riziko hypotenze, a proto je třeba zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pacienti se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli hodnoceni, a proto je použití riocigvátu u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba věnovat individuální titraci dávky.

U dětí s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Porucha funkce ledvin

Údaje u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití riocigvátu u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80-30 ml/min) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin je vyšší riziko hypotenze, a proto je nutná zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky.

U dětí s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pacienti se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP/P glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Současné podávání riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), zvyšuje expozici riocigvátu (viz bod 4.5). Při zahájení léčby riocigvátem u pacientů se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP zvažte počáteční dávku 0,5 mg 3krát denně ke zmírnění rizika hypotenze. Monitorujte známky a příznaky hypotenze při zahájení léčby a během léčby. Zvažte snížení dávky u pacientů s dávkami riocigvátu vyššími nebo rovnými 1,0 mg, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky hypotenze (viz bod 4.4 a 4.5).

U dětí, které současně podstupují systematickou léčbu silnými inhibitory CYP/P-gp a BCRP, nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost riocigvátu nebyla stanovena u následujících pediatrických populací:

- děti ve věku < 6 let (viz bod 4.1), z důvodu bezpečnosti. Neklinické údaje ukazují nežádoucí účinky na rostoucí kost (viz bod 5.3).
- děti s PAH ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg při zahájení léčby (viz bod 4.3),
- děti a dospívající s PAH ve věku 12 až < 18 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby (viz bod 4.3),
- děti a dospívající s CTEPH ve věku < 18 let (viz bod 4.1).

Nejsou dostupné žádné údaje z klinických hodnocení. Proto se použití riocigvátu u těchto populací nedoporučuje.

Kuřáci

Současným kuřákům má být doporučeno ukončení kouření z důvodu rizika nižší odpovědi.

Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Zvýšení dávky na maximální denní dávku 2,5 mg 3krát denně může být nutné u pacientů, kteří kouří nebo začnou během léčby kouřit (viz body 4.5 a 5.2).

Snížení dávky může být nutné u pacientů, kteří přestali kouřit.

Způsob podání

Perorální podání.

Jídlo

Tablety se obecně mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. U pacientů, kteří mají sklony k hypotenzii, se preventivně nedoporučuje střídat užívání riocigvátu po jídle a na lačno, protože hladina riocigvátu v plazmě je na lačno vyšší oproti stavu po požití jídla (viz bod 5.2).

Rozdrcené tablety

U pacientů, kteří nejsou schopni polknout celé tablety, mohou být tablety přípravku Adempas rozdrceny a smíchány s vodou nebo měkkým jídlem, jako je jablečné pyré, bezprostředně před použitím a podávány perorálně (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Současné podávání s inhibitory PDE-5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil) (viz body 4.2 a 4.5).
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).
- Současné podávání s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“ (viz bod 4.5).
- Současné podávání s jinými stimulatory rozpustné guanylátcyklázy.
- Zahájení léčby
 - u dětí ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg,

- u pacientů ve věku ≥ 12 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg.
- Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP) (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Studie s riocigvátém byly provedeny především u forem plicní arteriální hypertenze souvisejících s idiopatickou nebo vrozenou PAH a PAH související s onemocněním pojivové tkáně. Použití riocigvátu u jiných forem PAH, které nebyly hodnoceny, se nedoporučuje (viz bod 5.1).

U chronické tromboembolické plicní hypertenze je metodou volby plicní endarterektomie (PEA), protože jde o potenciálně léčebnou metodou. Podle standardní lékařské praxe by odborné posouzení možnosti operace mělo předcházet léčbě riocigvátém.

Plicní venookluzivní choroba

Plicní vazodilatační látky mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav u pacientů s plicní venookluzivní nemocí (PVOD). Proto se podávání riocigvátu takovým pacientům nedoporučuje. V případě, že se objeví známky plicního edému, má se zvážit možnost související PVOD a léčba riocigvátém má být ukončena.

Krvácení z dýchacího traktu

U pacientů s plicní hypertenzí je zvýšená pravděpodobnost krvácení z dýchacího traktu, zvláště u pacientů, kteří dostávají antikoagulační léčbu. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů užívajících antikoagulační léčbu podle standardní lékařské praxe.

Při léčbě riocigvátém může být riziko závažného a fatálního krvácení z dýchacího traktu zvýšené, zvláště při výskytu rizikových faktorů, jako jsou nedávné epizody závažné hemoptýzy, včetně případů léčených bronchiální arteriální embolizací. Podávání riocigvátu je třeba se vyvarovat u pacientů s anamnézou závažné hemoptýzy nebo u pacientů, kteří podstoupili bronchiální arteriální embolizaci. V případě krvácení z dýchacího traktu má předepisující lékař pravidelně vyhodnocovat poměr přínosu a rizika pokračování v léčbě.

Závažné krvácení se vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientů užívajících riocigvát v porovnání s 0/214 pacienty užívajícími placebo. Závažná hemoptýza, včetně jedné fatální příhody, se vyskytla u 1 % (5/490) pacientů užívajících riocigvát ve srovnání s 0/214 pacienty užívajícími placebo. Závažné krvácivé příhody zahrnovaly také 2 pacientky s vaginálním krvácením, 2 pacienty s krvácením v místě katetru a po 1 pacientovi se subdurálním hematomem, hematomezí a nitrobřišním krvácením.

Hypotenze

Riocigvát má vazodilatační účinky, které mohou vést ke snížení krevního tlaku. Předtím, než je riocigvát předepsán, mají lékaři pečlivě zvážit, zda mohou být pacienti s určitým základním onemocněním nežádoucím způsobem ovlivněni vazodilatačními účinky (např. pacienti na antihypertenzivní léčbě nebo s klidovou hypotenzí, hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu levé komory nebo autonomní dysfunkcí).

Riocigvát nesmí být používán u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 95 mmHg (viz bod 4.3). Pacienti ve věku nad 65 let mají zvýšené riziko hypotenze. Proto je třeba věnovat opatrnost při podávání riocigvátu těmto pacientům.

Porucha funkce ledvin

Údaje u dospělých pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje, proto se riocigvát u těchto pacientů nedoporučuje. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do pilotních studií. U těchto pacientů bylo zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 5.2). U těchto pacientů je zvýšené riziko hypotenze a během individuální titrace dávky je třeba zvláštní opatrnost.

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nejsou k dispozici žádné zkušenosti; riocigvát je u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3). Farmakokinetické údaje ukazují, že vyšší expozice riocigvátu byla pozorována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba v průběhu individuální titrace dávky.

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s riocigvátem u pacientů se zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz (>3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)) nebo se zvýšenou hladinou konjugovaného bilirubinu (>2násobek ULN) před zahájením léčby riocigvátem; riocigvát se u těchto pacientů nedoporučuje.

Těhotenství/antikoncepce

Riocigvát je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Proto pacientky, u kterých je riziko otěhotnění, musí používat účinnou antikoncepční metodu. Doporučuje se každý měsíc provést těhotenský test.

Kuřáci

Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Úprava dávky může být nezbytná u pacientů, kteří začnou nebo přestanou kouřit během léčby riocigvátem (viz body 4.2 a 5.2).

Současné používání s dalšími léčivými přípravky

- Současné použití riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) vede ke zvýšené expozici riocigvátu (viz bod 4.5 a 5.2).
- Před podáním riocigvátu pacientům na stabilních dávkách silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP, zhodnoťte poměr přínosu a rizika individuálně u každého pacienta. Ke zmírnění rizika hypotenze zvažte snížení dávky a monitorování známek a příznaků hypotenze (viz body 4.2 a 4.5).
- U pacientů na stabilních dávkách riocigvátu se nedoporučuje zahájení léčby silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, protože vzhledem k omezeným údajům nelze přesně doporučit dávkování.
- Současné použití riocigvátu se silnými inhibitory CYP1A1, jako je inhibitor tyrosinkinázy erlotinib a silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, může zvyšovat expozici riocigvátu (viz body 4.5 a 5.2). Tyto léčivé přípravky se mají používat s opatrností. Krevní tlak má být monitorován a má být zvaženo snížení dávky riocigvátu.

Adempas obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Adempas obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Absolutní rozsah interakcí u pediatrické populace není znám. U pediatrické populace je třeba vzít v úvahu údaje o interakcích zjištěné u dospělých a upozornění uvedená v bodě 4.4.

Farmakodynamické interakce

Nitráty

V klinické studii zvýšila nejvyšší dávka riocigvátu (2,5 mg tablety 3krát denně hypotenzní účinek sublingválně podávaného nitroglycerinu (0,4 mg) užívaného s odstupem 4 a 8 hodin. Současné podávání riocigvátu s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“, je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory PDE5

Preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly aditivní účinek na snížení krevního tlaku při kombinaci riocigvátu buď se sildenafilem nebo vardenafilem. Se zvýšením dávek byly v některých případech pozorovány zvýšené aditivní účinky na systémový krevní tlak.

V explorativní studii interakcí u 7 pacientů s PAH se stabilní léčbou sildenafilem (20 mg 3krát denně) měly jednotlivé dávky riocigvátu (0,5 mg a 1 mg sekvenčně) aditivní hemodynamické účinky. Dávky riocigvátu nad 1 mg nebyly v této studii hodnoceny.

Byla provedena 12 týdenní kombinovaná studie u 18 pacientů s PAH na stabilní léčbě sildenafilem (20 mg 3krát denně) a riocigvátem (1,0 mg až 2,5 mg 3krát denně) v porovnání se sildenafilem v monoterapii. V prodlouženém sledování studie (nekontrolovaná část) vedlo současné užívání sildenafilu a riocigvátu k vysoké míře ukončení léčby převážně v důsledku hypotenze. U sledované populace se neprokázal žádný příznivý klinický účinek při podávání této kombinace.

Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

RESPITE byla 24 týdenní nekontrolovaná studie určená ke sledování převodu z PDE5 inhibitorů na riocigvát u 61 dospělých pacientů s PAH na stabilní dávce PDE5 inhibitorů. Všichni pacienti ve studii byli WHO funkční třída III a 82 % dostávalo souběžnou léčbu antagonistou endotelinového receptoru (ERA). Při převodu z PDE5 inhibitorů na riocigvát byl medián bez léčby 1 den pro sildenafil a 3 dny pro tadalafil. Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný ve studii srovnatelný s bezpečnostním profilem pozorovaným v pivotních studiích, přičemž během přechodného období nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Šest pacientů (10 %) mělo alespoň jednu příhodu klinického zhoršení včetně 2 úmrtí nesouvisejících se sledovaným lékem.

Změny oproti výchozím hodnotám ukázaly příznivý účinek u vybraných pacientů, např. zlepšení 6MWD (+ 31m), hladin N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) a funkční třídy dle WHO I / II / III / IV, (2/52/46/0) %, srdečního indexu (+0,3 l/min/m²).

Stimulátory rozpustné guanylátcyklázy

Současné podávání riocigvátu s jinými stimulátory rozpustné guanylátcyklázy je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Warfarin/fenprokumon

Současná léčba riocigvátem a warfarinem neměla vliv na protrombinový čas indukovaný antikoagulační látkou. Také se neočekává, že by současné užívání riocigvátu s dalšími kumarinovými deriváty (např. fenprokumon) mělo vliv na protrombinový čas.

Byl prokázán nedostatek farmakokinetických interakcí mezi riocigvátem a warfarinem, substrátem CYP2C9 *in vivo*.

Kyselina acetylsalicylová

Riocigvát neprodlužoval krvácivost způsobenou acetylsalicylovou kyselinou a neměl vliv na agregaci trombocytů u člověka.

Účinky dalších látek na riocigvát

Riocigvát je metabolizován hlavně oxidačním metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), přímým vylučováním nezměněného léku ve žluči/stolici a renálním vylučováním nezměněného léku glomerulární filtrací.

Současné podávání se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP

Vysoce účinná antiretrovirová terapie (HAART)

In *vitro* abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistat a elvitegravir inhibovaly CYP1A1 a metabolismus riocigvátu v uvedeném pořadí s abakavirem jako nejsilnějším inhibitorem. Kobicistat, ritonavir, atazanavir a darunavir jsou dále klasifikovány jako inhibitory CYP3A. Navíc ritonavir vykazoval inhibici P-gp.

Účinky léčby HAART (zahrnující různé kombinace abakaviru, atazanaviru, kobicistatu, darunaviru, dolutegraviru, efavirenzu, elvitegraviru, emtricitabinu, lamivudinu, rilpivirinu, ritonaviru a tenofoviru) na expozici riocigvátu byly zkoumány ve specializované studii u HIV pacientů. Současné podávání kombinací HAART léčby vedlo ke zvýšení průměrné hodnoty AUC riocigvátu až na přibližně 160 % a k přibližně 30% zvýšení C_{max} . Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s HIV, kteří užívali jednorázovou dávku 0,5 mg riocigvátu s různými kombinacemi HIV léků používaných v HAART, byl obecně srovnatelný s ostatními populacemi pacientů.

Ke zmírnění rizika hypotenze v případě zahájení léčby riocigvátem u pacientů na stabilních dávkách silných vícecestných inhibitorů CYP (zvláště CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP, jako jsou například obsaženy v HAART léčbě, zvažte snížení počáteční dávky. Doporučuje se u těchto pacientů monitorovat známky a příznaky hypotenze (viz body 4.2 a 4.4).

Antimykotika

V podmínkách *in vitro* se prokázalo, že ketokonazol, považovaný za silný inhibitor CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp), je vícecestný inhibitor CYP a P-gp/BCRP pro metabolismus a vylučování riocigvátu (viz bod 5.2). Současné podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně vedlo ke zvýšení průměrné AUC o 150 % (rozsah až 370 %) a zvýšení průměrné C_{max} riocigvátu o 46 %. Terminální eliminační poločas se zvýšil ze 7,3 na 9,2 hodiny a celková tělesná clearance se snížila z 6,1 na 2,4 l/h.

Ke zmírnění rizika hypotenze v případě zahájení léčby riocigvátem u pacientů na stabilních dávkách silných vícecestných inhibitorů CYP (zvláště CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP, např. ketokonazol, posakonazol nebo itraconazol, zvažte snížení počáteční dávky. Doporučuje se u těchto pacientů monitorovat známky a příznaky hypotenze (viz body 4.2 a 4.4).

Současné podávání s dalšími inhibitory CYP a P-gp/BCRP

Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, se mají používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Inhibitory UDP-glykosyltransferázy (UGT) 1A1 a 1A9 mohou potencionálně zvyšovat expozici metabolitu riocigvátu M1, který je farmakologicky aktivní (1/10 až 1/3 farmakologické aktivity riocigvátu). Pro současné podávání s těmito látkami dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Z rekombinantních isoformů CYP hodnocených *in vitro* katalyzoval CYP1A1 tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu nejúčinněji. Inhibitory tyrosinkinázy byly identifikovány jako silné inhibitory CYP1A1, které spolu s erlotinibem a gefitinibem vykazují nejvyšší inhibiční potenciál *in vitro*. Proto by lékové interakce mohly prostřednictvím inhibice CYP1A1 vést ke zvýšení expozice riocigvátu, zvláště u kuřáků (viz bod 5.2). Silné inhibitory CYP1A1 se mají používat s opatrností (viz bod 4.4).

Současné podávání s léčivými přípravky zvyšujícími žaludeční pH

Riocigvát vykazuje sníženou rozpustnost v neutrálním pH oproti kyselému prostředí. Současná léčba léčivými přípravky, které zvyšují gastrointestinální pH může vést k nižší perorální biologické dostupnosti.

Současné podávání antacida obsahujícího hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý snižovalo průměrnou AUC riocigvátu o 34 % a průměrnou C_{max} o 56 % (viz bod 4.2). Antacida by měla být užívána nejméně 2 hodiny před užitím riocigvátu nebo 1 hodinu po jeho užití.

Současné podávání s induktory CYP3A4

Bosentan, který je středně silným induktorem CYP3A4, vedl ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu za ustáleného stavu u pacientů s PAH o 27 % (viz body 4.1 a 5.1). Pro současné podávání s bosentanem dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Současné užívání riocigvátu se silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu. Pro současné podávání se silnými induktory CYP3A4 dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Kouření

U kuřáků cigaret je snížena expozice riocigvátu o 50-60 % (viz bod 5.2). Proto je pacientům doporučeno přestat kouřit (viz bod 4.2).

Účinky riocigvátu na další látky

Riocigvát a jeho hlavní metabolit jsou silnými inhibitory CYP1A1 *in vitro*. Proto není možné vyloučit klinicky významné lékové interakce se současně užívanými léky, které podstupují významnou biotransformaci zprostředkovanou CYP1A1, jako je erlotinib nebo granisetron.

Riocigvát a jeho hlavní metabolit nejsou při terapeutických plazmatických koncentracích *in vitro* inhibitory nebo induktory hlavních isoform CYP (včetně CYP 3A4) nebo transportérů (např. P-gp/BCRP).

Během léčby riocigvátem pacientka nesmí otěhotnět (viz bod 4.3). Riocigvát (2,5 mg 3krát denně) neměl klinicky významný účinek na plazmatické hladiny kombinované perorální antikoncepce obsahující levonogestrel a ethinylestradiol při současném podávání zdravým ženám. Na základě této studie, a protože riocigvát není induktor žádného z příslušných metabolických enzymů, se neočekávají žádné farmakokinetické interakce ani s jinými hormonálními kontraceptivy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Ženy a dospívající dívky ve fertilním věku musí během léčby riocigvátem používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání riocigvátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a placentární přenos (viz bod 5.3). Riocigvát je proto v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Doporučuje se provádět každý měsíc těhotenský test.

Kojení

Údaje o použití riocigvátu u kojících žen nejsou k dispozici. Údaje získané ze studií provedených na zvířatech naznačují, že riocigvát je vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se riocigvát během kojení nemá podávat. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby tímto léčivým přípravkem přerušeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání riocigvátu u člověka s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. V reprodukční studii toxicity u potkanů byla pozorována nižší testikulární hmotnost, ale nevyskytly se žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Význam tohoto zjištění u člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Riocigvát má mírný vliv na schopnost jezdit na kole, řídit nebo obsluhovat stroje. Závratě byly hlášeny jako nežádoucí účinek a mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Před jízdou na kole, řízením nebo použitím strojů si pacienti mají být vědomi, jak reagují na tento léčivý přípravek.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost riocigvátu u dospělých byla hodnocena ve studiích fáze III u 650 pacientů s diagnózou CTEPH a PAH, léčených minimálně jednou dávkou riocigvátu (viz bod 5.1). Při delším pozorování v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v placebem kontrolovaných studiích fáze III.

Většina nežádoucích účinků je způsobena relaxací buněk hladkého svalstva cév nebo gastrointestinálního traktu.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u $\geq 10\%$ pacientů léčených riocigvátem (až do dávky 2,5 mg 3krát denně) byly bolest hlavy, závratě, dyspepsie, periferní edém, nauzea, průjem a zvracení.

Závažná hemoptýza a plicní krvácení, včetně případů vedoucím k úmrtí, byly pozorovány u pacientů s diagnózou CTEPH nebo PAH léčených riocigvátem (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil přípravku Adempas u pacientů s diagnózou CTEPH a PAH byl podobný, a proto jsou nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných 12- a 16 týdenních klinických studiích uvedeny se sdruženou (poolovanou) frekvencí v tabulce uvedené níže (viz tabulka 1).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Adempas jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Adempas u dospělých pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií CHEST 1 a PATENT 1)

MedDRA třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Gastroenteritida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy		
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Epistaxe Nazální překrvení	Hemoragie v respiračním traktu*
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie Průjem Nauzea Zvracení	Gastritida Gastroezofageální refluxní choroba Dysfagie Gastrointestinální a abdominální bolest Zácpa Abdominální distenze	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém		

* fatální hemoragie v respiračním traktu bylo hlášeno v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost riocigvátu byla po dobu 24 týdnů hodnocena u 24 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let v otevřeném nekontrolovaném klinickém hodnocení (PATENT-CHILD), jež tvořilo 8týdenní období individuální titrace dávky počínající 1 mg (upravené vzhledem k tělesné hmotnosti) a až 16týdenní udržovací období (viz bod 4.2), následované volitelným obdobím dlouhodobého prodloužení studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky, a to i v období dlouhodobého prodloužení studie, byla hypotenze a bolest hlavy, k nimž došlo u 4/24, respektive 2/24 pacientů.

Celkově údaje o bezpečnosti odpovídaly bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U dospělých bylo hlášeno náhodné předávkování celkovými denními dávkami 9 až 25 mg riocigvátu mezi 2 až 32 dny. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které byly pozorovány u nižších dávek (viz bod 4.8).

V případě předávkování by měla být dle potřeby učiněna standardní podpůrná opatření.
V případě závažné hypotenze může být nutná aktivní kardiiovaskulární podpora.
Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u riocigvátu neočekává možnost odstranění dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva (antihypertenziva k léčbě plicní arteriální hypertenze)
ATC kód: C02KX05

Mechanismus účinku

Riocigvát je stimulant rozpustné guanylátcyklázy (sGC), což je enzym kardiopulmonálního systému a receptor pro oxid dusnatý (NO). Když se oxid dusnatý váže na sGC, enzym katalyzuje syntézu signální molekuly cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Intracelulární cGMP hraje důležitou roli v regulačních procesech, které ovlivňují vaskulární tonus, proliferaci, fibrózu a zánět.

Plicní hypertenze souvisí s endoteliální dysfunkcí, poruchou syntézy oxidu dusnatého a nedostatečnou stimulací NO-sGC-cGMP cesty.

Riocigvát má dvojitý mechanismus účinku. Zvyšuje citlivost guanylátcyklázy (sGC) vůči endogennímu oxidu dusnatému (NO) stabilizací vazby mezi oxidem dusnatým a guanylátcyklázou (NO-sGC).

Riocigvát také přímo stimuluje sGC nezávisle na NO.

Riocigvát obnovuje cestu NO-sGC-cGMP a vede ke zvýšení tvorby cGMP.

Farmakodynamické účinky

Riocigvát obnovuje cestu NO-sGC-cGMP, což vede k významnému zlepšení plicní vaskulární hemodynamiky a zlepšení funkční zdatnosti.

Existuje přímý vztah mezi plazmatickou koncentrací riocigvátu a hemodynamickými parametry, jako je systémová a plicní vaskulární rezistence, systolický krevní tlak a srdeční výdej.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u dospělých pacientů s CTEPH

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie fáze III (CHEST-1) u 261 dospělých pacientů s inoperabilní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) (72 %) nebo perzistentní či rekurentní CTEPH po plicní endarterektomii (PEA; 28 %). Během prvních 8 týdnů byl riocigvát titrován každé 2 týdny podle hodnot systolického krevního tlaku pacienta a známek nebo příznaků hypotenze na optimální individuální dávku (rozmezí 0,5 mg až 2,5 mg 3krát denně), která pak byla udržována dalších 8 týdnů. Primárním cílovým parametrem studie byl rozdíl v šestiminutovém testu chůzí (6MWD), který byl hodnocen při poslední návštěvě (týden 16) vůči výchozímu stavu, ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

Při poslední návštěvě bylo prodloužení v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) u pacientů léčených riocigvátem 46 m (95 % interval spolehlivosti (IS): 25 m až 67 m; $p < 0,0001$) v porovnání s placebem. Výsledky byly shodné v hlavních hodnocených podskupinách (ITT analýza, viz tabulka 2).

Tabulka 2: Účinky riocigvátu v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) ve studii CHEST-1 při poslední návštěvě

Celková populace pacientů	Riocigvát (n=173)	Placebo (n=88)
Výchozí stav (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS, [p-hodnota]	46 25 až 67 [$< 0,0001$]	
Populace pacientů funkční třídy III	Riocigvát (n=107)	Placebo (n=60)
Výchozí stav (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	56 29 až 83	
Populace pacientů funkční třídy II	Riocigvát (n=55)	Placebo (n=25)
Výchozí stav (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	25 -10 to 61	
Populace inoperabilních pacientů	Riocigvát (n=121)	Placebo (n=68)
Výchozí stav (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	54 29 až 79	
Populace pacientů s CTEPH po PEA	Riocigvát (n=52)	Placebo (n=20)
Výchozí stav (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]

Rozdíl vztažený k placebo (m)	27
95 % IS	-10 až 63

Současně se zvýšením zátěžové kapacity došlo ke zlepšení několika klinicky významných sekundárních cílových parametrů. Tato zjištění byla v souladu se zlepšeními v dalších hemodynamických parametrech.

Tabulka 3: Účinky riocigvátu na PVR, NT-proBNP a funkční třídu dle WHO ve studii CHEST-1 při poslední návštěvě

PVR	Riocigvát (n=151)	Placebo (n=82)
Výchozí stav ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Průměrná změna od výchozího stavu ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdíl vztažený k placebo ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95 % IS, [p-hodnota]	-246,4 -303,3 až -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riocigvát (n=150)	Placebo (n=73)
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Průměrná změna od výchozího stavu (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Rozdíl vztažený k placebo (ng/l) 95 % IS, [p-hodnota]	-444,0 -843,0 až -45,0 [$< 0,0001$]	
Změna funkční třídy dle WHO	Riocigvát (n=173)	Placebo (n=87)
Zlepšená	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabilní	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Zhoršená	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-hodnota	0,0026	

PVR: plicní vaskulární rezistence

Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení účasti ve studii se vyskytly v podobné frekvenci v obou léčebných skupinách (individuální titrace dávky riocigvátu (IDT) 1,0-2,5 mg, 2,9 %; placebo, 2,3 %).

Dlouhodobá léčba CTEPH

Otevřená prodloužená studie (CHEST-2) zahrnovala 237 dospělých pacientů, kteří dokončili studii CHEST-1. Na konci studie byla průměrná délka (SD) léčby v celkové skupině 1285 (709) dní a medián trvání byl 1174 dní (rozmezí 15 až 3512 dní). Celkem 221 pacientů (93,2 %) mělo délku léčby přibližně jeden rok (nejméně 48 měsíců), 205 pacientů (86,5 %) přibližně 2 roky (nejméně 96 týdnů) a 142 pacientů (59,9 %) přibližně 3 roky (nejméně 144 týdnů). Expozice při léčbě byla celkově 834 osoboroků.

Bezpečnostní profil ve studii CHEST-2 byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích. Po léčbě riocigvátem došlo ke zlepšení v 6MWD v celkové populaci o 53 metrů ve 12 měsících (n= 208), o 48 metrů ve 24 měsících (n=182) a o 49 metrů ve 36 měsících (n=117) ve srovnání se základní hodnotou. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo do konce studie. Tabulka 4 ukazuje podíl pacientů* se změnami WHO funkční třídy během léčby riocigvátem ve srovnání s výchozí hodnotou.

Table 4: CHEST-2: změny funkční třídy dle klasifikace WHO

	Změny funkční třídy dle klasifikace WHO (n (%) pacientů)		
Trvání léčby ve studii CHEST-2	Zlepšeno	Stabilní	Zhoršeno
1 rok (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 roky (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 roky (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Pacienti účastníci se studie až do doby schválení léku a jeho komerční dostupnosti ve svých zemích.			

Pravděpodobnost přežití byla 97 % po 1 roce, 93 % po 2 letech a 89 % po 3 letech léčby riocigvátém.

Účinnost u dospělých pacientů s PAH

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie fáze III (PATENT-1) u 443 dospělých pacientů s PAH (individuální titrace dávky riocigvátu až na dávku 2,5 mg 3krát denně: n=254, placebo: n=126, titrace dávky riocigvátu „omezená“ na dávku 1,5 mg (explorativní dávkovací rameno, bez provedení statistického testování; n=63)). Pacienti byli buď dosud neléčení (50 %) nebo dříve léčení ERA (43 %) nebo analogem prostacyklinu (inhalační (iloprost), perorální (beraprost) nebo podkožní (treprostinil); 7 %) a měli diagnózu idiopatické nebo familiární PAH (63,4 %), PAH související s onemocněním pojivové tkáně (25,1 %) a s vrozenými srdečními vadami (7,9 %). Během prvních 8 týdnů byl riocigvát titrován každé 2 týdny podle systolického krevního tlaku pacienta a známek nebo příznaků hypotenze na optimální individuální dávku (rozmezí 0,5 mg až 2,5 mg 3krát denně), která pak byla udržována další 4 týdny. Primárním cílovým parametrem studie byla změna v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) hodnocená při poslední návštěvě (týden 12), vztahená k výchozímu stavu ve srovnání s placebem.

Při poslední návštěvě došlo k prodloužení v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) u individuální titrace dávky (IDT) riocigvátu 36 m (95 % IS: 20 m až 52 m; $p < 0,0001$) ve srovnání s placebem. U dosud neléčených pacientů (n=189) došlo k prodloužení o 38 m, a u dříve léčených pacientů (n=191) došlo k prodloužení o 36 m (ITT analýza, viz tabulka 5). Další analýza podskupiny odhalila léčebný účinek s prodloužením o 26 m (95 % IS: 5 m až 46 m) u pacientů předléčených ERA (n=167) a léčebný účinek s prodloužením o 101 m (95 % IS: 27 m až 176 m) u pacientů předléčených analogy prostacyklinu (n=27).

Tabulka 5: Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na šestiminutový test chůzí (6MWD) při poslední návštěvě

Celková populace pacientů	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvát CT (n=63)
Výchozí stav (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Rozdíl vztahený k placebu (m) 95 % IS, [p-hodnota]	36 20 až 52 [$< 0,0001$]		
Populace pacientů funkční třídy III	Riocigvát IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocigvát CT (n=39)
Výchozí stav (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]

Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	58 35 to 81		
Populace pacientů funkční třídy II	Riocigvát IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riocigvát CT (n=19)
Výchozí stav (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	10 -11 to 31		
Populace dosud neléčených pacientů	Riocigvát IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocigvát CT (n=32)
Výchozí stav (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	38 14 až 62		
Předléčená populace pacientů	Riocigvát IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvát CT (n=31)
Výchozí stav (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	36 15 m až 56 m		

Zlepšení funkční zdatnosti bylo doprovázeno konzistentním zlepšením více klinicky významných sekundárních cílových parametrů. Tato zjištění byla v souladu se zlepšeními v dalších hemodynamických parametrech (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 NA PVR a NT-proBNP při poslední návštěvě

PVR	Riocigvát IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvát CT (n=58)
Výchozí stav ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Průměrná změna od PVR výchozího stavu ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Rozdíl vztažený k placebo ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95 % IS, [p-hodnota]	-225,7 -281,4 až -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvát IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvát CT (n=54)
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1 189,7 [1 404,7]
Průměrná změna od výchozího stavu (ng/l) [SD]	-197,9 [1 721,3]	232,4 [1 011,1]	-471,5 [913,0]
Rozdíl vztažený k placebo (ng/l) 95 % IS, [p-hodnota]	-431,8 -781,5 až -82,1 [$< 0,0001$]		
Změna funkční třídy dle WHO	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvát CT (n=63)
Zlepšená	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabilní	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Zhoršená	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-hodnota	0,0033		

Pacienti léčení riocigvátém měli významné prodloužení doby do klinického zhoršení v porovnání s pacienty na placebo ($p=0,0046$; stratifikovaný log-rank test) (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na příhody klinického zhoršení

Příhody klinického zhoršení	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvát CT (n=63)
Pacienti s jakýmkoli klinickým zhoršením	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Úmrtí	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalizace v důsledku PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Zkrácení šestiminutového testu chůze (6MWD) v důsledku PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Trvalé zhoršení funkční třídy v důsledku PH	0	1 (0,8 %)	0
Začátek nové léčby PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Pacienti léčení riocigvátém měli významné zlepšení skóre dušnosti na škále Borg CR 10 (průměrná změna skóre od výchozího stavu (SD): riocigvát -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení účasti pacienta ve studii se vyskytly méně často v obou léčebných skupinách riocigvátu než ve skupině placebo (riocigvát IDT 1,0-2,5 mg, 3,1 %; riocigvát CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

Dlouhodobá léčba PAH

Otevřená prodloužená studie (PATENT-2) zařadila 396 dospělých pacientů, kteří dokončili studii PATENT-1.

Ve studii PATENT-2 byla průměrná délka (SD) léčby v celkové skupině (nezahrnující expozici ve studii PATENT-1) 1375 (772) dní a medián trvání byl 1331 dní (rozmezí 1 až 3565 dní). Celkově byla expozice při léčbě přibližně 1 rok (nejméně 48 měsíců) u 90 %, 2 roky (nejméně 96 týdnů) u 85 % a 3 roky (nejméně 144 týdnů) u 70 %. Expozice při léčbě byla celkově 1491 osoboroků.

Bezpečnostní profil ve studii PATENT-2 byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích. Po léčbě riocigvátém došlo ke zlepšení v 6MWD v celkové populaci o 50 metrů ve 12 měsících (n= 347), o 46 metrů ve 24 měsících (n=311) a o 46 metrů ve 36 měsících (n=238) ve srovnání se základní hodnotou. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo do konce studie.

Tabulka 8 ukazuje podíl pacientů* se změnami funkční třídy dle klasifikace WHO během léčby riocigvátém ve srovnání s výchozí hodnotou.

Table 8: PATENT-2: změny funkční třídy dle klasifikace WHO

Trvání léčby ve studii PATENT-2	Změny funkční třídy dle klasifikace WHO (n (%) pacientů)		
	Zlepšeno	Stabilní	Zhoršeno
1 rok (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 roky (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 roky (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Pacienti účastníci se studie až do doby schválení léku a jeho komerční dostupnosti ve svých zemích.			

Pravděpodobnost přežití byla 97 % po 1 roce, 93 % po 2 letech a 88 % po 3 letech léčby riocigvátém.

Účinnost u pediatrických pacientů s PAH

Studie PATENT-CHILD

Bezpečnost a snášenlivost riocigvátu užívaného po dobu 24 týdnů 3krát denně byla hodnocena v otevřené nekontrolované studii u 24 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 6 do 18 let (medián 9,5 roku). Zařazeni byli pouze pacienti, jimž byly podávány stabilní dávky ERA (n = 15; 62,5 %) nebo ERA + analog prostacyklinu (PCA) (n = 9; 37,5 %), a léčbu PAH podstupovali během studie i nadále. Hlavním explorativním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla funkční zdatnost (6MWD). Etiologie PAH byla následující: idiopatická PAH (n = 18; 75,0 %), vrozená PAH přetrvávající navzdory uzávěru zkratu (n = 4; 16,7 %), dědičná PAH (n = 1; 4,2 %) a plicní hypertenze související s vývojovými abnormalitami (n = 1; 4,2 %). Zařazeny byly dvě odlišné věkové skupiny (≥ 6 až < 12 let [n = 6] a > 12 až < 18 let [n = 18]).

Ve výchozím stavu spadala většina pacientů do WHO funkční třídy II (n = 18; 75 %), jeden pacient (4,2 %) do WHO funkční třídy I a pět pacientů (20,8 %) do WHO funkční třídy III. Průměrná hodnota 6MWD ve výchozím stavu byla 442,12 m.

Období léčby trvající 24 týdnů dokončilo 21 pacientů, 3 pacienti ze studie odstoupili v důsledku nežádoucích příhod.

U pacientů s hodnoceními ve výchozím stavu a v týdnu 24 byly zaznamenány následující hodnoty:

- průměrná změna hodnoty 6MWD od výchozího stavu +23,01 m (SD 68,8) (n = 19)
- WHO funkční třída zůstala ve srovnání s výchozím stavem stejná (n = 21)
- medián změny NT-proBNP byl -12,05 pg/ml, n = 14

Dva pacienti byli hospitalizováni z důvodu pravostranného srdečního selhání.

Dlouhodobě shromažďované údaje byly připraveny u 21 pacientů, kteří dokončili prvních 24 týdnů léčby ve studii PATENT-CHILD. Všem pacientům byl i nadále podáván riocigvát v kombinaci buď

s ERA nebo ERA + PCA. Průměrná celková délka expozice léčbě riocigvátém byla $109,79 \pm 80,38$ týdne (maximálně 311,9 týdne); 37,5 % (n = 9) pacientů bylo léčeno alespoň 104 týdny a 8,3 % (n = 2) alespoň 208 týdnů.

Během období dlouhodobého prodloužení studie (*long-term extension*, LTE) se u léčených pacientů udrželo zlepšení nebo stabilizace hodnot 6MWD; od výchozího stavu (před zahájením léčby ve studii PATENT-CHILD) byly pozorovány průměrné změny +5,86 m v 6. měsíci, -3,43 m ve 12. měsíci, +28,98 m v 18. měsíci a -11,80 m ve 24. měsíci.

Mezi výchozím stavem a 24. měsícem zůstala většina pacientů ve vztahu k WHO funkční třídě II stabilní. Klinické zhoršení bylo pozorováno celkem u 8 (33,3 %) subjektů, včetně hlavního období. Hospitalizace z důvodu pravostranného srdečního selhání byla hlášena u 5 (20,8 %) subjektů. V průběhu období sledování nedošlo k žádným úmrtím.

Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II (RISE-IIP), která hodnotí účinnost a bezpečnost riocigvátu u dospělých pacientů se symptomatickou plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP), byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika mortality a závažných nežádoucích příhod u pacientů, kteří byli léčeni riocigvátém, a z důvodu nedostatečné účinnosti. Více pacientů dostávajících riocigvát zemřelo (11 % vs 4 %) a mělo závažné nežádoucí účinky (37 % vs 23 %) během hlavní fáze studie. V dlouhodobém prodloužení studie zemřelo více pacientů, kteří byli převedeni z placebo skupiny na riocigvát (21 %), než těch, kteří pokračovali ve skupině dostávající riocigvát (3 %).

Riocigvát je proto kontraindikován u pacientů s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (viz bod 4.3).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dospělí

Absolutní biologická dostupnost riocigvátu je vysoká (94 %). Riocigvát je rychle absorbován, maximální koncentrace (C_{max}) se objeví za 1-1,5 hodiny po užití tablety. Užívání s jídlem mírně snížilo AUC riocigvátu, C_{max} se snížila o 35 %.

Biologická dostupnost (AUC a C_{max}) je srovnatelná u riocigvátu podávaného perorálně jako rozdrčená tableta rozmíchaná v jablečném pyré nebo ve vodě v porovnání s celou tabletou (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Dětem byly tablety riocigvátu podávány s jídlem nebo bez jídla. Populační model FK ukázal, že po perorálním podání se riocigvát u dětí absorbuje stejně snadno jako u dospělých.

Distribuce

Dospělí

Vazba na plazmatické proteiny u dospělých je vysoká, přibližně 95 %, přičemž převážná část se váže na sérový albumin a alfa 1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem je střední a při ustáleném stavu je přibližně 30 l.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se vazby riocigvátu na plazmatické proteiny u dětí. Odhad hodnoty V_{ss} , provedený prostřednictvím populačního modelu FK u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 26 l.

Biotransformace

Dospělí

N-demethylace, katalyzovaná CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavní cesta biotransformace riocigvátu a jejím hlavním cirkulujícími aktivním metabolitem je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riocigvátu), který je dále metabolizován na farmakologicky neaktivní N-glukuronid.

CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu v játrech a plicích a je známo, že je indukována polycyklickými aromatickými uhlovodíky, které jsou například přítomny v cigaretovém kouři.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se metabolismu u dětí.

Eliminace

Dospělí

Riocigvát (mateřská látka a metabolity) je vylučován jak ledvinami (33-45 %), tak ve žluči/stolici (48-59 %). Přibližně 4-19 % podané dávky riocigvátu je vyloučeno v nezměněné formě ledvinami. Přibližně 9-44 % podané dávky riocigvátu bylo nalezeno v nezměněné formě ve stolici.

Na základě *in vitro* dat jsou riocigvát a jeho hlavní metabolit substráty transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a BCRP. Riocigvát, se systémovou clearance přibližně 3-6 l/hod, může být klasifikován jako lék s nízkou clearance. Eliminační poločas je přibližně 7 hodin u zdravých subjektů a asi 12 hodin u pacientů.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se studie hmotnostní bilance a metabolismu u dětí. Odhad hodnoty CL, provedený prostřednictvím populačního modelu FK u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 2,48 l/hod. Hodnota geometrického průměru poločasu ($t_{1/2}$), odhadnutá prostřednictvím populačního modelu FK, činila 8,24 h.

Linearita

Farmakokinetika riocigvátu je lineární od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuální variabilita (CV) expozice riocigvátu (AUC) napříč všemi dávkami je přibližně 60 %.

FK profil u dětí je podobný FK profilu u dospělých.

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v závislosti na pohlaví.

Starší populace

Starší pacienti (65 let a starší) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, a to s průměrnými hodnotami AUC přibližně o 40 % vyššími u starších pacientů, což bylo hlavně v důsledku snížené (zjevné) celkové a renální clearance.

Rozdíly mezi rasami

U dospělých neodhalily farmakokinetické údaje žádné významné rozdíly v závislosti na rase.

Různé hmotnostní kategorie

U dospělých neodhalily farmakokinetické údaje žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v důsledku tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s cirhózou (nekuřáci) s lehkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh A) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 35 % v porovnání se zdravými kontrolami, což

je v rámci normální intra-individuální variability. U pacientů s cirhózou (nekuřáci) se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh B) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 51 % v porovnání se zdravými kontrolami. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh C) nejsou dostupné žádné údaje.

U dětí s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pacienti s hladinou ALT >3násobek ULN a bilirubinu >2násobek ULN nebyli hodnoceni (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Celkové hodnoty expozice riocigvátu, upravené pro průměrnou dávku a tělesnou hmotnost, byly vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání pacienty s normální funkcí ledvin. Odpovídající hodnoty pro hlavní metabolit byly vyšší u osob s poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravou populací. U nekuřáků s mírnou (clearance kreatininu 80-50 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu < 50-30 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin se plazmatické koncentrace riocigvátu (AUC) zvýšily o 53 %, 139 % nebo 54 %, v uvedeném pořadí. Údaje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u riocigvátu neočekává možnost odstranění dialýzou.

U dětí s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, kancerogenního potenciálu neodhalily žádné specifické riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studii toxicity při opakovaném podání byly způsobeny hlavně zesílenou farmakodynamickou aktivitou riocigvátu (hemodynamické účinky a relaxační účinky na hladké svalstvo).

U rostoucích mláďat a dospívajících potkanů byly pozorovány účinky na tvorbu kostí. U juvenilních potkanů zahrnovaly změny ztluštění trabekulární kosti a hyperostózu a remodelaci metafyzální a diafyzální kosti, zatímco u dospívajících potkanů bylo při dávkách 10násobně vyšších, než je hodnota AUC nevázané látky u pediatrické populace, pozorováno celkové zvýšení kostní hmoty. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Takové účinky nebyly při dávkách \leq 2násobně vyšších, než je hodnota AUC nevázané látky u pediatrické populace, pozorovány u juvenilních ani dospělých potkanů. Nebyly zjištěny žádné nové cílové orgány.

Ve studii fertility u potkanů došlo ke snížení testikulární hmotnosti při systémové expozici asi 7krát vyšší než u člověka, při které nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců a samic. Byl pozorován středně silný přechod přes placentární bariéru. Studie vývojové toxicity u potkanů a králíků odhalily reprodukční toxicitu riocigvátu. U potkanů byl pozorován zvýšený výskyt srdečních malformací a rovněž snížení gestace v důsledku časného vstřebání při maternální systémové expozici přibližně 8krát vyšší než u člověka (2,5 mg 3krát denně). U králíků od systémové expozice přibližně 4krát vyšší než u člověka (2,5 mg 3krát denně) byl pozorován výskyt potratů a fetální toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Krosповidon (typ B)
Hypromelóza 2910/5
Magnesium-stearát
Monohydrát laktózy
Natrium-lauryl-sulfát

Potah:

Hyprolóza
Hypromelóza 2910/3
Propylenglykol (E 1520)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E172) (pouze v 1mg, 1,5mg, 2mg a 2,5mg tabletě)
Červený oxid železitý (E172) (pouze v 2mg a 2,5mg tabletě)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PP/Al blistr
Velikosti balení: 42, 84, 90 nebo 294 potahovaných tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Adempas 0,5 mg potahované tablety

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg potahované tablety

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg potahované tablety

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg potahované tablety

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg potahované tablety

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. března 2014

Datum posledního prodloužení: 18. ledna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Adempas 0,5 mg potahované tablety
Adempas 1 mg potahované tablety
Adempas 1,5 mg potahované tablety
Adempas 2 mg potahované tablety
Adempas 2,5 mg potahované tablety
riociguatum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg nebo 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další podrobnosti najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet
294 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Bayer (logo)

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Adempas 0,5 mg – balení obsahující 42 potahovaných tablet- EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – balení obsahující 84 potahovaných tablet- EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – balení obsahující 90 potahovaných tablet- EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – balení obsahující 294 potahovaných tablet- EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – balení obsahující 42 potahovaných tablet- EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – balení obsahující 84 potahovaných tablet- EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – balení obsahující 90 potahovaných tablet- EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – balení obsahující 294 potahovaných tablet- EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – balení obsahující 42 potahovaných tablet- EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – balení obsahující 84 potahovaných tablet- EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – balení obsahující 90 potahovaných tablet- EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – balení obsahující 294 potahovaných tablet- EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – balení obsahující 42 potahovaných tablet- EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – balení obsahující 84 potahovaných tablet- EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg – balení obsahující 90 potahovaných tablet- EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – balení obsahující 294 potahovaných tablet- EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – balení obsahující 42 potahovaných tablet- EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – balení obsahující 84 potahovaných tablet- EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – balení obsahující 90 potahovaných tablet- EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – balení obsahující 294 potahovaných tablet- EU/1/13/907/020

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg nebo 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 42, 84, 90, 294 POTAHOVANÝCH TABLET

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

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

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE



B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Adempas 0,5 mg potahované tablety

Adempas 1 mg potahované tablety

Adempas 1,5 mg potahované tablety

Adempas 2 mg potahované tablety

Adempas 2,5 mg potahované tablety

riociguatum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Příbalová informace byla napsána tak, aby oslovovala osobu, která léčivý přípravek užívá. Pokud dáváte přípravek dítěti, nahraďte v celém textu slovo „Vy“ spojením „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Adempas a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Adempas užívat
3. Jak se přípravek Adempas užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Adempas uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Adempas a k čemu se používá

Přípravek Adempas obsahuje léčivou látku riociguát, stimulátor enzymu guanylátcyklázy (sGC). Působí rozšíření krevních cév, které vedou ze srdce do plic.

Léčba přípravkem Adempas se používá u dospělých a dětí, kteří mají určitý typ plicní hypertenze, onemocnění, u kterého dochází k zúžení těchto cév, takže pro srdce je těžší pumpovat skrz ně krev, což vede ke zvýšenému krevnímu tlaku v těchto cévách. Protože srdce je takto víc namáháno, pacienti s plicní hypertenzí se cítí unavení, mají závratě a dušnost.

Rozšířením zúžených tepen zlepšuje přípravek Adempas fyzickou výkonnost, například schopnost ujit delší vzdálenost.

Přípravek Adempas se užívá u těchto forem plicní hypertenze:

- **Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH).**
Tablety přípravku Adempas se používají k léčbě CTEPH u dospělých pacientů. U CTEPH jsou krevní cévy v plicích ucpané nebo zúženy krevními sraženinami. Přípravek Adempas může být užíván u pacientů s CTEPH, které nelze operovat nebo po operaci u pacientů, u kterých zůstal krevní tlak v plicích vyšší nebo se opět zvýšil.
- **Určité typy plicní arteriální hypertenze (PAH).**
Tablety přípravku Adempas se používají k léčbě PAH u dospělých a dětí do 18 let věku s tělesnou hmotností nejméně 50 kg. U PAH je stěna krevních cév v plicích zbytnělá a cévy jsou zúžené. Přípravek Adempas může být užíván jen u některých forem PAH, tj. u idiopatické PAH (příčina PAH není známa), vrozené PAH a PAH způsobené onemocněním pojivové tkáně. Váš lékař toto posoudí. Přípravek Adempas se může užívat samotný nebo spolu s dalšími léky používanými k léčbě PAH.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Adempas užívat

Neužívejte přípravek Adempas, jestliže

- užíváte **inhibitory PDE5** (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tyto léky léčí vysoký krevní tlak v plicních tepnách (PAH) nebo erektilní dysfunkci.
- máte **závažné problémy s játry** (závažná porucha funkce jater).
- jste **alergický(á)** na riocigvát nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste **těhotná**.
- **užíváte nitráty** nebo **látky uvolňující oxid dusnatý** (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, léky často užívané k léčbě vysokého krevního tlaku, bolesti na hrudi nebo onemocnění srdce. Patří sem také rekreační drogy, takzvané „poppers“.
- užíváte jiné léky podobné přípravku Adempas (**stimulátory rozpustné guanylátacyklázy**, jako je vericigvát). Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře.
- máte **nízký krevní tlak** (systolický krevní tlak: u dětí ve věku 6 až < 12 let pod 90 mmHg, u pacientů ≥ 12 let pod 95 mmHg) před zahájením léčby přípravkem Adempas.
- máte **zvýšený krevní tlak** v plicích v souvislosti se zjizvením plic z neznámé příčiny (idiopatická plicní pneumonie).

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **porad'te se nejprve se svým lékařem** a neužívejte přípravek Adempas.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Adempas se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud

- jste měl(a) v nedávné době **závažné krvácení z plic**.
- jste podstoupil(a) léčbu s cílem zastavit **vykašlávání krve** (bronchiální arteriální embolizace).
- užíváte **léky na ředění krve** (antikoagulancia), protože to může způsobit krvácení z plic. Váš lékař Vám bude pravidelně vyšetřovat krev a měřit krevní tlak.
- pociťujete **dušnost**, což může být způsobeno nahromaděním tekutiny v plicích. Informujte svého lékaře, pokud k tomu dojde.
- máte jakékoliv příznaky **nízkého krevního tlaku** (hypotenze) jako jsou závratě, slabost nebo mdloby, nebo pokud užíváte léky ke snížení krevního tlaku nebo léky, které způsobují zvýšení močení, nebo máte problémy se srdcem nebo krevním oběhem. Váš lékař se může rozhodnout sledovat Váš krevní tlak. Pokud jste starší než 65 let, máte zvýšené riziko vzniku nízkého krevního tlaku.
- užíváte léky **k léčbě plíšňových infekcí** (např. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) nebo léky **k léčbě HIV infekce** (např. abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir,

efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir a tenofovir). Váš lékař bude sledovat Váš zdravotní stav a má zvážit snížení úvodní dávky přípravku Adempas.

- jste **na dialýze** nebo Vaše **ledviny nepracují správně** (clearance kreatininu < 30 ml/min), není užívání tohoto přípravku doporučeno.
- máte **středně závažné problémy s játry** (porucha funkce jater).
- začnete nebo přestanete **kouřit** během léčby tímto přípravkem, protože to může ovlivnit množství ricigvátu ve Vaší krvi.

Děti a dospívající

Používání tablet přípravku Adempas u dětí ve věku do 6 let a dospívajících s tělesnou hmotností do 50 kg je třeba se vyvarovat. Účinnost a bezpečnost nebyly u následujících pediatrických populací stanoveny:

- děti ve věku < 6 let z důvodu bezpečnosti.
- děti s PAH s velmi nízkým krevním tlakem:
 - o ve věku 6 až < 12 let s tlakem < 90 mmHg při zahájení léčby.
 - o ve věku 12 až < 18 let s tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby.
- Děti a dospívající s jinými formami onemocnění, tzn. CTEPH, pokud jsou ve věku < 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Adempas

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště o lécích používaných k:

- léčbě vysokého krevního tlaku nebo onemocnění srdce (jako jsou **nitráty a amylnitrit** v jakékoli formě nebo jiné **stimulátory rozpustné guanylátcyklázy**, jako je **vericigvát**). Tyto léky nesmíte užívat současně s přípravkem Adempas.
- léčbě vysokého krevního tlaku v plicních cévách (plicních tepnách), protože byste neměl(a) užívat některé z těchto léků (**sildenafil a tadalafil**) současně s přípravkem Adempas. Jiné léky k léčbě vysokého krevního tlaku v plicních cévách, jako je **bosentan a iloprost**, mohou být s přípravkem Adempas užívány, ale měl(a) byste to sdělit svému lékaři.
- léčbě erektilní dysfunkce (jako je **sildenafil, tadalafil, vardenafil**), protože byste je neměl užívat současně s přípravkem Adempas.
- léčbě plísňových infekcí (jako je **ketokonazol, posakonazol, itrakonazol**) nebo k léčbě HIV infekce (jako je **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin** nebo **ritonavir**). Mohou být zváženy alternativní možnosti léčby. Pokud již užíváte některý z těchto léků a začínáte léčbu přípravkem Adempas, lékař bude sledovat Váš zdravotní stav a má zvážit snížení úvodní dávky přípravku Adempas.
- léčbě epilepsie (např. **fenytoin, karbamazepin, fenobarbital**).
- deprese (**třezalka tečkovaná**).
- prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů (**cyklosporin**).
- léčbě bolesti kloubů a svalů (**kyselina niflumová**).
- léčbě rakoviny (jako je **erlotinib, gefitinib**).
- léčbě onemocnění žaludku nebo pálení žáhy (antacida, jako je **hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý**). Tyto léky mají být užity nejpozději 2 hodiny před užitím nebo 1 hodinu po užití přípravku Adempas.
- léčbě pocitu na zvracení (nevolnosti), zvracení (jako je granisetron).

Kouření

Pokud kouříte, je doporučeno ukončit kouření, protože kouření může snižovat účinnost těchto tablet. Informujte prosím svého lékaře, pokud kouříte nebo pokud ukončíte kouření během léčby. Může být nutné upravit dávku.

Antikoncepce, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Ženy a dospívající dívky v plodném věku musí během léčby přípravkem Adempas používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Neužívejte přípravek Adempas během těhotenství. Rovněž se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kojení

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože může poškodit Vaše dítě. Pokud užíváte tento lék, neměla byste kojit. Váš lékař rozhodne spolu s Vámi, zda buď přestanete kojit nebo ukončíte užívání přípravku Adempas.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Adempas má mírný vliv na schopnost jezdit na kole, řídit nebo obsluhovat stroje. Může způsobit nežádoucí účinky, jako jsou závratě. Měl(a) byste vědět o nežádoucích účincích tohoto přípravku před jízdou na kole, řízením nebo obsluhou strojů (viz bod 4).

Adempas obsahuje laktózu

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento lék užívat.

Adempas obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Adempas užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety přípravku Adempas jsou k dispozici pro pacienty ve věku 6 let a starší a s tělesnou hmotností nejméně 50 kg.

Léčba má být zahájena a sledována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou vysokého krevního tlaku v plicních tepnách. Během prvních týdnů léčby bude Váš lékař měřit Váš krevní tlak v pravidelných intervalech. Přípravek Adempas je k dispozici v různých silách a pomocí pravidelné kontroly Vašeho krevního tlaku na začátku léčby Váš lékař zajistí, že budete užívat vhodnou dávku.

Rozdrcené tablety

Pokud máte problémy s polknutím celé tablety, promluvte si se svým lékařem o jiných způsobech užívání přípravku Adempas. Tableta může být rozdrcena a smíchána s vodou nebo měkkým jídlem, jako je jablečné pyré, bezprostředně před jejím užitím.

Dávka

Doporučená úvodní dávka je 1 mg tableta užívaná 3krát denně po dobu 2 týdnů.

Tablety se mají užívat 3krát denně každých 6 až 8 hodin. Mohou se užívat nezávisle na jídle.

Pokud však máte sklony k nízkému krevnímu tlaku (hypotenzi), neměl(a) byste přecházet od užívání přípravku Adempas s jídlem na užívání přípravku Adempas na lačno, protože by to mohlo ovlivnit, jak budete na tento lék reagovat.

Během prvních týdnů léčby Vám bude lékař muset měřit krevní tlak nejméně každé dva týdny. Váš lékař bude zvyšovat dávku každé 2 týdny na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně (maximální denní

dávka 7,5 mg), pokud se u Vás nevyskytne velmi nízký krevní tlak. V tomto případě Vám lékař předepíše přípravek Adempas v nejvyšší dávce, která pro Vás bude vhodná. Tuto nejvhodnější dávku zvolí lékař. U některých pacientů mohou být dostačující nižší dávky 3krát denně.

Zvláštní opatření u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater

Informujte svého lékaře, pokud máte poruchu funkce ledvin nebo jater. Lékař může Vaši dávku upravit. Pokud máte závažnou poruchu funkce jater, neužívejte přípravek Adempas.

65 let a starší

Pokud je Vám 65 let nebo více, Váš lékař bude s opatrností přizpůsobovat dávku přípravku Adempas, protože u Vás může existovat vyšší riziko nízkého krevního tlaku.

Zvláštní upozornění pro pacienty, kteří kouří

Informujte lékaře, pokud začnete nebo přestanete kouřit během léčby tímto přípravkem. Lékař může Vaši dávku upravit.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Adempas, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Adempas, než jste měl(a), a objeví se u Vás nežádoucí účinky (viz bod 4), kontaktujte prosím svého lékaře. Pokud Váš krevní tlak klesne (což může způsobit závratě), pak je nutné okamžitě kontaktovat lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Adempas

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, pokračujte v další dávce podle plánu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Adempas

Nepřestávejte užívat tento léčivý přípravek bez rady se svým lékařem, protože tento lék může zabránit postupu onemocnění. Pokud přestanete lék užívat na 3 dny nebo déle, informujte prosím svého lékaře, než užívání znovu zahájíte.

Jestliže dochází ke změně léčby mezi sildenafilem nebo tadalafilem a přípravkem Adempas

Mezi užíváním předchozích a nových léků musíte ponechat přestávku, aby mezi nimi nedošlo ke vzájemnému působení:

Změna léčby na přípravek Adempas

- Přípravek Adempas užíjte nebo podejte nejdříve 24 hodin po skončení užívání sildenafilu.
- Přípravek Adempas užíjte nebo podejte nejdříve 48 hodin po skončení užívání tadalafilu (dospělí) nebo 72 hodin po skončení užívání tadalafilu (děti).

Změna léčby z přípravku Adempas

- Přípravek Adempas přestaňte užívat nebo podávat nejméně 24 hodin předtím, než začnete užívat inhibitory PDE5 (např. sildenafil nebo tadalafil).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky **u dospělých** jsou:

- **vykašlávání krve** (hemoptýza) (častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu z 10),
- **akutní krvácení z plic** (plicní krvácení) může způsobit vykašlávání krve, byly pozorovány případy, které vedly k úmrtí (méně častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 osobu ze 100). Pokud se objeví, **kontaktujte ihned svého lékaře**, protože může být nutná akutní léčba.

Celkový seznam možných nežádoucích účinků:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- bolest hlavy
- závratě
- porucha trávení (dyspepsie)
- otok končetin (periferní edém)
- průjem
- nevolnost nebo pocit na zvracení (nauzea a zvracení)

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- zánět žaludku (gastritis)
- zánět trávicího systému (gastroenteritis)
- snížení počtu červených krvinek (anémie) projevují se jako bledá kůže, slabost nebo dušnost
- pocit nepravidelného, silného nebo rychlého srdečního tepu (palpitace)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- obtížné dýchání nosem (nosní kongesce)
- bolest žaludku, střeva nebo břicha (gastrointestinální bolest, bolest břicha)
- pálení žáhy (gastroesofageální reflux)
- problémy s polykáním (dysfagie)
- zácpa
- nadýmání (břišní distenze)

Nežádoucí účinky u dětí

Obecně byly nežádoucí účinky pozorované u **dětí ve věku 6 až 17 let** léčených přípravkem Adempas podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých. **Nejčastějšími** nežádoucími účinky **u dětí** byly:

- **nízký krevní tlak** (hypotenze) (může postihnout více než 1 osobu z 10)
- **bolest hlavy** (může postihnout až 1 osobu z 10)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Adempas uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Adempas obsahuje

- Léčivou **látkou** je riociguatum.

Adempas 0,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg.

Adempas 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1 mg.

Adempas 1,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1,5 mg.

Adempas 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2 mg.

Adempas 2,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2,5 mg.

- **Dalšími složkami** jsou:

Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, krospovidon (typ B), hypromelóza 2910/5, monohydrát laktózy, magnesium-stearát a natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 pro další informace o laktóze).

Potah: hyprolóza, hypromelóza 2910/3, propylenglykol (E 1520) a oxid titaničitý (E 171)

Adempas 1 mg, 1,5 mg tablety obsahují také žlutý oxid železitý (E 172)

Adempas 2 mg a 2,5 mg tablety obsahují také žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Adempas vypadá a co obsahuje toto balení

Adempas je potahovaná tableta:

Adempas 0,5 mg potahované tablety

- *0,5mg tableta:* bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 0,5 a „R“ na druhé straně.

Adempas 1 mg potahované tablety

- *1mg tableta:* světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1 a „R“ na druhé straně.

Adempas 1,5 mg potahované tablety

- *1,5mg tableta:* žlutooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1,5 a „R“ na druhé straně.

Adempas 2 mg potahované tablety

- *2mg tableta:* světle oranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2 a „R“ na druhé straně.

Adempas 2,5 mg potahované tablety

- *2,5mg tableta:* červenooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm, označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2,5 a „R“ na druhé straně.

Jsou k dispozici v baleních obsahujících:

- 42 tablet: dva průhledné kalendářní blistry po 21 tabletách
- 84 tablet: čtyři průhledné kalendářní blistry po 21 tabletách
- 90 tablet: pět průhledných blisterů po 18 tabletách
- 294 tablet: čtrnáct průhledných kalendářních blisterů po 21 tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

Výrobce

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België / Belgique / Belgien

MSD Belgium
Tel/Tél: +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)
email@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

MSD Belgium
Tel/Tél: +32(0)27766211
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

France

MSD FRANCE

TEL : + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +800 23 99 89 (+39 06 361911)

medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: + 351 214465700

inform_pt@merck.com**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel: + 421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: + 358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: + 46 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.