

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 1 mg filmom obložene tablete
Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 2 mg filmom obložene tablete
Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg riocigvata.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg riocigvata.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg riocigvata.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg riocigvata.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg riocigvata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 0,5 mg sadrži 37,8 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 1 mg sadrži 37,2 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 1,5 mg sadrži 36,8 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 2 mg sadrži 36,3 mg laktoze (u obliku hidrata),

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta od 2,5 mg sadrži 35,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

- *tableta od 0,5 mg*: bijele, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 0.5 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 1 mg*: blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 1,5 mg*: žuto-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1.5 i slovom "R" s druge strane.
- *tableta od 2 mg*: blijedonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2 i slovom "R" s druge strane.

- *tableta od 2,5 mg*: crveno-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2.5 i slovom "R" s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH)

Adempas je indiciran za liječenje odraslih bolesnika funkcionalnog razreda II do III prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) s

- inoperabilnim KTEPH-om,
- perzistentnim ili recidivirajućim KTEPH-om nakon kirurškog liječenja, za poboljšanje tolerancije napora (vidjeti dio 5.1).

Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

Odrasli bolesnici

Adempas, kao monoterapija ili u kombinaciji s antagonistima endotelinskih receptora, indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog razreda II do III prema SZO-u za poboljšanje tolerancije napora.

Djelotvornost je dokazana u populaciji s PAH-om koja etiološki uključuje idiopatski ili nasljedni PAH ili PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijski bolesnici

Adempas je indiciran za liječenje PAH-a funkcionalnog razreda II do III prema SZO-u u pedijatrijskih bolesnika u dobi do navršenih 18 godina i tjelesne težine ≥ 50 kg, u kombinaciji s antagonistima endotelinskih receptora (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju KTEPH-a ili PAH-a.

Doziranje

Početna doza

Preporučena početna doza je 1 mg 3 puta na dan tijekom 2 tjedna. Tablete se moraju uzimati 3 puta na dan u razmaku od približno 6 do 8 sati (vidjeti dio 5.2).

Titracija

Odrasli bolesnici

Dozu se mora povećavati za 0,5 mg 3 puta na dan svaka dva tjedna do najviše 2,5 mg 3 puta na dan, ako je sistolički krvni tlak ≥ 95 mmHg i bolesnik nema znakove ili simptome hipotenzije. U nekih bolesnika s PAH-om može se postići zadovoljavajući odgovor na liječenje procijenjen testom 6-minutnog hoda (6MWD) pri dozi od 1,5 mg 3 puta na dan (vidjeti dio 5.1). Ako se sistolički krvni tlak snizi na manje od 95 mmHg, dozu se mora održati na istoj razini pod uvjetom da bolesnik ne pokazuje nikakve znakove ili simptome hipotenzije. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom faze postupnog povećavanja doze sistolički krvni tlak snizi na manje od 95 mmHg i bolesnik pokazuje znakove ili simptome hipotenzije, trenutnu dozu se mora sniziti za 0,5 mg 3 puta na dan.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina ili stariji

Adempas je dostupan u obliku tablete za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≥ 50 kg. Titracija doze ratiocigvata provodi se na temelju bolesnikova sistoličkog krvnog tlaka i opće podnošljivosti prema procjeni nadležnog liječnika / zdravstvenog radnika. Ako je sistolički krvni tlak ≥ 90 mmHg u dobnoj skupini od 6 do < 12 godina ili ≥ 95 mmHg u dobnoj skupini

od 12 do < 18 godina, a bolesnik nema znakova niti simptoma hipotenzije, dozu treba postupno povećavati za 0,5 mg svaka 2 tjedna do maksimalne doze od 2,5 mg 3 puta na dan.

Ako se sistolički krvni tlak snizi na manje od prethodno navedenih razina, dozu se mora održati na istoj razini pod uvjetom da bolesnik ne pokazuje nikakve znakove ili simptome hipotenzije. Ako se u bilo kojem trenutku tijekom faze postupnog povećavanja doze sistolički krvni tlak snizi na manje od navedenih razina ili bolesnik pokazuje znakove ili simptome hipotenzije, trenutnu dozu se mora sniziti za 0,5 mg 3 puta na dan.

(Dodatne informacije o drugim indikacijama i drugim dobnim skupinama vidjeti u daljnjem tekstu)

Doza održavanja

Uspostavljenu individualnu dozu potrebno je održavati osim ako se jave znakovi i simptomi hipotenzije.

Maksimalna ukupna dnevna doza je 7,5 mg (odnosno 2,5 mg 3 puta na dan) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 50 kg.

Ako se propusti doza, liječenje se mora nastaviti sljedećom dozom prema rasporedu.

Ako se lijek ne podnosi, potrebno je razmotriti sniženje doze, u bilo kojem trenutku.

Prekid liječenja

U slučaju da liječenje treba prekinuti na 3 dana ili dulje, liječenje je potrebno ponovno započeti dozom od 1 mg 3 puta na dan tijekom 2 tjedna pa nastaviti uz titraciju doze kako je opisano gore.

Prelazak između inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) i riocigvata

Najmanje 24 sata prije primjene riocigvata u odraslih i djece mora se prekinuti s primjenom sildenafilila.

Najmanje 48 sati prije primjene riocigvata u odraslih i 72 sata u djece mora se prekinuti s primjenom tadalafilila.

Najmanje 24 sata prije primjene inhibitora PDE5 u odraslih i djece mora se prekinuti s primjenom riocigvata.

Preporučuje se praćenje znakova i simptoma hipotenzije nakon bilo kojeg prijelaza (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Individualna titracija doze na početku liječenja omogućuje prilagodbu doze potrebama bolesnika.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i starijih) postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom individualne titracije doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) nisu ispitani i stoga je primjena riocigvata u ovih bolesnika kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) povećana (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu s oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema. Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pokazalo se da je izloženost ovom lijeku u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od < 80-30 ml/min) povećana (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem

funkcije bubrega postoji povećan rizik od hipotenzije pa je stoga potreban poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu s oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a / P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP)

Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazola, itrakonazola) ili inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavira) povećava izloženost riocigvatu (vidjeti dio 4.5). Kada se započinje terapija riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, razmotrite početnu dozu od 0,5 mg 3 puta na dan, kako bi se smanjio rizik od hipotenzije. Pratite znakove i simptome hipotenzije na početku i tijekom liječenja. U bolesnika na dozama riocigvata višim od ili jednakim 1,0 mg razmotrite snižavanje doze ako bolesnik razvije znakove ili simptome hipotenzije (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu koja istodobno primaju sistemsku terapiju jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost riocigvata nisu ustanovljene u sljedećim pedijatrijskim populacijama:

- djeca u dobi < 6 godina (vidjeti dio 4.1), zbog pitanja sigurnosti primjene. Neklinički podaci pokazuju neželjene učinke na rast kostiju (vidjeti dio 5.3).
- djeca s PAH-om u dobi od 6 do < 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 90 mmHg na početku liječenja (vidjeti dio 4.3)
- djeca i adolescenti s PAH-om u dobi od 12 do < 18 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg na početku liječenja (vidjeti dio 4.3)
- djeca i adolescenti s KTEPH-om u dobi < 18 godina (vidjeti dio 4.1).

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja. Stoga se primjena riocigvata u ovim populacijama ne preporučuje.

Pušači

Aktivnim pušačima treba savjetovati da prestanu pušiti zbog rizika od slabijeg odgovora. U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebno povišiti dozu na najvišu dnevnu od 2,5 mg 3 puta na dan (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Sniženje doze može biti potrebno kod bolesnika koji prestanu pušiti.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Hrana

Tablete se općenito mogu uzimati s hranom ili bez nje. Za bolesnike sklone hipotenziji, kao mjera predostrožnosti, ne preporučuje se izmjenjivanje uzimanja riocigvata nakon jela i natašte zbog povišenih vršnih razina riocigvata u plazmi kad se uzme natašte u odnosu na one kad se uzme nakon jela (vidjeti dio 5.2).

Zdrobljene tablete

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, tablete lijeka Adempas mogu se zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom kao što je kaša od jabuke neposredno prije peroralne primjene (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Istodobna primjena s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C).
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 4.6).

- Istodobna primjena s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“ (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena s drugim stimulatorima topljive gvanilat-ciklaze.
- Početak liječenja
 - djece u dobi od 6 do < 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 90 mmHg
 - bolesnika u dobi od ≥ 12 godina sa sistoličkim krvnim tlakom < 95 mmHg
- Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U plućnoj arterijskoj hipertenziji, ispitivanja s riocigvatom provedena su većinom u idiopatskom ili nasljednom PAH-u i PAH-u povezanom s bolešću vezivnog tkiva. Ne preporučuje se primjena riocigvata u drugim oblicima PAH-a koji nisu ispitani (vidjeti dio 5.1).

U kroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji, izbor liječenja je plućna endarterektomija jer je to potencijalno kurativna opcija. Prema standardnoj medicinskoj praksi, prije liječenja riocigvatom mora se učiniti stručna procjena o mogućnosti izvođenja operativnog zahvata.

Plućna venookluzivna bolest

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularno stanje bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću (PVOB). Stoga se ne preporučuje primjena riocigvata u takvih bolesnika. Ako nastanu znakovi plućnog edema, potrebno je razmotriti mogućnost povezanosti s PVOB-om i prekinuti liječenje riocigvatom.

Krvarenje u dišnom sustavu

U bolesnika s plućnom hipertenzijom povećana je vjerojatnost krvarenja u dišnom sustavu, osobito u bolesnika koji primaju antikoagulantnu terapiju. Preporučuje se pažljiv nadzor bolesnika koji uzimaju antikoagulanse, sukladno uobičajenoj medicinskoj praksi.

Liječenje riocigvatom može dodatno pojačati rizik od ozbiljnog i smrtonosnog krvarenja u dišnom sustavu, osobito ako su prisutni čimbenici rizika, kao što su nedavne epizode ozbiljne hemoptize uključujući one liječene embolizacijom bronhalnih arterija. Riocigvat je potrebno izbjegavati u bolesnika s ozbiljnom hemoptizom u anamnezi ili onih u kojih je prethodno napravljena embolizacija bronhalnih arterija. U slučaju krvarenja u dišnom sustavu, liječnik koji propisuje lijek mora redovito procjenjivati omjer koristi i rizika od nastavka liječenja.

Ozbiljno krvarenje nastupilo je u 2,4% (12/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna hemoptiza nastupila je u 1% (5/490) bolesnika koji su uzimali riocigvat u usporedbi s 0/214 bolesnika koji su primali placebo, uključujući jedan događaj sa smrtnim ishodom. Ozbiljni hemoragijski događaji također su uključivali 2 bolesnice s vaginalnom hemoragijom, 2 bolesnika s krvarenjem na mjestu katetera i po jednog s subduralnim hematoma, hematomezom i intraabdominalnim krvarenjem.

Hipotenzija

Riocigvat ima vazodilatacijska svojstva koja mogu dovesti do sniženja krvnog tlaka. Prije propisivanja riocigvata, liječnici moraju pažljivo razmotriti mogu li vazodilatacijski učinci štetno utjecati na bolesnike s određenim osnovnim bolestima (npr. bolesnike na antihipertenzivnoj terapiji ili s hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom izgonskog dijela lijeve klijetke ili poremećajem funkcije autonomnog živčanog sustava).

Riocigvat se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sistoličkim krvnim tlakom nižim od 95 mmHg (vidjeti dio 4.3). Bolesnici stariji od 65 godina imaju povećan rizik od hipotenzije. Stoga je potreban oprez kad se riocigvat primjenjuje u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za odrasle bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) su ograničeni, a podataka za bolesnike na dijalizi nema, pa se stoga riocigvat ne preporučuje u tih bolesnika. Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su uključeni u glavna ispitivanja. U tih je bolesnika povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Postoji veći rizik od hipotenzije u ovih bolesnika pa je titraciji doze u pojedinog bolesnika potrebno pristupiti osobito pažljivo.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustva u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C); riocigvat je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Farmakokinetički podaci pokazuju da je u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) opažena povećana izloženost riocigvatu (vidjeti dio 5.2). Potreban je poseban oprez tijekom titracije doze u pojedinog bolesnika.

Nema kliničkog iskustva s riocigvatom u bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza (> 3 x gornje granice normale (GGN)) ili povećanim direktnim bilirubinom (> 2 x GGN) prije početka liječenja; riocigvat se ne preporučuje u ovih bolesnika.

Trudnoća/kontracepcija

Riocigvat je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Stoga bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Pušači

U usporedbi s nepušačima, pušači imaju smanjene koncentracije riocigvata u plazmi. U bolesnika koji puše ili počnu pušiti tijekom liječenja može biti potrebna prilagodba doze tijekom liječenja riocigvatom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

- Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima višestrukih puteva CYP i P-gp/BCRP poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) ili inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir) dovodi do izrazitog povećanja izloženosti riocigvatu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).
- Prije propisivanja riocigvata u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a potrebno je procijeniti koristi i rizike za svakog bolesnika pojedinačno. Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije, razmotrite snižavanje doze i praćenje na znakove i simptome hipotenzije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).
- U bolesnika na stabilnim dozama riocigvata, započinjanje terapije jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a se ne preporučuje, s obzirom na to da ne postoje preporuke doziranja zbog ograničenih podataka. Potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.
- Istodobna primjena riocigvata s jakim inhibitorima CYP1A1, kao što je inhibitor tirozin-kinaze erlotinib, i jakim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP), kao što je imunosupresiv ciklosporin A, može povećati izloženost riocigvatu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Ovi lijekovi moraju se primjenjivati s oprezom. Krvni tlak mora se nadzirati i razmotriti sniženje doze riocigvata.

Adempas sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Apsolutni opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Za pedijatrijsku populaciju treba uzeti u obzir podatke o interakcijama u odraslih i upozorenja u dijelu 4.4.

Farmakodinamičke interakcije

Nitrati

U jednom kliničkom ispitivanju najviša doza riocigvata (tablete od 2,5 mg 3 puta na dan) pojačala je učinak na sniženje krvnog tlaka sublingvalnog nitroglicerina (0,4 mg) uzetog 4 i 8 sati kasnije. Stoga je istodobna primjena riocigvata s nitratima ili donorima dušičnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, uključujući rekreacijske droge, tzv. „poppers“, kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori PDE-5

Pretklinička ispitivanja na životinjskim modelima pokazala su aditivni učinak riocigvata u kombinaciji sa sildenafilom ili vardenafilom na sniženje sistemskog krvnog tlaka. Kod viših su doza u nekim slučajevima bili opaženi i više nego aditivni učinci na sistemski krvni tlak.

U jednom eksplorativnom ispitivanju interakcija u 7 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg 3 puta na dan) pokazalo se da jednostruke doze riocigvata (0,5 mg i 1 mg uzastopno) imaju aditivne hemodinamske učinke. Doze iznad 1 mg riocigvata nisu bile ispitane u ovom ispitivanju.

Provedeno je 12-tjedno kombinirano ispitivanje u 18 bolesnika s PAH-om na stabilnom liječenju sildenafilom (20 mg 3 puta na dan) i riocigvatom (1,0 mg do 2,5 mg 3 puta na dan) u usporedbi sa samo sildenafilom. U dugoročnom nastavku ovog ispitivanja (nekontroliranom) istodobna primjena sildenafil i riocigvata dovela je do visoke stope prekida liječenja, pretežno zbog hipotenzije. Nije bilo dokaza da ova kombinacija ima povoljan klinički učinak u ispitivanoj populaciji.

Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE-5 (kao što su sildenafil, tadalafil i vardenafil) je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

RESPITE je bilo nekontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna, kojim se ispitivao prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, u 61 odraslog bolesnika s PAH-om na stabilnoj terapiji inhibitorima PDE-5. Svi bolesnici bili su WHO funkcionalna klasa III i njih 82% primilo je osnovnu terapiju antagonistom endotelinskog receptora (ERA). Za prelazak s inhibitora PDE-5 na riocigvat, medijan vremena bez liječenja za sildenafil bio je 1 dan, a za tadalafil 3 dana. Sveukupno, sigurnosni profil opažen u ispitivanju bio je usporediv s onim iz pivotalnih ispitivanja, bez ozbiljnih štetnih događaja zabilježenih tijekom prijelaznog razdoblja.

Šest bolesnika (10%) imalo je najmanje jedan događaj kliničkog pogoršanja, uključujući 2 smrtna slučaja nevezana uz ispitivani lijek. Promjene u odnosu na početne vrijednosti navode na korisno djelovanje u određenih bolesnika, npr. poboljšanje u 6MWD (+31 m), vrijednostima N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (od engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (-347 pg/ml), WHO funkcionalne klase I/II/III/IV, % (2/52/46/0) i srčanog indeksa (+0.3 l/min/m²).

Stimulatori topljive gvanilat-ciklaze

Istodobna primjena riocigvata s drugim stimulatorima topljive gvanilat-ciklaze je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Varfarin/fenprokumon

Istodobno liječenje riocigvatom i varfarinom nije promijenilo protrombinsko vrijeme inducirano antikoagulantom. Ne očekuje se ni da će istodobna primjena riocigvata s drugim derivatima kumarina (npr. fenprokumonom) promijeniti protrombinsko vrijeme.

Nedostatak farmakokinetičkih interakcija između riocigvata i supstrata CYP2C9 varfarina dokazan je *in vivo*.

Acetilsalicilatna kiselina

Riocigvat nije pojačao učinak acetilsalicilatne kiseline na vrijeme krvarenja niti utjecao na agregaciju trombocita u ljudi.

Učinci drugih lijekova na riocigvat

Riocigvat se uglavnom uklanja putem oksidativnog metabolizma posredovanog citokromom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), izravnim izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku putem žuči/stolice i izlučivanjem riocigvata u neizmijenjenom obliku preko bubrega putem glomerularne filtracije.

Istodobna primjena s jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp/BCRP-a

Visokoaktivna antiretrovirusna terapija (engl. highly active antiretroviral therapy, HAART)

In vitro, abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistat i elvitegravir inhibiraju CYP1A1 i metabolizam riocigvata jačinom sukladnom navedenom redosljedu, s abavakrom kao najjačim inhibitorom. Kobicistat, ritonavir, atazanavir i darunavir dodatno se klasificiraju kao CYP3A inhibitori. Nadalje, ritonavir se pokazao kao inhibitor P-gp-a.

Utjecaj HAART-a (uključujući različite kombinacije abakavira, atazanavira, kobicistata, darunavira, dolutegravira, efavirenza, elvitegravira, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavira i tenofovira) na izloženost riocigvatu ispitivana je u posebnom ispitivanju u bolesnika s HIV infekcijom. Istodobna primjena HAART kombinacija dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC-a riocigvata do oko 160% te približno 30%-tnog povećanja srednje vrijednosti C_{max} . Sigurnosni profil opažen u bolesnika s HIV infekcijom koji su uzeli jednokratnu dozu od 0,5 mg riocigvata skupa s različitim kombinacijama anti-HIV lijekova korištenih u HAART-u, općenito je bio usporediv s drugim populacijama bolesnika.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije kad se započinje terapija riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a (osobito CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp-a/BCRP-a, npr. onih u sklopu HAART-a, razmotrite primjenu smanjene početne doze. Preporučuje se praćenje tih bolesnika na znakove i simptome hipotenzije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Antimikotici

U in vitro ispitivanju, pokazalo se da ketokonazol, klasificiran kao jaki inhibitor CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp), inhibira više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a u metabolizmu i izlučivanju riocigvata (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena 400 mg ketokonazola jedanput na dan dovela je do 150%-tnog povećanja (raspon do 370%) srednje vrijednosti AUC-a riocigvata i 46%-tnog povećanja srednje vrijednosti C_{max} . Terminalno poluvrijeme povećano je s 7,3 na 9,2 h, a ukupni klirens se smanjio s 6,1 na 2,4 l/h.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije kad se započinje liječenje riocigvatom u bolesnika na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a (osobito CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp-a/BCRP-a, poput ketokonazola, posakonazola ili itrakonazola, razmotrite primjenu smanjene početne doze. Preporučuje se praćenje tih bolesnika na znakove i simptome hipotenzije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena s drugim inhibitorima CYP-a i P-gp-a/BCRP-a

Lijekovi koji jako inhibiraju P-gp/BCRP, poput imunosupresiva ciklosporina A, moraju se primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Inhibitori UDP-glikoziltransferaza (UGT) 1A1 i 1A9 mogu potencijalno povećati izloženost metabolitu riocigvata M1, koji je farmakološki aktivan (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 riocigvata). Kod istodobne primjene ovih tvari slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Od rekombinantnih izooblika CYP ispitivanih *in vitro*, CYP1A1 najučinkovitije je katalizirao stvaranje glavnog metabolita riocigvata. Ustanovljeno je da je razred inhibitora tirozin kinaze jak inhibitor CYP1A1, među kojima su erlotinib i gefitinib pokazali najveću inhibicijsku potentnost *in vitro*. Stoga bi interakcije između lijekova putem inhibicije CYP1A1 mogle dovesti do povećane izloženosti riocigvatu, osobito u pušača (vidjeti dio 5.2). Jaki inhibitori CYP1A1 moraju se primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s lijekovima koji povišuju pH u želucu

Riocigvat pokazuje smanjenu topljivost u neutralnom pH naspram kiselog medija. Istodobno liječenje lijekovima koji povećavaju pH u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava mogu dovesti do smanjene bioraspoloživosti riocigvata nakon peroralne primjene. Istodobna primjena antacida aluminijevog hidroksida / magnezijevog hidroksida smanjila je srednju vrijednost AUC riocigvata za 34%, a srednju vrijednost C_{max} za 56% (vidjeti dio 4.2). Primijenite antacide u razmaku od najmanje 2 sata prije ili 1 sata nakon riocigvata.

Istodobna primjena s induktorima CYP3A4

Bosentan, zabilježen kao umjereni induktor CYP3A4, doveo je do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s PAH-om za 27% (vidjeti dijelove 4.1 i 5.1). Kod istodobne primjene s bosentanom slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena riocigvata s jakim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom ili gospinom travom) također može dovesti do sniženja koncentracije riocigvata u plazmi. Kod istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A4 slijedite preporuke o titraciji doze (vidjeti dio 4.2).

Pušenje

U pušača je izloženost riocigvatu smanjena za 50-60% (vidjeti dio 5.2). Stoga se bolesnicima savjetuje da prestanu pušiti (vidjeti dio 4.2).

Učinci riocigvata na druge lijekove

Riocigvat i njegov glavni metabolit jaki su inhibitori CYP1A1 *in vitro* i stoga se ne mogu isključiti klinički važne interakcije između istodobno primijenjenih lijekova koji se u značajnoj mjeri uklanjaju biotransformacijom posredovanom CYP1A1, kao što su erlotinib ili granizetron.

Riocigvat i njegov glavni metabolit nisu inhibitori niti induktori glavnih izooblika CYP-a (uključujući CYP3A4) ili transportere (npr. P-gp/BCRP) *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Bolesnice ne smiju zatrudniti za vrijeme liječenja riocigvatom (vidjeti dio 4.3). Riocigvat (2,5 mg 3 puta na dan) nije imao klinički značajan učinak na plazmatsku razinu kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol kada se istodobno primijenio zdravim ispitanicima. S obzirom na ovo ispitivanje i na to da riocigvat nije induktor ikojeg značajnog metaboličkog enzima, također se ne očekuju farmakokinetičke interakcije s drugim hormonskim kontraceptivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija

Žene i adolescentice u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja riocigvatom.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni riocigvata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost i prijenos preko posteljice (vidjeti dio 5.3). Stoga je riocigvat kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Preporučuju se testovi na trudnoću svaki mjesec.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primjeni riocigvata u dojilja. Podaci pokazuju da se riocigvat izlučuje u majčino mlijeko kod životinja. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, riocigvat se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja riocigvata u ljudi da bi se procijenili učinci na plodnost. U ispitivanju reproduktivne toksičnosti na štakorima opažena je smanjena težina testisa, ali nije bilo učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3). Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Riocigvat umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklima i vozilima i rada sa strojevima. Zabilježena je omaglica koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na ovaj lijek prije upravljanja biciklima i vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost riocigvata u odraslih procijenjena je u ispitivanjima faze III u 650 bolesnika s KTEPH-om i PAH-om koji su primili najmanje jednu dozu riocigvata (vidjeti dio 5.1). Tijekom duljeg praćenja u nekontroliranim dugotrajnim nastavcima ispitivanja, sigurnosni profil bio je sličan profilu opaženom u placebom kontroliranim ispitivanjima faze III.

Većina nuspojava uzrokovana je opuštanjem stanica glatkih mišića u krvnim žilama ili gastrointestinalnom traktu.

Najčešće zabilježene nuspojave, koje nastaju u $\geq 10\%$ bolesnika liječenih riocigvatom (u dozi do 2,5 mg 3 puta na dan), bile su glavobolja, omaglica, dispepsija, periferni edemi, mučnina, proljev i povraćanje.

U bolesnika s KTEPH-om ili PAH-om liječenih riocigvatom opaženi su ozbiljna hemoptiza i krvarenje u pluća, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Čini se da Adempas ima sličan sigurnosni profil u bolesnika s KTEPH-om i PAH-om pa su stoga nuspojave utvrđene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 12 i 16 tjedana prikazane objedinjenom učestalošću u niže navedenoj tablici (vidjeti tablicu 1).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene uz Adempas navedene su u sljedećoj tablici prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave zabilježene uz Adempas u odraslih bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja CHEST 1 i PATENT 1)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Gastroenteritis	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija (uklj. odgovarajuće laboratorijske parametre)	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, Glavobolja		
Srčani poremećaji		Palpitacije	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Hemoptiza, Epistaksa, Kongestija nosa	Plućno krvarenje*
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, Proljev, Mučnina, Povraćanje	Gastritis, Gastroezofagealna refluksna bolest, Disfagija, Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, Konstipacija, Abdominalna distenzija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem		

* u dugotrajnim nekontroliranim nastavcima ispitivanja zabilježeno je plućno krvarenje sa smrtnim ishodom

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost riocigvata ispitana je u 24 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 do navršених 18 godina u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju (PATENT-CHILD) u trajanju od 24 tjedna koje se sastojalo od faze individualne titracije doze počevši od 1 mg (prilagođeno prema tjelesnoj težini) tijekom 8 tjedana i faze održavanja u trajanju do 16 tjedana (vidjeti dio 4.2), nakon kojih je neobavezna faza dugoročnog produžetka ispitivanja. Najčešće nuspojave, uključujući one u fazi dugoročnog produžetka ispitivanja, bile su hipotenzija i glavobolja koje su nastale u 4/24 odnosno 2/24 bolesnika.

Sveukupno, podaci o sigurnosti primjene odgovaraju sigurnosnom profilu opaženom u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U odraslih je zabilježeno nehotično predoziranje ukupnim dnevnim dozama od 9 do 25 mg riocigvata između 2 i 32 dana. Nuspojave su bile slične onima koje se opažaju pri nižim dozama (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja potrebno je primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi.

U slučaju naglašene hipotenzije, može biti potrebna aktivna kardiovaskularna potpora. Budući da se riocigvat u visokom postotku veže za proteine plazme, ne očekuje se da se može ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi (antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju)
ATK oznaka: C02KX05

Mehanizam djelovanja

Riocigvat je stimulator topljive gvanilat-ciklaze (sGC), enzima u kardiopulmonalnom sustavu i receptora za dušikov oksid (NO). Kad se NO veže za sGC, taj enzim katalizira sintezu signalne molekule cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Unutarstanični cGMP igra važnu ulogu u procesu regulacije koji utječe na tonus krvnih žila, proliferaciju, fibrozu i upalu.

Plućna hipertenzija povezana je s poremećajem funkcije endotela, oštećenom sintezom NO i nedostatnom stimulacijom puta NO-sGC-cGMP.

Riocigvat ima dvojni način djelovanja. Senzibilizira sGC na endogeni NO tako što stabilizira vezu NO-sGC. Riocigvat također izravno stimulira sGC neovisno o NO.

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP i dovodi do povećanog stvaranja cGMP.

Farmakodinamički učinci

Riocigvat obnavlja put NO-sGC-cGMP, što rezultira značajnim poboljšanjem plućne vaskularne hemodinamike i poboljšanjem tolerancije fizičke aktivnosti.

Postoji izravan odnos između koncentracije riocigvata u plazmi i hemodinamičkih parametara kao što su sistemski i plućni vaskularni otpor, sistolički krvni tlak i srčani minutni volumen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u odraslih bolesnika s KTEPH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebo kontrolirano ispitivanje faze III (CHEST-1) bilo je provedeno u 261 odraslih bolesnika s inoperabilnom kroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (KTEPH) (72%) ili perzistentnim ili recidivirajućim KTEPH-om nakon plućne endarterektomije (PEA; 28%). Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna na temelju bolesnikovog sistoličkog krvnog tlaka i znakova ili simptoma hipotenzije do optimalne individualne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg 3 puta na dan) koja se onda održavala tijekom daljnjih 8 tjedana. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je promjena prevaljenog puta tijekom 6-minutnog hoda (6MWD) kod posljednjeg posjeta (16. tjedan) u odnosu na početnu vrijednost, prilagođena za placebo.

Na posljednjem posjetu, 6MWD u bolesnika liječenih riocigvatom povećao se za 46 m (95% interval pouzdanosti (CI): 25 m do 67 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebo. Rezultati u glavnim podskupinama koje su bile procijenjene bili su sukladni tome (ITT analiza, vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju CHEST-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat (n=173)	Placebo (n=88)
Početna vrijednost (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI, [p-vrijednost]	46 25 do 67 [$< 0,0001$]	
Populacija bolesnika funkcionalnog razreda III	Riocigvat (n=107)	Placebo (n=60)
Početna vrijednost (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	56 29 do 83	
Populacija bolesnika funkcionalnog razreda II	Riocigvat (n=55)	Placebo (n=25)
Početna vrijednost (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	25 -10 do 61	
Populacija inoperabilnih bolesnika	Riocigvat (n=121)	Placebo (n=68)
Početna vrijednost (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
Populacija bolesnika s KTEPH-om nakon-PEA	Riocigvat (n=52)	Placebo (n=20)
Početna vrijednost (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je praćeno višestrukim klinički važnim sekundarnim mjerama ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima u dodatnim hemodinamskim parametrima.

Tablica 3: Učinci riocigvata u ispitivanju CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i funkcionalni razred prema SZO-u na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat (n=151)	Placebo (n=82)
Početna vrijednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [p-vrijednost]	-246,4 -303,3 do -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riocigvat (n=150)	Placebo (n=73)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-444,0 -843,0 do -45,0 [$< 0,0001$]	
Promjena funkcionalnog razreda prema SZO-u	Riocigvat (n=173)	Placebo (n=87)
Poboljšano	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilno	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogoršano	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-vrijednost	0,0026	

PVR=plućna vaskularna rezistencija (od engl. *pulmonary vascular resistance*)

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je slična u obje terapijske skupine (riocigvat individualna titracija doze (IDT) 1,0-2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Dugotrajno liječenje KTEPH-a

Otvoreni produžetak ispitivanja (CHEST-2) uključio je 237 odraslih bolesnika koji su završili ispitivanje CHEST-1. Na kraju ispitivanja, srednje (SD) ukupno trajanje liječenja bilo je 1285 (709) dana uz medijan trajanja od 1174 dana (raspon od 15 do 3512 dana). Ukupno, 221 bolesnik (93,2%) bio je liječen približno 1 godinu (najmanje 48 tjedana), 205 bolesnika (86,5%) približno 2 godine (najmanje 96 tjedana) te 142 bolesnika (59,9%) približno 3 godine (najmanje 144 tjedana). Izloženost liječenju bila je sveukupno 834 osoba-godine.

Sigurnosni profil u ispitivanju CHEST-2 bio je sličan onome opaženom u pivotalnim ispitivanjima. Nakon liječenja riocigvatom, srednji 6MWD poboljšao se u sveukupnoj populaciji za 53 m nakon 12 mjeseci (n=208), 48 m nakon 24 mjeseca (n=182) te 49 m nakon 36 mjeseci (n=117) u odnosu na početne vrijednosti. Poboljšanja u 6MWD-u zadržala su se do kraja ispitivanja.

Tablica 4 pokazuje udio bolesnika* s promjenama funkcionalnog razreda prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji tijekom liječenja riocigvatom u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 4: CHEST-2: Promjene u funkcionalnom razredu prema SZO-u

Trajanje liječenja u CHEST-2	Promjene u funkcionalnom razredu prema SZO-a (n (%) bolesnika)		
	Poboljšanje	Stabilno	Pogoršanje
1 godina (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 godine (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 godine (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju do odobrenja i stavljanja lijeka na tržište u njihovim zemljama.			

Vjerojatnost preživljenja bila je 97% nakon 1 godine, 93% nakon 2 godine i 89% nakon 3 godine liječenja riocigvatom.

Djelotvornost u odraslih bolesnika s PAH-om

Randomizirano, dvostruko slijepo, multinacionalno, placebom kontrolirano ispitivanje faze III (PATENT-1) bilo je provedeno u 443 odraslih bolesnika s PAH-om (titracija pojedinačne doze riocigvata do 2,5 mg 3 puta na dan: n=254, placebo: n=126, riocigvat titriran do "ograničene" doze do 1,5 mg (krak koji je primao eksplorativnu dozu, bez provedenog statističkog testiranja; n=63). Bolesnici nisu prethodno primali nikakvo liječenje (50%) ili su prethodno bili liječeni ERA-om (43%) ili analogom prostaciklina (inhalacijski (iloprost), peroralno (beraprost) ili supkutano (treprostinil); 7%) i bio im je dijagnosticiran idiopatski ili nasljedni PAH (63,4%), PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (25,1%) i kongenitalna srčana bolest (7,9%).

Tijekom prvih 8 tjedana riocigvat je bio titriran svaka 2 tjedna prema bolesnikovom sistoličkom krvnom tlaku i znakovima ili simptomima hipotenzije do optimalne pojedinačne doze (raspon od 0,5 mg do 2,5 mg 3 puta na dan), koja se onda održavala tijekom sljedeća 4 tjedna. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je placebom prilagođena promjena od početne vrijednosti u 6MWD na posljednjem posjetu (12. tjedan).

Na posljednjem posjetu, povećanje 6MWD uz individualnu titraciju doze riocigvata (IDT) bilo je 36 m (95% CI: 20 m do 52 m; $p < 0,0001$) u usporedbi s placebom. U bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (n=189) poboljšanje je iznosilo 38 m, a kod prethodno liječenih bolesnika (n=191) iznosilo je 36 m (ITT analiza, vidjeti tablicu 5). Daljnja eksplorativna analiza podskupina otkrila je učinak liječenja od 26 m (95% CI: 5 m do 46 m) u bolesnika prethodno liječenih ERA-ovima (n=167) i učinak liječenja od 101 m (95% CI: 27 m do 176 m) u bolesnika prethodno liječenih analogima prostaciklina (n=27).

Tablica 5: Učinci riocigvata na 6MWD u ispitivanju PATENT-1 na posljednjem posjetu

Cijela populacija bolesnika	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Početna vrijednost (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebu prilagođena razlika (m) 95% CI, [p-vrijednost]	36 20 do 52 [$< 0,0001$]		
Bolesnici funkcionalnog razreda III	Riocigvat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	58 35 do 81		
Bolesnici funkcionalnog razreda II	Riocigvat IDT (n=108)	Placebo (n=25)	Riocigvat CT (n=39)
Početna vrijednost (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacija bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni	Riocigvat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocigvat CT (n=32)
Početna vrijednost (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacija prethodno liječenih bolesnika	Riocigvat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvat CT (n=31)
Početna vrijednost (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebom prilagođena razlika(m) 95% CI	36 15 do 56		

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je popraćeno dosljednim poboljšanjem većeg broja klinički važnih sekundarnih mjera ishoda. Ovi su nalazi bili sukladni poboljšanjima dodatnih hemodinamičkih parametara (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na PVR i NT-proBNP na posljednjem posjetu

PVR	Riocigvat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvat CT (n=58)
Početna vrijednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [p-vrijednost]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvat CT (n=54)
Početna vrijednost (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebom prilagođena razlika (ng/l) 95% CI, [p-vrijednost]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$< 0,0001$]		
Promjena u funkcionalnom razredu prema SZO-u	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvat CT (n=63)
Poboljšano	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilno	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogoršano	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-vrijednost	0,0033		

U bolesnika liječenih riocigvatom kliničko pogoršanje nastupilo je značajno kasnije naspram bolesnika koji su primali placebo ($p=0,0046$; stratificirani log-rang test) (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7: Učinci riocigvata u ispitivanju PATENT-1 na događaje koji pokazuju kliničko pogoršanje

Događaji koji pokazuju kliničko pogoršanje	Riocigvat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvat CT (n=63)
Bolesnici s bilo kakvim kliničkim pogoršanjem	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
smrt	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
hospitalizacije zbog PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
smanjenje 6MWD zbog PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
uporno pogoršavanje funkcionalnog razreda zbog PH	0	1 (0,8%)	0
početak novog liječenja PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Bolesnici liječeni riocigvatom pokazali su značajno poboljšanje dispneje prema rezultatu na Borg CR 10 (srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti (SD): riocigvat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Učestalost nuspojava koje su dovele do prekida liječenja bila je manja u obje terapijske skupine koje su primale riocigvat nego u placebo skupini (riocigvat IDT 1,0-2,5 mg, 3,1%; riocigvat CT 1,6%; placebo, 7,1%).

Dugotrajno liječenje PAH-a

Otvoreni produžetak ispitivanja (PATENT-2) uključio je 396 odraslih bolesnika koji su dovršili ispitivanje PATENT-1. U PATENT-2, srednje (SD) ukupno trajanje liječenja (ne uključujući izloženost u ispitivanju PATENT-1) bilo je 1375 (772) dana i medijan trajanja bio je 1331 dana (u

rasponu od 1 do 3565 dana). Ukupno, izloženost liječenju bila je približno 1 godinu (najmanje 48 tjedana) za 90% bolesnika, 2 godine (najmanje 96 tjedana) za 85% bolesnika te 3 godine (najmanje 144 tjedana) za 70% bolesnika. Izloženost liječenju bila je ukupno 1491 osoba-godinu.

Sigurnosni profil u ispitivanju PATENT-2 bio je sličan onome opaženom u pivotalnim ispitivanjima. Nakon liječenja riocigvatom, srednji 6MWD poboljšao se u sveukupnoj populaciji za 50 m nakon 12 mjeseci (n=347), 46 m nakon 24 mjeseca (n=311) te 46 m nakon 36 mjeseci (n=238) u odnosu na početne vrijednosti. Poboljšanje u 6MWD-u zadržalo se do kraja ispitivanja.

Tablica 8 pokazuje udio bolesnika* s promjenama funkcionalnog razreda prema SZO-u tijekom liječenja riocigvatom u odnosu na početne vrijednosti.

Tablica 8: PATENT-2: Promjene u funkcionalnom razredu SZO-a

Trajanje liječenja u PATENT-2	Promjene u funkcionalnom razredu SZO-a (n (%) bolesnika)		
	Poboljšanje	Stabilno	Pogoršanje
1 godina (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 godine (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 godine (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju do odobrenja i stavljanja lijeka na tržište u njihovim zemljama.			

Vjerojatnost preživljenja bila je 97% nakon 1 godine, 93% nakon 2 godine i 88% nakon 3 godine liječenja riocigvatom.

Djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om

PATENT-CHILD

Sigurnost i podnošljivost primjene riocigvata 3 puta na dan tijekom 24 tjedna procijenjena je u otvorenom, nekontroliranom ispitivanju u 24 pedijatrijska bolesnika s PAH-om u dobi od 6 do navršених 18 godina (medijan 9,5 godina). Uključeni su bili samo bolesnici koji su primali stabilne doze ERA (n=15; 62,5%) ili ERA + analog prostaciklina (PCA) (n=9; 37,5%), i oni su nastavili svoje liječenje PAH-a tijekom ispitivanja. Glavna eksplorativna mjera ishoda za djelotvornost u ovom ispitivanju bio je kapacitet podnošenja fizičkog napora (6MWD).

S obzirom na etiologiju, PAH je bio idiopatski (n=18; 75,0%), perzistentni kongenitalni PAH unatoč zatvaranju šanta (n=4; 16,7%), nasljedni (n=1; 4,2%) ili plućna hipertenzija povezana s razvojnim anomalijama (n=1; 4,2%). Bile su uključene dvije različite dobne skupine (od ≥ 6 do < 12 godina [n=6] i od > 12 do < 18 godina [n=18]).

Na početku ispitivanja većina je bolesnika imala funkcionalni status II prema SZO-u (n=18; 75%), jedan je bolesnik (4,2%) imao funkcionalni status I prema SZO-u, dok je pet bolesnika (20,8%) imalo funkcionalni status III prema SZO-u. Srednja vrijednost 6MWD na početku ispitivanja bila je 442,12 m.

Razdoblje liječenja od 24 tjedna dovršio je 21 bolesnik, dok su se 3 bolesnika povukla iz ispitivanja zbog štetnih događaja.

U bolesnika u kojih je procjena učinjena na početku ispitivanja i u 24. tjednu:

- srednja vrijednost promjene 6MWD od početne vrijednosti +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
- funkcionalni status prema SZO-u ostao je stabilan u usporedbi s onim početnim (n=21)
- medijan promjene NT-proBNP-a iznosio je -12,05 pg/mL, n=14

Dva su bolesnika bila hospitalizirana zbog desnostranog zatajivanja srca.

Dugoročni podaci prikupljeni su za 21 bolesnika koji je dovršio prva 24 tjedna liječenja u ispitivanju PATENT-CHILD. Svi su bolesnici nastaviti primati riocigvat u kombinaciji s ERA ili s ERA + PCA. Srednja vrijednost ukupnog trajanja izloženosti terapiji riocigvatom iznosila je $109,79 \pm 80,38$ tjedana

(do 311,9 tjedana), s time da je 37,5% (n=9) bolesnika bilo liječeno najmanje 104 tjedna, a 8,3% (n=2) najmanje 208 tjedana.

U bolesnika koji su uzimali terapiju tijekom faze dugotrajnog produžetka održalo se poboljšanje ili stabilizacija 6MWD, uz opaženu srednju vrijednost promjene od +5,86 m u 6. mjesecu, -3,43 m u 12. mjesecu; +28,98 m u 18 mjesecu i -11,80 m u 24. mjesecu u odnosu na početak (prije početka liječenja [PATENT-CHILD]).

Većina bolesnika ostala je stabilna u funkcionalnom statusu II prema SZO-u od početka ispitivanja do 24. mjeseca. Kliničko pogoršanje bilo je opaženo u ukupno 8 (33,3%) ispitanika, uključujući i glavnu fazu. Hospitalizacija zbog desnostranog zatajivanja srca zabilježena je u 5 (20,8%) ispitanika. U razdoblju promatranja nije bilo smrtnih slučajeva.

Bolesnici s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP)

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze II (RISE-IIP) u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost riocigvata u odraslih bolesnika sa simptomatskom plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (PH-IIP) prekinuto je ranije zbog povećanog rizika od smrtnosti i ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika liječenih riocigvatom i izostanka djelotvornosti. Tijekom osnovne faze više bolesnika koji su dobivali riocigvat je umrlo (11% nasuprot 4%) i imalo ozbiljne nuspojave (37% nasuprot 23%). U dugoročnom produžetku ispitivanja, umrlo je više bolesnika koji su prešli iz skupine s placebo na riocigvat (21%) nego onih koji su nastavili primati riocigvat (3%).

Stoga je riocigvat kontraindiciran u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s idiopatskim intersticijskim pneumonijama (vidjeti dio 4.3.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Odrasli

Riocigvat ima visoku apsolutnu bioraspoloživost (94%). Riocigvat se brzo apsorbira i postiže najveću koncentraciju (C_{max}) 1-1,5 sati nakon uzimanja tablete. Uzimanje riocigvata s hranom blago smanjuje njegov AUC, a C_{max} je bio smanjen za 35%.

Bioraspoloživost (AUC i C_{max}) za riocigvat primijenjen peroralno u obliku zdrobljene tablete pomiješane s kašom od jabuka ili vodom usporediva je s bioraspoloživosti pri primjeni cijele tablete (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca su uzimala tabletu riocigvata s hranom ili bez hrane. Na modelu populacijske farmakokinetike pokazalo se da se riocigvat nakon peroralne primjene u djece apsorbira brzo kao i u odraslih.

Distribucija

Odrasli

Vežanje za proteine plazme u odraslih je visoko i iznosi približno 95%, s time da su serumski albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein glavne komponente za koje se veže. Volumen distribucije je umjeren i u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 30 l.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o vežanju riocigvata za proteine plazme specifično u djece. Vss procijenjen na modelu populacijske farmakokinetike u djece (raspon dobi od 6 do < 18 godina) nakon peroralne primjene riocigvata iznosi prosječno 26 l.

Biotransformacija

Odrasli

N-demetilacija, koju kataliziraju CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, glavni je put biotransformacije riocigvata kojim nastaje njegov glavni aktivni metabolit u cirkulaciji, M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 od riocigvata), koji se dalje metabolizira do farmakološki neaktivnog N-glukuronida.

CYP1A1 katalizira stvaranje glavnog metabolita riocigvata u jetri i plućima, a poznato je da ga induciraju policiklički aromatski ugljikovodici, koji su prisutni, na primjer, u duhanskom dimu.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o metabolizmu specifično u djece.

Eliminacija

Odrasli

Ukupni riocigvat (ishodišni spoj i metaboliti) izlučuje se putem bubrega (33-45%) i žuči/stolicom (48-59%). Približno 4-19% primijenjene doze bilo je izlučeno kao nepromijenjeni riocigvat putem bubrega. Približno 9-44% primijenjene doze pronađeno je kao nepromijenjeni riocigvat u stolici. Na temelju *in vitro* podataka, riocigvat i njegov glavni metabolit supstrati su transportnih proteina P-gp (P-glikoproteina) i BCRP (proteina rezistencije karcinoma dojke). Uz sistemski klirens od približno 3-6 l/sat, riocigvat se može klasificirati kao lijek niskog klirensa. Poluvrijeme eliminacije je približno 7 sati u zdravih ispitanika, a oko 12 sati u bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o ispitivanju masene bilance i metabolizma specifično u djece. Klirens procijenjen na modelu populacijske farmakokinetike u djece (raspon dobi od 6 do < 18 godina) nakon peroralne primjene riocigvata iznosi prosječno 2,48 l/h. Geometrijska srednja vrijednost poluvijeka ($t_{1/2}$) procijenjena na modelu populacijske farmakokinetike iznosila je 8,24 sata.

Linearnost

Farmakokinetika riocigvata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna varijabilnost (CV) izloženosti riocigvatu (AUC) kod svih doza je približno 60%. Farmakokinetički profil u djece sličan je onome u odraslih.

Posebne populacije

Spol

Farmakokinetički podaci ne pokazuju važne razlike između spolova u izloženosti riocigvatu.

Starija populacija

Stariji bolesnici (u dobi od 65 godina ili stariji) imali su veće koncentracije u plazmi nego mlađi bolesnici, s time da su srednje vrijednosti AUC bile približno 40% veća u starijih, uglavnom zbog smanjenog (pravidnog) ukupnog i bubrežnog klirensa.

Međuetničke razlike

U odraslih, farmakokinetički podaci nisu pokazali važne međuetničke razlike.

Različite kategorije tjelesne težine

U odraslih, farmakokinetički podaci nisu pokazali važne razlike zbog tjelesne težine u izloženosti riocigvatu.

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih bolesnika s cirozom (nepušača) i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh A) srednja vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 35% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, što je unutar normalne intraindividualne varijabilnosti. U bolesnika s cirozom (nepušača) i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh B), srednja

vrijednost AUC riocigvata bila je povećana za 51% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (klasificiranog kao Child-Pugh C). Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s ALT > 3 x GGN i bilirubinom > 2 x GGN nisu bili ispitani (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Općenito su srednje vrijednosti izloženosti riocigvatu normalizirane prema dozi i tjelesnoj težini bile veće u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Odgovarajuće vrijednosti glavnog metabolita bile su veće u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega nego u zdravih ispitanika. U nepušača s blagim (klirens kreatinina 80-50 ml/min), umjerenim (klirens kreatinina < 50-30 ml/min) ili teškim (klirens kreatinina < 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije riocigvata u plazmi (AUC) bile su povećane za 53%, 139% odnosno 54%. Podaci za bolesnike s klirensom kreatinina < 30 ml/min su ograničeni, dok podataka za bolesnike na dijalizi nema.

Zbog visokog postotka vezanja riocigvata za proteine plazme, ne očekuje se da ga se može ukloniti dijalizom.

Nema dostupnih kliničkih podataka za djecu s oštećenjem funkcije bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Učinci opaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uglavnom posljedica pretjeranog farmakodinamičkog djelovanja riocigvata (hemodinamički učinci i relaksirajući učinci na glatke mišiće).

U mladunčadi i adolescentnih štakora koji još rastu opaženi su učinci na stvaranje kosti. U mladunčadi štakora, promjene su se sastojale od zadebljanja trabekularne kosti i hiperostoze te remodeliranja metafiza i dijafiza kostiju, dok je u adolescentnih štakora opaženo općenito povećanje koštane mase pri dozama koje su 10 puta veće od AUC-a nevezanog lijeka u pedijatrijskoj populaciji. Nije poznata klinička važnost tog nalaza. Takvi učinci nisu opaženi u mladim štakora pri dozama ≤ 2 puta većima od AUC-a nevezanog lijeka u pedijatrijskoj populaciji niti odraslih štakora. Nisu utvrđeni novi ciljni organi.

U ispitivanjima plodnosti na štakorima, smanjena težina testisa nastala je kod sistemske izloženosti koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti u ljudi, dok učinci na plodnost u mužjaka i ženki nisu bili opaženi. Opažen je umjereni prolazak riocigvata kroz placentalnu barijeru. Ispitivanja razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost riocigvata. U štakora je bila opažena povećana stopa srčanih malformacija, kao i smanjena stopa gestacije zbog rane resorpcije kod sistemske izloženosti majke koja je bila oko 8 puta veća od izloženosti u ljudi (2,5 mg 3 puta na dan). U kunića su opaženi pobačaji i fetalna toksičnost, počevši od razine sistemske izloženosti koja je bila približno 4 puta veća od one u ljudi (2,5 mg 3 puta na dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
krospovidon (tip B)
hipromeloza 5 cP
magnezijev stearat
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza 3 cP
propilenglikol (E 1520)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172) (samo u tabletama od 1 mg, 1,5 mg, 2 mg i 2,5 mg)
željezov oksid, crveni (E 172) (samo u tabletama od 2 mg i 2,5 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od PP/aluminijske folije.
Veličine pakiranja: 42, 84, 90 ili 294 filmom obloženih tableta
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Adempas 0,5 mg filmom 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 filmom 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 filmom 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 filmom 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 filmom obložene tablete

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. siječanj 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 1 mg filmom obložene tablete
Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete
Adempas 2 mg filmom obložene tablete
Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete
riocigvat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ili 2,5 mg riocigvata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 filmom obložene tablete
84 filmom obložene tablete
90 filmom obloženih tableta
294 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Bayer (logo)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

Adempas 0,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 42 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 84 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 90 filmom obloženih tableta - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – pakiranje s 294 filmom obložene tablete - EU/1/13/907/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ili 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER - PAKIRANJA S 42, 84, 90, 294 FILMOM OBLOŽENIH TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

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. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer (Logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UT
SRI
ČET
PET
SUB
NED



B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

riocigvat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako ovaj lijek dajete svom djetetu, čitajte je kao da se „Vi“ odnosi na Vaše dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Adempas i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Adempas
3. Kako uzimati Adempas
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adempas
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adempas i za što se koristi

Adempas sadrži djelatnu tvar riocigvat, stimulator gvanilat-ciklaze (sGC). Djeluje tako da širi krvne žile koje vode od srca do pluća.

Adempas se primjenjuje za liječenje odraslih i djece s određenim oblicima plućne hipertenzije, stanjem u kojem su plućne krvne žile postale sužene, što otežava srcu pumpanje krvi kroz njih i vodi do povišenog krvnog tlaka u žilama. Budući da srce mora raditi jače nego uobičajeno, ljudi s povišenim tlakom u plućima osjećaju umor, omaglicu i nedostatak zraka.

Širenjem suženih arterija, Adempas poboljšava sposobnost obavljanja fizičkih aktivnosti, tj. omogućuje da dulje hodate.

Adempas se koristi u bilo kojem od dva tipa plućne hipertenzije:

- **kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (KTEPH)**
Tablete Adempas primjenjuju se za liječenje KTEPH-a u odraslih bolesnika. Kod KTEPH-a, krvne žile pluća začepljene su ili sužene krvnim ugrušcima. Adempas se može primjenjivati kod bolesnika s KTEPH-om koji se ne može operirati ili nakon operacije kod bolesnika u kojih je krvni tlak u plućima ostao povišen ili se ponovno povišio.
- **određeni oblici plućne arterijske hipertenzije (PAH)**
Tablete Adempas primjenjuju se za liječenje PAH-a u odraslih i djece ispod 18 godina, čija je tjelesna težina najmanje 50 kg. Kod PAH-a, stijenke krvnih žila pluća su zadebljane te žile postaju sužene. Adempas se propisuje samo za određene oblike PAH-a, odnosno za idiopatski

PAH (uzrok PAH-a je nepoznat), nasljedni PAH i PAH uzrokovan bolešću vezivnog tkiva. Vaš će liječnik ovo provjeriti.

Adempas se može uzimati sam ili zajedno s određenim drugim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje PAH-a.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Adempas

Nemojte uzimati Adempas

- ako uzimate **PDE-5 inhibitore** (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). To su lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka u plućnim arterijama (PAH) ili erektilne disfunkcije.
- ako imate **teške tegobe s jetrom** (teško oštećenje funkcije jetre)
- ako ste **alergični** na riocigvat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste **trudni**
- ako uzimate **nitrate** ili **donore dušičnog oksida** (kao što je amilnitrit) u bilo kojem obliku, lijekove koji se često koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka, boli u prsima ili bolesti srca. To također uključuje i rekreacijske droge, tzv. „poppers“
- ako uzimate druge lijekove slične lijeku Adempas (**stimulatore topljive gvanilat-ciklaze**, kao što je vericigvat). Pitajte svog liječnika ako niste sigurni.
- ako imate **nizak krvni tlak** (sistolički krvni tlak: u djece u dobi od 6 do < 12 godina niži od 90 mmHg, a u bolesnika u dobi od ≥ 12 godina niži od 95 mmHg) prije početka prvog liječenja ovim lijekom
- ako imate **povišen krvni tlak** u plućima koji je povezan sa stvaranjem ožiljaka na plućima nepoznatog uzroka (idiopatska pneumonija).

Ako se nešto od ovoga odnosi na Vas, **prvo se obratite liječniku** i nemojte uzimati Adempas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Adempas

- ako ste nedavno imali ozbiljno **krvarenje iz pluća**
- ako ste bili podvrgnuti liječenju da se zaustavi **iskašljavanje krvi** (embolizacija bronhijalnih arterija)
- ako uzimate **lijekove za razrjeđivanje krvi** (antikoagulanse) jer to može uzrokovati krvarenje iz pluća. Liječnik će Vam redovito provoditi krvne pretrage i mjeriti krvni tlak.
- ako osjetite **nedostatak zraka**, to može biti prouzročeno nakupljenom tekućinom u plućima. Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku.
- ako imate simptome **niskog krvnog tlaka** (hipotenzija) kao što su omaglica, ošamućenost ili nesvjestica ili ako uzimate lijekove za snižavanje krvnog tlaka ili lijekove koji uzrokuju pojačano mokrenje ili ako imate problema sa srcem ili cirkulacijom. Liječnik Vam može odlučiti kontrolirati krvni tlak. Ako ste stariji od 65 godina, imate povišen rizik od pojave niskog tlaka.
- ako uzimate lijekove za **liječenje gljivičnih infekcija** (npr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) ili lijekove za **liječenje infekcije HIV-om** (npr. abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir i tenofovir). Liječnik će pratiti Vaše zdravstveno stanje te će razmotriti primjenu niže početne doze lijeka Adempas
- ako ste **na dijalizi** ili Vaši **bubrezi ne rade ispravno** (klirens kreatinina < 30 ml/min), tada se ne preporučuje primjena ovog lijeka
- ako imate **umjerene tegobe s jetrom** (oštećenje funkcije jetre)
- ako počnete ili prestanete **pušiti** za vrijeme liječenja ovim lijekom, jer to može utjecati na razinu riocigvata u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

Primjena tableta Adempas u djece mlađe od 6 godina i adolescenata tjelesne težine manje od 50 kg mora se izbjegavati. Djelotvornost i sigurnost primjene nisu utvrđene za sljedeće pedijatrijske skupine:

- djeca u dobi < 6 godina zbog pitanja sigurnosti primjene.
- djeca s PAH-om s preniskim krvnim tlakom:
 - o u dobi od 6 do < 12 godina < 90 mmHg na početku liječenja.

- o u dobi od 12 do < 18 godina <95 mmHg na početku liječenja.
- djeca i adolescenti s drugim oblicima ove bolesti, tj. CTEPH-om, ako su u dobi < 18 godina.

Drugi lijekovi i Adempas

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito lijekove koji se primjenjuju kod:

- visokog krvnog tlaka ili srčane bolesti (kao što su **nitriti i amilnitrit** u bilo kojem obliku ili drugi **stimulator topljive gvanilat-ciklaze** (kao što je vericigvat). Ne smijete ih uzimati zajedno s lijekom Adempas.
- visokog krvnog tlaka u krvnim žilama pluća (plućnim arterijama), jer ne smijete uzimati određene lijekove (**sildenafil** i **tadalafil**) zajedno s lijekom Adempas. Drugi lijekovi za povišen krvni tlak u krvnim žilama pluća, kao što su **bosentan** i **iloprost**, mogu se uzimati s lijekom Adempas, ali to morate reći Vašem liječniku.
- erektilne disfunkcije (kao što su **sildenafil**, **tadalafil**, **vardeafil**), jer ih ne smijete uzimati zajedno s lijekom Adempas.
- gljivičnih infekcija (kao što su **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol**) ili HIV-infekcije (kao što su **abakavir**, **atazanavir**, **kobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabin**, **rilpivirin** i **ritonavir**). Mogu biti razmotrene druge terapijske opcije. Ako već uzimate neki od ovih lijekova i započnete liječenje lijekom Adempas, liječnik će pratiti Vaše zdravstveno stanje i razmotriti primjenu niže početne doze lijeka Adempas.
- epilepsije (npr. **fenitoin**, **karbamazepin**, **fenobarbiton**).
- depresije (**gospina trava**).
- sprječavanje odbacivanja presađenih organa (**ciklosporin**).
- boli u zglobovima i mišićima (**niplumična kiselina**).
- raka (kao što su **erlotinib**, **gefitinib**).
- želučane bolesti ili žgaravice (**antacidi** kao što su **aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid**). Ove lijekove treba uzeti najmanje 2 sata prije ili 1 sat nakon uzimanja lijeka Adempas.
- mučnine, povraćanja (kao što je granizetron).

Pušenje

Ako pušite, preporučuje se da prestanete, jer pušenje može smanjiti učinkovitost ovih tableta. Molimo obavijestite svog liječnika ako pušite ili prestanete pušiti tijekom liječenja. Može biti potrebna prilagodba doze.

Kontracepcija, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Žene i adolescentice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Adempas.

Trudnoća

Nemojte uzimati Adempas tijekom trudnoće. Također Vam se savjetuje da svaki mjesec radite testove na trudnoću. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Ako dojite ili planirate dojit, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek, zato što može naškoditi djetetu. Ne smijete dojit dok uzimate ovaj lijek. Vaš će liječnik odlučiti zajedno s Vama hoćete li prestati dojit ili prestati uzimati lijek Adempas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Adempas umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklom i vozilima i rada sa strojevima. Može prouzročiti nuspojave kao što je omaglica. Trebate se upoznati s nuspojavama ovog lijeka prije upravljanja biciklom i vozilima i rada sa strojevima (pogledajte dio 4).

Adempas sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Adempas sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Adempas

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Tablete Adempas dostupne su za bolesnike u dobi od 6 godina i starije i tjelesne težine najmanje 50 kg.

Liječenje smije započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju povišenog krvnog tlaka u plućnim arterijama. Tijekom prvih tjedana liječenja, liječnik će Vam morati mjeriti krvni tlak u redovnim vremenskim razmacima. Adempas je dostupan u različitim jačinama i redovitim provjeravanjem Vašeg krvnog tlaka u početku liječenja, Vaš će liječnik osigurati da uzimate odgovarajuću dozu.

Zdrobljene tablete:

Ako imate poteškoća s gutanjem cijele tablete, razgovarajte sa svojim liječnikom o drugim načinima uzimanja lijeka Adempas. Tableta se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili mekom hranom, kao što je kaša od jabuke, neposredno prije uzimanja.

Doza

Preporučena početna doza je 1 tableta od 1 mg koja se uzima 3 puta na dan tijekom 2 tjedna. Tablete treba uzimati 3 puta na dan, svakih 6 do 8 sati. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Ipak, ako ste skloni sniženom krvnom tlaku (hipotenziji), ne smijete prijeći s uzimanja lijeka Adempas s hranom na uzimanje lijeka Adempas bez hrane, jer to može utjecati na Vašu reakciju na lijek.

Tijekom prvih tjedana liječenja, liječnik će Vam morati mjeriti krvni tlak najmanje svaka dva tjedna. Liječnik će Vam povećavati dozu svaka 2 tjedna do najviše 2,5 mg 3 puta na dan (najviša dnevna doza od 7,5 mg) osim ako Vam krvni tlak bude jako nizak. U tom slučaju, liječnik će Vam propisati Adempas u najvišoj dozi koju dobro podnosite. Liječnik će odabrati najbolju dozu. Nekim bolesnicima mogu biti dovoljne niže doze 3 puta na dan.

Posebne okolnosti koje treba uzeti u obzir kod bolesnika s bubrežnim i jetrenim tegobama

Obavijestite svog liječnika ako imate tegobe s bubrežima ili jetrom. Liječnik Vam može prilagoditi dozu. Ako imate teške tegobe s jetrom, nemojte uzimati Adempas.

U dobi od 65 godina ili stariji

Ako ste u dobi od 65 godina ili stariji, Vaš će liječnik obratiti dodatnu pažnju na prilagodbu Vaše doze lijeka Adempas, jer biste mogli biti pod povećanim rizikom od sniženog krvnog tlaka.

Posebne napomene za bolesnike koji puše

Obavijestite svog liječnika ako počnete ili prestanete pušiti za vrijeme liječenja ovim lijekom. Liječnik Vam može prilagoditi dozu.

Ako uzmete više lijeka Adempas nego što ste trebali

Obratite se liječniku ako ste uzeli više lijeka Adempas nego što ste trebali i ako primijetite bilo kakve nuspojave (pogledajte dio 4). Ako Vam se snizi krvni tlak (zbog čega možete osjećati omaglicu), onda Vam možda treba hitna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili uzeti Adempas

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite dozu, nastavite s uzimanjem sljedeće doze prema planiranom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Adempas

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek, a da prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom, zato što ovaj lijek sprječava napredovanje bolesti. Ako prestanete uzimati ovaj lijek 3 dana ili dulje, molimo obavijestite svog liječnika prije nego što ponovno počnete uzimati lijek.

Ako prelazite između sildenafilila ili tadalafilila i lijeka Adempas

Morate napraviti stanku između uzimanja prethodnih i novih lijekova kako bi se izbjegle interakcije:

Prelazak na lijek Adempas

- Uzmite ili dajte Adempas najranije 24 sata nakon što ste prestali uzimati sildenafil.
- Uzmite ili dajte Adempas najranije 48 sati nakon što ste prestali uzimati tadalafil ako ste odrasla osoba odnosno 72 sata ako je u pitanju dijete.

Prelazak s lijeka Adempas

- Prestanite uzimati ili davati lijek Adempas najmanje 24 sata prije nego što počnete uzimati inhibitor PDE-5 (npr. sildenafil ili tadalafil).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave **u odraslih** su:

- **iskašljavanje krvi** (hemoptiza) (česta nuspojava, može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- **akutno krvarenje iz pluća** (plućna hemoragija) može rezultirati iskašljavanjem krvi, zabilježeni su slučajevi sa smrtnim ishodom (manje česta nuspojava, može se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ako se to dogodi, **odmah se obratite liječniku** jer Vam možda treba hitno liječenje.

Pregledni popis mogućih nuspojava:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja
- omaglica
- probavne tegobe (dispepsija)
- oticanje udova (periferni edem)
- proljev
- mučnina ili povraćanje.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala želuca (gastritis)
- upala u području probavnog sustava (gastroenteritis)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija) koje se očituje blijedom kožom, slabošću ili nedostatkom zraka
- svjesni osjećaj nepravilnih, jakih ili brzih otkucaja srca (palpitacija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- otežano disanje kroz nos (začepljen nos)
- bol u želucu, crijevima ili trbuhu (gastrointestinalna ili abdominalna bol)
- žgaravica (gastroezofagealna refluksna bolest)
- otežano gutanje (disfagija)
- zatvor
- nadutost.

Nuspojave u djece

Nuspojave opažene **u djece u dobi od 6 do 17 godina** liječene lijekom Adempas općenito su bile slične nuspojavama opaženima u odraslih. **Najčešće nuspojave u djece** bile su:

- **nizak krvni tlak** (hipotenzija) (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- **glavobolja** (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Adempas

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adempas sadrži

- **Djelatna tvar** je riocigvat.

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg riocigvata.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg riocigvata.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg riocigvata.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg riocigvata.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg riocigvata.

- **Drugi sastojci su:**

Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip B), hipromeloza 5cP, laktoza hidrat, magnezijev stearat i natrijev laurilsulfat (vidjeti kraj dijela 2 za dodatne informacije o laktozi).

Film ovojnice: hidroksipropilceluloza, hipromeloza 3cP, propilenglikol (E 1520) i titanijev dioksid (E 171)

Adempas tablete od 1 mg, 1,5 mg također sadrže: željezov oksid, žuti (E 172)

Adempas tablete od 2 mg i 2,5 mg također sadrže: željezov oksid, žuti (E 172) i željezov oksid, crveni (E 172).

Kako Adempas izgleda i sadržaj pakiranja

Adempas je filmom obložena tableta:

Adempas 0,5 mg filmom obložene tablete

- *0,5 mg tableta:* bijele, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 0.5 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 1 mg filmom obložene tablete

- *1 mg tableta:* blijedožute, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 1,5 mg filmom obložene tablete

- *1,5 mg tableta:* žuto-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 1.5 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 2 mg filmom obložene tablete

- *2 mg tableta:* blijedonarančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2 i slovom "R" s druge strane.

Adempas 2,5 mg filmom obložene tablete

- *2,5 mg tableta:* crveno-narančaste, okrugle, bikonveksne tablete od 6 mm, označene Bayerovim križem s jedne strane te brojem 2.5 i slovom "R" s druge strane.

Dostupne su u pakiranjima od:

- 42 tablete: dva prozirna kalendarska blistera, svaki s 21 tabletom.
- 84 tablete: četiri prozirna kalendarska blistera, svaki s 21 tabletom.
- 90 tableta: pet prozirnih blistera, svaki s 18 tableta.
- 294 tablete: četrnaest prozirnih kalendarskih blistera, svaki s 21 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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)
email@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.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
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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.