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 riocigvátu 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.

Přerušení 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 riocigvátem

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, itrakonazol) 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 snížené. 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 hypotenzi, 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 stimulátory 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 riocigvátem 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 metodu. Podle standardní lékařské praxe by odborné posouzení možnosti operace mělo předcházet léčbě riocigvátem.

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 riocigvátem 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 antikoagulancia podle standardní lékařské praxe.
Při léčbě riocigvátem 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, hematemezí 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 antihypertenzívní 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 pivotních 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 snížené. 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, itrakonazol) 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 zváženo 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/m^2).

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 itrakonazol, 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 isoforem CYP hodnocených *in vitro* katalyzoval CYP1A1 tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu nejúčinněji. Inhibitory tyrosinkinázy byly identifikovány jako silné inhibitory CYP1A1, které spolu s erlotinibem a geftinibem 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).

<u>Účinky riocigvátu na další látky</u>

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 isoforem 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 léčbyriocigvátem 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 ≥ 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 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	Závratě 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

Pediatričtí 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 kardiovaskulární 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 stimulátor 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). Intraceulární 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 dvojí 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 placebu (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 placebu (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 placebu (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 placebu (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 placebu (m) 95 % IS	27 -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 (dyn·s·cm^{-5}) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Průměrná změna od výchozího stavu (dyn·s·cm^{-5}) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdíl vztažený k placebu (dyn·s·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 placebu (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 osoborok. 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 účastnící 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 riocigvátem.

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), vztažená 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 vztažený 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 placebu (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 placebu (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 placebu (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 placebu (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 (dyn·s·cm^{-5}) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Průměrná změna od PVR výchozího stavu (dyn·s·cm^{-5}) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Rozdíl vztažený k placebu (dyn·s·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]	1189,7 [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 placebu (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 riocigvátem měli významné prodloužení doby do klinického zhoršení v porovnání s pacienty na placebu (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 chůzí (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 riocigvátem 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 placeba (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 riocigvátem 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 riocigvátem ve srovnání s výchozí hodnotou.

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

	Změny funkční třídy dle klasifikace WHO (n (%) pacientů)		
Trvání léčby ve studii PATENT-2	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 účastnící 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 riocigvátem.

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 riocigvátem byla 109,79 ± 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 riocigvátem, 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 kontraindikovan 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 rozdrcená 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 Vss, provedený prostřednictvím populačního modelu FK u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 26 l.

Biotransformace

Dospělí
N-demetylace, 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 plících 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 bilace 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 kosti. 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 ≤ 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
Krospovidon (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

31.5.2023

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