

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety  
Adempas 1 mg filmom obalené tablety  
Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety  
Adempas 2 mg filmom obalené tablety  
Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,5 mg riociguátu.

#### Adempas 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg riociguátu.

#### Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg riociguátu.

#### Adempas 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg riociguátu.

#### Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg riociguátu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

##### *Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety*

Každá 0,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 37,8 mg laktózy (ako monohydrát).

##### *Adempas 1 mg filmom obalené tablety*

Každá 1 mg filmom obalená tableta obsahuje 37,2 mg laktózy (ako monohydrát).

##### *Adempas 1,5 mg filmom obalené tablety*

Každá 1,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 36,8 mg laktózy (ako monohydrát).

##### *Adempas 2 mg filmom obalené tablety*

Každá 2 mg filmom obalená tableta obsahuje 36,3 mg laktózy (ako monohydrát).

##### *Adempas 2,5 mg filmom obalené tablety*

Každá 2,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 35,8 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

- *0,5 mg tableta*: biele, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 0,5 a „R“.
- *1 mg tableta*: svetložlté, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1 a „R“.
- *1,5 mg tableta*: žltlooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 1,5 a „R“.
- *2 mg tableta*: svetlooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2 a „R“.
- *2,5 mg tableta*: červenooranžové, okrúhle, bikonvexné 6 mm tablety označené na jednej strane krížom Bayer a na druhej strane textom 2,5 a „R“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH)

Adempas je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s funkčnou triedou WHO II-III

- s neoperovateľnou CTEPH,
- s pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po chirurgickej liečbe, na zlepšenie tolerancie záťaže (pozri časť 5.1).

##### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

Adempas, v monoterapii alebo v kombinácii s antagonistami endotelínových receptorov, je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) s funkčnou triedou WHO II-III na zlepšenie tolerancie záťaže.

Účinnosť bola preukázaná u pacientov s PAH, vrátane PAH idiopatickej alebo dedičnej etiológie alebo PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou CTEPH alebo PAH.

##### Dávkovanie

###### *Titrácia dávky*

Odporúčaná začiatková dávka je 1 mg trikrát denne po dobu 2 týždňov. Tablety sa majú užívať trikrát denne s odstupom približne 6 až 8 hodín (pozri časť 5.2).

Dávka sa má zvyšovať o 0,5 mg trikrát denne každé dva týždne až po maximálne 2,5 mg trikrát denne, ak je systolický krvný tlak  $\geq 95$  mmHg a pacient nemá žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie.

U niektorých pacientov s PAH sa dostatočná odpoveď meraná 6 minútovým testom chôdze (6MWD) môže dosiahnuť pri dávke 1,5 mg trikrát denne (pozri časť 5.1). Ak systolický krvný tlak klesne pod 95 mmHg, dávka sa má udržiavať pod podmienkou, že pacient nevykazuje žiadne prejavy ani príznaky hypotenzie. Ak kedykoľvek počas fázy titrácie smerom nahor klesne systolický krvný tlak pod 95 mmHg a pacient vykazuje prejavy alebo príznaky hypotenzie, aktuálna dávka sa má znížiť o 0,5 mg trikrát denne.

### *Udržiavacia dávka*

Stanovená individuálna dávka sa má udržiavať, pokiaľ sa nevyskytnú prejavy a príznaky hypotenzie. Maximálna celková denná dávka je 7,5 mg, t.j. 2,5 mg trikrát denne. Ak sa vynechá dávka, liečba má pokračovať nasledujúcou dávkou podľa plánu.

Ak pacient dávku netoleruje, má sa kedykoľvek zvážiť zníženie dávky.

### *Jedlo*

Tablety sa vo všeobecnosti môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. U pacientov so sklonom k hypotenzii sa z preventívnych dôvodov neodporúča striedanie užívania Adempasu v režime nalačno a v režime po jedle, pretože plazmatické hladiny riociguátu sú po užití nalačno vyššie v porovnaní s užívaním po jedle (pozri časť 5.2).

### *Prerušenie liečby*

Ak sa musí liečba prerušiť na 3 dni a viac, liečba sa má znovu začať dávkou 1 mg trikrát denne po dobu 2 týždňov a má pokračovať v režime titrácie dávky podľa popisu vyššie.

### *Prechod medzi inhibítormi fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riociguátom*

Užívanie sildenafilu sa musí prerušiť najmenej 24 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie tadalafilu sa musí prerušiť najmenej 48 hodín pred podaním riociguátu.

Užívanie riociguátu sa musí prerušiť najmenej 24 hodín pred podaním inhibítora PDE5.

Po akejkol'vek zmene sa odporúča sledovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.3, 4.5 a 5.1).

### Osobitné skupiny pacientov

Individuálna titrácia dávky pri začatí liečby umožňuje úpravu dávky podľa potrieb pacienta.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo starších) existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť (pozri časť 5.2).

#### *Poškodenie funkcie pečene*

Pacienti so závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C) sa neskúmali, a preto je použitie Adempasu u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3). Pacienti so stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh B) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatrnosť.

#### *Poškodenie funkcie obličiek*

Údaje o pacientoch so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie Adempasu u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.4).

Pacienti s miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu <80-30 ml/min) vykazovali vyššiu expozíciu tomuto lieku (pozri časť 5.2). U pacientov s poškodením funkcie obličiek je vyššie riziko hypotenzie, preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatrnosť.

#### *Pacienti užívajúci stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh cytochrómu P450 (CYP) / P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP)*

Na zmiernenie rizika hypotenzie u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napr. ritonavir), treba na začiatku liečby Adempasom zvážiť úvodnú dávku 0,5 mg trikrát denne. Na začiatku a počas liečby je potrebné monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie. Zníženie dávky treba zvážiť u pacientov užívajúcich Adempas v dávkach vyšších alebo rovných 1,0 mg, ak sa u pacienta rozvinú prejavy alebo príznaky hypotenzie (pozri časti 4.4 a 4.5).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť riociguátu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. Predklinické údaje ukazujú nežiaduce účinky na rast kostí (pozri časť 5.3). Kým nebudú známe dôsledky týchto zistení, riociguát sa nemá používať u detí a dospievajúcich, ktorí ešte rastú.

### *Fajčiari*

Aktívnym fajčiarom sa má odporučiť, aby prestali fajčiť z dôvodu rizika nižšej odpovede. Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí fajčia alebo začnú fajčiť počas liečby, môže byť potrebné zvýšenie dávky na maximálnu dennú dávku 2,5 mg trikrát denne (pozri časti 4.5 a 5.2).

U pacientov, ktorí prestanú fajčiť, môže byť potrebné zníženie dávky.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### *Rozdrvené tablety*

Pre pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celé tablety, sa tablety Adempasu môžu tesne pred použitím rozdrviť a zmiešať s vodou alebo mäkkým jedlom, ako je napríklad jablčné pyré, a podať perorálne (pozri časť 5.2).

## **4.3 Kontraindikácie**

- Súbežné podávanie s inhibítormi PDE-5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) (pozri časti 4.2 a 4.5).
- Závažná porucha funkcie pečene (Child-Pugh C).
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).
- Súbežné podávanie s nitrátmi alebo donormi oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ (pozri časť 4.5).
- Pacienti so systolickým krvným tlakom < 95 mmHg na začiatku liečby.
- Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP) (pozri časť 5.1).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri pľúcnej arteriálnej hypertenzii boli skúšania s riociguátom vykonané hlavne u foriem pľúcnej arteriálnej hypertenzie súvisiacich s idiopatickou alebo dedičnou PAH a PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva. Použitie riociguátu pri iných neskúmaných formách PAH sa neodporúča (pozri časť 5.1).

Pri chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzii je liečbou prvej voľby pľúcna endarterektómia, keďže je potenciálne kuratívna. Na základe bežnej lekárskej praxe sa má pred začatím liečby riociguátom odborne zhodnotiť operabilita pacienta.

### Pľúcne venookluzívne ochorenie

Pľúcne vazodilatátory môžu výrazne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcny venookluzívnym ochorením (PVOO). Preto sa neodporúča podávanie riociguátu takýmto pacientom. Ak sa vyskytnú prejavy pľúcneho edému, má sa zvážiť možnosť súvisiaceho PVOO a liečba riociguátom sa má ukončiť.

## Krvácanie z dýchacích ciest

U pacientov s pľúcnou hypertenziou existuje zvýšená pravdepodobnosť krvácania z dýchacích ciest, najmä u pacientov dostávajúcich antikoagulačnú liečbu. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov užívajúcich antikoagulanty v súlade s bežnou lekárskou praxou.

Pri liečbe riociguátom sa môže ešte zvýšiť riziko závažného a fatálneho krvácania z dýchacích ciest, najmä v prítomnosti rizikových faktorov, ako sú napríklad nedávne epizódy závažnej hemoptýzy vrátane tých, ktoré sa liečili pomocou bronchiálnej arteriálnej embolizácie. Riociguát sa nemá používať u pacientov so závažnou hemoptýzou v anamnéze ani u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili bronchiálnu arteriálnu embolizáciu. V prípade krvácania z dýchacích ciest má lekár predpisujúci tento liek pravidelne vyhodnocovať pomer prínosov a rizík pokračovania v liečbe. Závažné krvácanie sa vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo. Závažná hemoptýza sa vyskytla u 1 % (5/490) pacientov užívajúcich riociguát v porovnaní s 0/214 pacientmi užívajúcimi placebo, vrátane jednej udalosti končiacej úmrtím. Závažné hemoragické udalosti zahŕňali aj 2 pacientky s vaginálnym krvácaním, 2 pacientov s krvácaním v mieste zavedenia katétra a jedného pacienta so subdurálnym hematómom, hematémézou a intraabdominálnym krvácaním.

## Hypotenzia

Riociguát má vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Pred predpísaním riociguátu majú lekári dôkladne zhodnotiť, či by pacienti s niektorými sprievodnými ochoreniami nemohli byť nežiaduco ovplyvnení vazodilatačnými účinkami (napríklad pacienti podstupujúci liečbu hypertenzie alebo s kľudovou hypotenziou, hypovolémiou, závažným obmedzením výtoky z ľavej komory alebo autonómnou dysfunkciou).

Riociguát sa nesmie používať u pacientov so systolickým krvným tlakom nižším ako 95 mmHg (pozri časť 4.3). U pacientov starších ako 65 rokov existuje zvýšené riziko hypotenzie. Preto sa má postupovať pri podávaní u týchto pacientov s opatnosťou.

## Poškodenie funkcie obličiek

Údaje o pacientoch so závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa používanie riociguátu u týchto pacientov neodporúča. V pivotných skúšaniach boli zahrnutí pacienti s mierne a stredne závažným poškodením funkcie obličiek. U týchto pacientov je zvýšená expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). U týchto pacientov existuje vyššie riziko hypotenzie, a preto sa počas individuálnej titrácie dávky vyžaduje zvýšená opatnosť.

## Poškodenie funkcie pečene

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh C); riociguát je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Farmakokinetické údaje ukazujú, že u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie pečene (Child-Pugh B) sa pozorovala vyššia expozícia riociguátu (pozri časť 5.2). Počas individuálnej titrácie dávky sa vyžaduje zvýšená opatnosť.

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s použitím riociguátu u pacientov so zvýšenými hladinami pečenevých aminotransferáz (>3 x hornej hranice normálu (ULN)) alebo so zvýšenou hladinou priameho bilirubínu (>2 x ULN) pred začatím liečby; riociguát sa neodporúča používať u týchto pacientov.

## Gravidita/antikoncepcia

Adempas je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Preto musia pacientky, u ktorých je možné riziko gravidity, používať účinný spôsob antikoncepcie. Každý mesiac sa odporúča urobiť tehotenský test.

## Fajčiari

Plazmatické koncentrácie riociguátu u fajčiarov sú v porovnaní s nefajčiarmi znížené. U pacientov, ktorí prestanú alebo začnú fajčiť počas liečby riociguátom, môže byť potrebná úprava dávky (pozri časti 4.5 a 5.2).

## Súbežné používanie s inými liekmi

- Súbežné používanie riociguátu so silnými inhibítormi viacerých dráh cytochrómu P450 (CYP) a P-glykoproteínu (P-gp) / proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ako sú napríklad azolové antimykotiká (napríklad ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) alebo inhibítory HIV proteáz (napríklad ritonavir) má za následok výrazné zvýšenie expozície riociguátu (pozri časti 4.5 a 5.2).
- Pred predpísaním Adempasu pacientom užívajúcim stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP treba zvážiť pomer prínosu a rizika individuálne u každého pacienta. Na zmiernenie rizika hypotenzie treba zvážiť zníženie dávky a monitorovanie prejavov a príznakov hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.5).
- U pacientov užívajúcich stabilné dávky Adempasu sa neodporúča začínať liečbu silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP, pretože vzhľadom na obmedzené údaje nie je možné odporučiť dávku. Treba zvážiť alternatívne liečby.
- Súbežné používanie riociguátu so silnými inhibítormi CYP1A1, ako je napríklad inhibítor tyrozínkinázy erlotinib a so silnými inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp) / proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), ako je napríklad imunosupresívum cyklosporín A, môže zvyšovať expozíciu riociguátu (pozri časti 4.5 a 5.2). Tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou. Má sa sledovať krvný tlak a zvážiť zníženie dávky riociguátu.

## Adempas obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## Adempas obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Farmakodynamické interakcie

#### *Nitráty*

V klinickom skúšaní sa zistilo, že najvyššia dávka Adempasu (2,5 mg tablety trikrát denne) zosilňovala hypotenzný účinok nitroglycerínu podávaného sublinguálne (0,4 mg) podaného 4 a 8 hodín po užití. Preto je súbežné podávanie Adempasu s nitrátmi alebo donorami oxidu dusnatého (ako napríklad s amylnitritom) v akejkoľvek forme vrátane rekreačných drog nazývaných „poppers“ kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Inhibítory PDE5*

Predklinické skúšania na zvieracích modeloch preukázali aditívny účinok znižujúci systémový krvný tlak pri kombinácii riociguátu so sildenafilom alebo vardenafilom. So zvyšujúcimi sa dávkami sa v niektorých prípadoch pozorovali vyššie uvedené aditívne účinky na systémový krvný tlak. V prieskumnom skúšaní zameranom na interakcie u 7 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg trikrát denne) vykazovali jednorazové dávky riociguátu (0,5 mg a 1 mg podávané sekvenčne) aditívne hemodynamické účinky. Dávky nad 1 mg riociguátu sa v tomto skúšaní neskúmali.

Bolo vykonané 12-týždenné skúšanie kombinovanej liečby u 18 pacientov s PAH podstupujúcich stabilnú liečbu sildenafilom (20 mg trikrát denne) a užívajúcich riociguát (1,0 mg až 2,5 mg trikrát denne) v porovnaní so samostatne podávaným sildenafilom. V dlhodobej pokračujúcej časti tohto skúšania (nekontrolovanom) malo súbežné používanie sildenafilu a riociguátu za následok vysokú mieru ukončení liečby, prevažne z dôvodu hypotenzie. Nezistil sa žiadny dôkaz priaznivého klinického účinku tejto kombinácie v skúmanej populácii.

Súbežné používanie riociguátu s inhibítormi PDE5 (ako napríklad sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikované (pozri časti 4.2 a 4.3).

RESPITE bolo 24 týždňové nekontrolované skúšanie sledujúce prechod z inhibítorov PDE5 na riociguát u 61 dospelých pacientov s PAH na stabilnej dávke inhibítorov PDE5. Všetci pacienti v skúšaní boli s funkčnou triedou III podľa WHO a 82 % dostalo základnú liečbu antagonistom endotelínového receptora (ERA). Pri prechode z inhibítorov PDE5 na riociguát bola stredná doba bez liečby 1 deň pre sildenafil a 3 dni pre tadalafil. Celkovo bol bezpečnostný profil pozorovaný v skúšaní porovnateľný s bezpečnostným profilom pozorovaným v pivotných skúšaniach, pričom počas prechodného obdobia neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti. Šesť pacientov (10 %) malo aspoň jednu udalosť klinického zhoršenia, vrátane 2 úmrtí, nesúvisiacich so skúšaným liekom. Zmeny oproti východiskovým hodnotám preukázali priaznivé účinky u vybraných pacientov, napr. zlepšenie v 6MWD (+31 m), hladiny N-terminálneho natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) a funkčná trieda podľa WHO I/II/III/IV, (2/52/46/0) %, srdcový index (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Warfarín/fenprokumón*

Súbežná liečba riociguátu a warfarínu nezmenila protrombínový čas ovplyvnený antikoagulanciom. Taktiež sa neočakáva, že súbežné užívanie riociguátu s inými kumarínovými derivátmi (napríklad fenprokumón) ovplyvní protrombínový čas.

*In vivo* sa preukázala neprítomnosť farmakokinetických interakcií medzi riociguátom a substrátom enzýmu CYP2C9 warfarínom.

#### *Kyselina acetylsalicylová*

Riociguát neposilňoval vplyv kyseliny acetylsalicylovej na čas krvácania ani neovplyvňoval agregáciu trombocytov u ľudí.

### Účinky iných látok na riociguát

Riociguát sa vylučuje hlavne prostredníctvom oxidačného metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), priamym biliárnym/fekálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu a renálnym vylučovaním nezmeneného riociguátu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie.

### *Súbežné užívanie so silnými inhibítormi viacerých dráh CYP a P-gp/BCRP*

#### *Vysoko aktívna antiretrovírusová liečba (Highly active antiretroviral therapy, HAART)*

*In vitro*, abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistát a elvitegravir inhibovali CYP1A1 a metabolizmus riociguátu v uvedenom poradí, pričom abakavir je najsilnejší inhibítor. Kobicistát, ritonavir, atazanavir a darunavir sú tiež klasifikované ako inhibítory CYP3A. Okrem toho, ritonavir preukázal inhibíciu P-gp.

Vplyv HAART (vrátane rôznych kombinácií abakaviru, atazanaviru, kobicistátu, darunaviru, dolutegraviru, efavirenzu, elvitegraviru, emtricitabínu, lamivudínu, rilpivirínu, ritonaviru a tenofoviru) na expozíciu riociguátu sa sledoval v štúdií zameranej na pacientov s HIV. Súbežné podávanie kombinácií HAART viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC až o približne 160 % a k zvýšeniu priemernej hodnoty  $C_{max}$  približne o 20 %. Bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov s HIV užívajúcich jednotlivú dávku 0,5 mg riociguátu spolu s rôznymi kombináciami liekov proti HIV užívaných v HAART, bol vo všeobecnosti porovnateľný s ostatnými populáciami pacientov.

Na zmiernenie rizika hypotenzie pri začatí liečby Adempasom u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP (najmä CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP, napr. ako súčasť HAART, treba zvážiť podanie redukovanej úvodnej dávky. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Antimykotiká*

*In vitro* sa preukázalo, že ketokonazol, klasifikovaný ako silný inhibítor CYP3A4 a P-glykoproteínu (P-gp), je inhibítor viacerých dráh CYP a P-gp/proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) pri metabolizme a vylučovaní riociguátu (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie 400 mg ketokonazolu jedenkrát denne viedlo u riociguátu k zvýšeniu priemernej hodnoty AUC o 150 % (rozsah do 370 %) a k zvýšeniu priemernej hodnoty  $C_{max}$  o 46 %. Terminálny polčas sa zvýšil zo 7,3 na 9,2 hodiny a celkový telesný klírens sa znížil zo 6,1 na 2,4 l/h.

Na zmiernenie rizika hypotenzie pri začatí liečby Adempasom u pacientov užívajúcich stabilné dávky silných inhibítorov viacerých dráh CYP (najmä CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP, ako napr. ketokonazol, posakonazol alebo itraconazol, treba zvážiť podanie redukovanej úvodnej dávky. U týchto pacientov sa odporúča monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie (pozri časti 4.2 a 4.4).

### *Súbežné užívanie s ostatnými inhibítormi CYP a P-gp/BCRP*

Lieky silno inhibujúce P-gp / BCRP, ako napríklad imunosupresívny cyklosporín A, sa majú používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Inhibítory UDP glykozylntransferáz (UGT) 1A1 a 1A9 môžu potenciálne zvýšiť expozíciu metabolitu riociguát M-1, ktorý je farmakologicky aktívny (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu). Pri súčasnom používaní týchto liečiv sa riadte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Spomedzi rekombinantných izoform CYP skúmaných *in vitro* enzým CYP1A1 najúčinnšie katalyzoval tvorbu hlavného metabolitu riociguátu. Trieda inhibítorov tyrozínkinázy bola identifikovaná ako silné inhibítory enzýmu CYP1A1, pričom najvyšší inhibičný potenciál *in vitro* vykazujú erlotinib a gefitinib. Liekové interakcie spôsobené inhibíciou enzýmu CYP1A1 môžu mať preto za následok zvýšenú expozíciu riociguátu, najmä u fajčiarov (pozri časť 5.2). Silné inhibítory enzýmu CYP1A1 sa majú používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

### *Súbežné užívanie s liekmi zvyšujúcimi žalúdočné pH*

Riociguát vykazuje zníženú rozpustnosť pri neutrálnom pH v porovnaní s kyslým prostredím. Súbežná liečba liekmi zvyšujúcimi pH v hornom gastrointestinálnom trakte môže viesť k nižšej perorálnej biologickej dostupnosti.



Súbežné podávanie antacida hydroxidu hlinitého / hydroxidu horečnatého znižovalo u riociguátu priemernú hodnotu AUC o 34 % a priemernú hodnotu  $C_{max}$  o 56 % (pozri časť 4.2). Antacidá sa majú podávať aspoň 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po riociguáte.

#### *Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4*

Bosentan, známy ako stredne silný induktor enzýmu CYP3A4, viedol u pacientov s PAH k poklesu ustálených plazmatických koncentrácií riociguátu o 27 % (pozri časti 4.1 a 5.1). Pri súčasnom používaní bosentanu sa riadte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie riociguátu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napríklad fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný) môže tiež viesť ku zníženej plazmatickej koncentrácii riociguátu. Pri súčasnom používaní silných induktorov enzýmu CYP3A4 sa riadte odporúčaniami pre titráciu dávky (pozri časť 4.2).

#### *Fajčenie*

U fajčiarov cigariet je expozícia riociguátu znížená o 50-60 % (pozri časť 5.2). Preto sa pacientom odporúča prestať fajčiť (pozri časť 4.2).

#### Účinky riociguátu na iné látky

Riociguát a jeho hlavný metabolit sú *in vitro* silnými inhibítormi enzýmu CYP1A1. Preto nemožno vylúčiť klinicky významné liekové interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sa výrazne eliminujú prostredníctvom biotransformácie sprostredkovanej enzýmom CYP1A1, ako sú napríklad erlotinib alebo granisetron.

Riociguát a jeho hlavný metabolit nie sú pri terapeutických plazmatických koncentráciách *in vitro* inhibítormi ani induktormi hlavných izoform CYP (vrátane CYP 3A4) ani transportérov (napríklad P-gp / BCRP).

Pacientky nesmú počas liečby Adempasom otehotnieť (pozri časť 4.3). Riociguát (2,5 mg trikrát denne) nemal klinicky významný účinok na plazmatické hladiny kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich levonorgestrel a etinylestradiol, keď bol súčasne podávaný zdravým subjektom ženského pohlavia. Na základe tohto skúšania a toho, že riociguát neindukuje žiadny významný metabolický enzým, sa taktiež neočakávajú žiadne farmakokinetické interakcie s inými hormonálnymi kontraceptívami.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku / Antikonцепcia

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Adempasom používať účinnú antikoncepciu.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití riociguátu u gravidných žien. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a prechod cez placentu (pozri časť 5.3). Preto je Adempas počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Odporúčajú sa testy gravidity na mesačnej báze.

## Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití riociguátu u žien počas dojčenia. Údaje zo skúšaní na zvieratách naznačujú, že riociguát sa vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu potenciálu závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí sa Adempas nemá používať počas dojčenia. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Počas liečby týmto liekom sa má dojčenie ukončiť.

## Fertilita

Nevykonalí sa žiadne špecifické skúšania riociguátu u ľudí na vyhodnotenie vplyvov na fertilitu. V skúšaní reprodukčnej toxicity u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia pre ľudí je neznámy.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Adempas má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Bol hlásený závrat, ktorý môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti by si mali byť pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov vedomí toho, ako reagujú na tento liek.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Adempasu sa vyhodnocovala v skúšaniach fázy III u 681 pacientov s CTEPH a PAH, ktorí užíli aspoň jednu dávku riociguátu (pozri časť 5.1).

Väčšinu z nežiaducich reakcií spôsobuje relaxácia buniek hladkých svalov v cievnom systéme alebo gastrointestinálnom trakte.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami vyskytujúcimi sa u  $\geq 10\%$  pacientov počas liečby Adempasom (až do 2,5 mg trikrát denne) boli bolesť hlavy, závrat, dyspepsia, periférny edém, nevoľnosť, hnačka a vracanie.

U pacientov s CTEPH alebo PAH liečených Adempasom sa pozorovali prípady závažnej hemoptýzy a krvácania z pľúc, vrátane prípadov končiacich úmrtím (pozri časť 4.4).

Bezpečnostný profil Adempasu u pacientov s CTEPH a PAH sa zdal byť podobný, a preto sú nežiaduce reakcie identifikované z placebom kontrolovaných 12- a 16-týždňových klinických skúšaní uvedené v tabuľke nižšie ako združené frekvencie (pozri tabuľku 1).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené s Adempasom sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1:** Nežiaduce reakcie hlásené s Adempasom v skúšaniach fázy III

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		gastroenteritída	
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia (vrát. príslušných lab. parametrov)	
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie	
Poruchy ciev		hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hemoptýza, epistaxa, upchatý nos	krvácanie z pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dyspepsia, hnačka, nevoľnosť, vracanie	gastritída, gastroezofageálne refluxné ochorenie, dysfágia, bolesti gastrointestinálneho traktu a brucha, zápcha, abdominálna distenzia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém		

\* v nekontrolovaných dlhodobých rozširujúcich skúšaniach bolo hlásené fatálne krvácanie z pľúc

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: [https://portal.sukl.sk/eskadra/..](https://portal.sukl.sk/eskadra/)

#### **4.9 Predávkovanie**

Bolo hlásené náhodné predávkovanie s celkovými dennými dávkami 9 až 25 mg riociguátu po dobu 2 až 32 dní. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorujú pri nižších dávkach (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby zaviesť štandardné podporné opatrenia. V prípade výraznej hypotenzie sa môže vyžadovať aktívna kardiovaskulárna podpora. Z dôvodu vysokého naviazania riociguátu na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bol dialyzovateľný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva (antihypertenzíva na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)

ATC kód: C02KX05

#### Mechanizmus účinku

Riociguát je stimulatorom rozpustnej guanylátcyklázy (sGC), enzýmu v srdcovo-pľúcnom systéme a receptora pre oxid dusnatý (NO). Keď sa NO naviaže na sGC, tento enzým katalyzuje syntézu signalizačnej molekuly cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Vnútrobnkový cGMP hrá dôležitú rolu v regulačných procesoch, ktoré ovplyvňujú vaskulárny tonus, proliferáciu, fibrózu a zápal. Pľúcna hypertenzia je spojená s dysfunkciou endotelu, poruchou syntézy NO a nedostatočnou stimuláciou dráhy NO-sGC-cGMP.

Riociguát má duálny režim účinku. Zvyšuje citlivosť sGC na endogénny NO prostredníctvom stabilizácie väzby NO-sGC. Riociguát tiež priamo stimuluje sGC nezávisle od NO.

Riociguát obnovuje dráhu NO-sGC-cGMP a vedie k zvýšenému generovaniu cGMP.

#### Farmakodynamické účinky

Riociguát obnovuje dráhu NO-sGC-cGMP, čo má za následok významné zlepšenie pľúcnych vaskulárnych hemodynamických parametrov a zvýšenie tolerancie záťaže.

Existuje priamy vzťah medzi plazmatickou koncentráciou riociguátu a hemodynamickými parametrami, ako sú napríklad systémová a pľúcna vaskulárna rezistencia, systolický krvný tlak a srdcový výdaj.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Účinnosť u pacientov s CTEPH*

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (CHEST-1) u 261 dospelých pacientov s neoperovateľnou chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou (CTEPH) (72 %) alebo pretrvávajúcou alebo recidivujúcou CTEPH po pľúcnej endarterektómii (PEA, 28 %). Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg trikrát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 8 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena z východiskovej, na placebo upravenej, hodnoty vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) pri poslednej návšteve (16. týždeň).

Pri poslednej návšteve dosiahlo u pacientov liečených riociguátom zvýšenie 6MWD hodnotu 46 m (95 % interval spoľahlivosti (CI): 25 m až 67 m,  $p < 0,0001$ ), v porovnaní s placebom. Výsledky boli v súlade s hlavnými vyhodnocovanými podskupinami (analýza ITT, pozri tabuľku 2).

**Tabuľka 2:** Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní CHEST-1 pri poslednej návšteve

<b>Celková populácia pacientov</b>	<b>Riociguát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI, [hodnota p]	46 25 až 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Pacienti s funkčnou triedou III</b>	<b>Riociguát (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	56 29 až 83	
<b>Pacienti s funkčnou triedou II</b>	<b>Riociguát (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	25 -10 to 61	
<b>Populácia neoperovateľných pacientov</b>	<b>Riociguát (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Východisková hodnota (m)[SD]	335 [83]	351 [75]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	54 29 až 79	
<b>Populácia pacientov s CTEPH po PEA</b>	<b>Riociguát (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	27 -10 až 63	

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov.

**Tabuľka 3:** Účinky riociguátu v skúšaní CHEST-1 na PVR, NT-proBNP a funkčnú triedu WHO pri poslednej návšteve

<b>PVR</b>	<b>Riociguát (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Východisková hodnota ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdiel v porovnaní s placebom ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) 95 % CI, [hodnota p]	-246,4 -303,3 až -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-pro BNP</b>	<b>Riociguát (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
Východisková hodnota (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Rozdiel v porovnaní s placebom (ng/l) 95 % CI, [hodnota p]	-444,0 -843,0 až -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Zmena funkčnej triedy podľa WHO</b>	<b>Riociguát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Zlepšená	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabilná	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Zhoršená	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
Hodnota p	0,0026	

PVR= pľúcna vaskulárna rezistencia

Nežiaduce udalosti vedúce k predčasnému ukončeniu liečby sa vyskytovali s podobnou frekvenciou v oboch liečebných skupinách (individuálna titrácia dávky (ITD) riociguátu 1,0-2,5 mg: 2,9 %, placebo: 2,3 %).

#### Dlhodobá liečba

Otvorené pokračujúce skúšanie (CHEST-2) zahŕňalo 237 pacientov, ktorí ukončili skúšanie CHEST-1. V skúšaní CHEST-2 dostávali všetci pacienti individuálne titrovanú dávku riociguátu maximálne 2,5 mg trikrát denne.

Priemerná zmena hodnoty 6MWD z východiskovej hodnoty po 12. týždeň (posledné pozorovanie do 12. týždňa) v skúšaní CHEST-2 (28 týždňov v rámci skúšania CHEST-1 + CHEST-2) bola 57 m v skupine predtým liečenej 1,0-2,5 mg riociguátu a 43 m v skupine predtým liečenej placebom. Zlepšenia hodnoty 6MWD v skúšaní CHEST-2 pretrvávali počas 2 rokov. Priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola pre celkovú populáciu (n=237) 57 m po 6 mesiacoch (n=218), 51 m po 9 mesiacoch (n=219), 52 m po 12 mesiacoch (n=209) a 48 m po 24 mesiacoch (n=193).

Pravdepodobnosť ročného prežívania bola 97 %, dvojročného 93 % a trojročného 89 %. Ročné prežívanie pacientov s funkčnou triedou II (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 97 %, dvojročné 94 % a trojročné 90 %, a u pacientov s funkčnou triedou III (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 97 %, 93 % a 88 % v uvedenom poradí.

#### *Účinnosť u pacientov s PAH*

Vykonalo sa randomizované, dvojito zaslepené, multinárodné, placebom kontrolované skúšanie fázy III (PATENT-1) u 443 dospelých pacientov s PAH (individuálna titrácia dávky riociguátu do 2,5 mg trikrát denne: n=254, placebo: n=126, „obmedzená“ titrácia dávky riociguátu (CT) do 1,5 mg (skupina na zhodnotenie dávky, bez vykonania štatistického testovania, n=63)). Pacienti boli buď

predtým neliečení (50 %) alebo predtým liečení ERA (43 %) alebo prostacyklínovým analógom inhalovaným (iloprost), perorálnym (beraprost) alebo subkutánnym (treprostinil); 7 %) a mali diagnostikovanú idiopatickú alebo hereditárnu PAH (63,4 %), PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (25,1 %) a kongenitálne ochorenie srdca (7,9 %).

Počas prvých 8 týždňov bol riociguát titrovaný každé 2 týždne podľa systolického krvného tlaku pacienta a prejavov alebo príznakov hypotenzie na optimálnu individuálnu dávku (rozsah 0,5 mg až 2,5 mg trikrát denne), ktorá sa potom udržiavala po dobu ďalších 4 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola zmena hodnoty 6MWD od vstupnej do poslednej návštevy (12. týždeň) porovnaná so zmenou u placeba.

Pri poslednej návšteve dosiahlo zvýšenie 6MWD s individuálnou titráciou dávky (ITD) riociguátu hodnotu 36 m (95 % CI: 20 m až 52 m;  $p < 0,0001$ ) v porovnaní s placebom. Predtým neliečení pacienti ( $n=189$ ) sa zlepšili o 38 m a predtým liečení pacienti ( $n=191$ ) o 36 m (analýza ITT, pozri tabuľku 4). Ďalšia exploratívna analýza podskupín odhalila liečebný účinok s hodnotou 26 m, (95 % CI: 5 m až 46 m) u pacientov predtým liečených pomocou ERA ( $n=167$ ) a liečebný účinok s hodnotou 101 m (95 % CI: 27 m až 176 m) u pacientov predtým liečených prostacyklínovými analógmi ( $n=27$ ).

**Tabuľka 4:** Účinky riociguátu na 6MWD v skúšaní PATENT-1 pri poslednej návšteve

<b>Celková populácia pacientov</b>	<b>Riociguát ITD (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguát CT (n=63)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI, [hodnota p]	36 20 m až 52 m [ $< 0,0001$ ]		
<b>Pacienti s funkčnou triedou III</b>	<b>Riociguát ITD (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riociguát CT (n=39)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	58 35 to 81		
<b>Pacienti s funkčnou triedou II</b>	<b>Riociguát ITD (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguát CT (n=19)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Rozdiel v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	10 -11 to 31		
<b>Populácia predtým neliečených pacientov</b>	<b>Riociguát ITD (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguát CT (n=32)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Zmena v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	38 14 m až 62 m		
<b>Populácia predtým liečených pacientov</b>	<b>Riociguát ITD (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguát CT (n=31)</b>
Východisková hodnota (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Zmena v porovnaní s placebom (m) 95 % CI	36 15 m až 56 m		

Zlepšenie tolerancie záťaže bolo sprevádzané konzistentným zlepšením viacerých klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov. Tieto nálezy boli v súlade so zlepšeniami ďalších hemodynamických parametrov (pozri tabuľku 5).



**Tabuľka 5: Účinky riociguátu v skúšaní PATENT-1 na PVR a NT-proBNP pri poslednej návšteve**

<b>PVR</b>	<b>Riociguát ITD (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riociguát CT (n=58)</b>
Východisková hodnota ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty PVR ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Zmena v porovnaní s placebom ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) 95 % CI, [hodnota p]	-225,7 -281,4 až -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguát ITD (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riociguát CT (n=54)</b>
Východisková hodnota (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1 189,7 [1 404,7]
Priemerná zmena z východiskovej hodnoty (ng/l) [SD]	-197,9 [1 721,3]	232,4 [1 011,1]	-471,5 [913,0]
Zmena v porovnaní s placebom (ng/l) 95 % CI, [hodnota p]	-431,8 -781,5 až -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Zmena funkčnej triedy podľa WHO</b>	<b>Riociguát ITD (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riociguát CT (n=63)</b>
Zlepšená	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabilná	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Zhoršená	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
Hodnota p	0,0033		

U pacientov liečených riociguátom dochádzalo k významnému oneskoreniu času do klinického zhoršenia v porovnaní s pacientmi liečenými placebom ( $p=0,0046$ ; rozvrstvený log-rank test) (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6: Účinky riociguátu v skúšaní PATENT-1 na udalosti klinického zhoršenia**

<b>Udalosti klinického zhoršenia</b>	<b>Riociguát ITD (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguát CT (n=63)</b>
Pacienti s akýmkoľvek klinickým zhoršením	3 (1,2 %)	8 (6,3 %) <sup>‡</sup>	2 (3,2 %)
Úmrtie	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalizácia z dôvodu PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Zníženie hodnoty 6MWD z dôvodu PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Pretrvávajúce zhoršenie funkčnej triedy z dôvodu PH	0	1 (0,8 %)	0
Začiatok novej liečby PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Pacienti liečení riociguátom vykazovali významné zlepšenie skóre dyspnoe Borg CR 10 (priemerná zmena z východiskovej hodnoty (SD): riociguát -0,4 (2), placebo 0,1 (2),  $p=0,0022$ ).

Nežiaduce udalosti vedúce k predčasnemu ukončeniu liečby sa vyskytovali v oboch liečebných skupinách s riociguátom menej často než v skupine s placebom (riociguát ITD 1,0-2,5 mg: 3,1 %, riociguát CT: 1,6 %, placebo: 7,1 %).

#### Dlhodobá liečba

Otvorené pokračujúce skúšanie (PATENT-2) zahŕňalo 396 pacientov, ktorí ukončili skúšanie PATENT-1 k určenému dátumu. V skúšaní PATENT-2 dostávali všetci pacienti individuálne stanovenú dávku riociguátu do 2,5 mg trikrát denne. Priemerná zmena hodnoty 6MWD

z východiskovej hodnoty po 12. týždeň (posledné pozorovanie do 12. týždňa) v skúšaní PATENT-2 (24 týždňov v rámci skúšania PATENT-1 + PATENT-2) bola 52 m v skupine predtým liečenej 1,0-2,5 mg riociguátu, 45 m v skupine predtým liečenej placebom a 52 m v skupine predtým liečenej 1,0-1,5 mg riociguátu. Zlepšenia hodnoty 6MWD v skúšaní PATENT-2 pretrvávali počas 2 rokov. Priemerná zmena z východiskovej hodnoty bola pre celkovú populáciu (n=396) 53 m po 6 mesiacoch (n=366), 52 m po 9 mesiacoch (n=354), 50 m po 12 mesiacoch (n=351) a 46 m po 24 mesiacoch (n=316)

Pravdepodobnosť ročného prežívania bola 97 %, dvojročného 93 % a trojročného 88 %. Ročné prežívanie pacientov s funkčnou triedou II (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 98 %, dvojročné 96 % a trojročné 93 %, a u pacientov s funkčnou triedou III (podľa WHO) na začiatku liečby bolo 96 %, 91 % a 84 % v uvedenom poradí.

### Pacienti s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP)

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy II, kontrolovaná placebom (RISE-IIP), ktorá hodnotí účinnosť a bezpečnosť riociguátu u pacientov so symptomatickou pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (PH-IIP), bola predčasne ukončená z dôvodu zvýšeného rizika úmrtia a závažných nežiaducich udalostí u pacientov liečených riociguátom a nedostatočnej účinnosti. Viac pacientov užívajúcich riociguát zomrelo (11 % oproti 4 %) a malo závažné nežiaduce udalosti (37 % oproti 23 %) počas hlavnej fázy skúšania. V dlhodobom pokračovaní zomrelo viac pacientov v skupine, kde bolo placebo zmenené na riociguát (21 %), ako v tej, kde pokračovali v liečbe riociguátom (3%).

Riociguát je preto kontraindikovaný u pacientov s pľúcnou hypertenziou súvisiacou s idiopatickou intersticiálnou pneumóniou (pozri časť 4.3).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s Adempasom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe pľúcnej hypertenzie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť riociguátu je vysoká (94 %). Riociguát sa rýchlo absorbuje s maximálnymi koncentráciami ( $C_{max}$ ) dosahovanými 1-1,5 hodiny po užití tablety. Užívanie s jedlom mierne znižovalo hodnotu AUC riociguátu, hodnota  $C_{max}$  bola znížená o 35 %.

Biologická dostupnosť (AUC a  $C_{max}$ ) Adempasu podávaného perorálne vo forme rozdrvenej tablety rozmiešanej v jablčnom pyré alebo vo vode je porovnateľná s celou tabletou (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

U ľudí je väzba na plazmatické bielkoviny vysoká a dosahuje úroveň približne 95 %, pričom hlavnými väzbovými zložkami sú sérový albumín a alfa 1-kyslý glykoproteín. Distribučný objem je stredne veľký, pričom v ustálenom stave dosahuje približne 30 l.

## Biotransformácia

N-demetylácia, katalyzovaná enzýmami CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavnou dráhou biotransformácie riociguátu majúcou za následok to, že jeho hlavným aktívnym metabolitom v obehu je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riociguátu), ktorý sa ďalej metabolizuje na farmakologicky neaktívny N-glukuronid.

CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavného metabolitu riociguátu v pečeni a pľúcach a je o ňom známe, že je indukovateľný prostredníctvom polycyklických aromatických uhľovodíkov, ktoré sú prítomné napríklad v cigaretovom dyme.

## Eliminácia

Celkový riociguát (východisková zlúčenina a metabolity) sa vylučuje prostredníctvom renálnych (33-45 %) aj biliárno/fekálnych ciest (48-59 %). Približne 4-19 % z podanej dávky sa vylúčilo ako nezmenený riociguát prostredníctvom obličiek. Približne 9-44 % z podanej dávky sa zistilo ako nezmenený riociguát v stolici.

Na základe údajov *in vitro* sa zistilo, že riociguát a jeho hlavný metabolit sú substrátmi transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, proteín rezistencie voči rakovine prsníka). Riociguát so systémovým klírensom približne 3-6 l/h možno klasifikovať ako liek s nízkym klírensom. Počas eliminácie je približne 7 hodín u zdravých subjektov a približne 12 hodín u pacientov.

## Linearita

Farmakokinetické vlastnosti riociguátu sú lineárne od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuálna variabilita (CV) expozície riociguátu (AUC) naprieč všetkými dávkami je približne 60 %.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Pohlavie*

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu ovplyvnené pohlavím.

### *Pediatrická populácia*

Neboli vykonané žiadne skúšania skúmajúce farmakokinetické vlastnosti riociguátu u pediatrických pacientov.

### *Starší pacienti*

Starší pacienti (65 rokov alebo starší) vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie ako mladší pacienti, s priemernými hodnotami AUC približne o 40 % vyššími, predovšetkým z dôvodu zníženého (zdanlivého) celkového a renálneho klírnsu.

### *Rozdiely medzi etnikami*

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely medzi etnikami.

### *Rôzne hmotnostné kategórie*

Farmakokinetické údaje neodhalili žiadne významné rozdiely v expozícii riociguátu z dôvodu hmotnosti.

### *Poškodenie funkcie pečene*

U pacientov s cirhózou (nefajčiarov) s miernym poškodením funkcie pečene (klasifikovanou ako Child-Pugh A) bola priemerná hodnota parametra AUC riociguátu zvýšená o 35 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi, čo je v rámci bežnej intraindividuálnej variability. U pacientov s cirhózou (nefajčiarov) so stredne závažným poškodením funkcie pečene (klasifikovanou ako Child-Pugh B) bola priemerná hodnota parametra AUC riociguátu zvýšená o 51 % v porovnaní so zdravými kontrolnými subjektmi. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so závažným poškodením funkcie pečene (klasifikovanou ako Child-Pugh C).

Pacienti s ALT >3 x ULN a bilirubínom >2 x ULN sa neskúmali (pozri časť 4.4).

### *Poškodenie funkcie obličiek*

Celkovo boli priemerné dávkovo a hmotnostne normalizované hodnoty expozície riociguátu vyššie u pacientov s poškodením funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Zodpovedajúce hodnoty pre hlavný metabolit boli vyššie u pacientov s poškodením funkcie obličiek v porovnaní so zdravými subjektmi. U nefajčiarov s miernym (klírens kreatinínu 80-50 ml/min), stredne závažným (klírens kreatinínu < 50-30 ml/min) alebo závažným (klírens kreatinínu < 30 ml/min) poškodením funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie riociguátu (AUC) zvýšené o 53 %, 139 % alebo 54 %, v uvedenom poradí.

Údaje o pacientoch s klírensom kreatinínu < 30 ml/min sú obmedzené a pre pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Z dôvodu vysokej väzbovosti riociguátu na plazmatické proteíny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických skúšaní bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podaní, fototoxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne špecifické riziko pre ľudí.

Účinky, ktoré sa pozorovali v skúšaniach toxicity po opakovanom podávaní, boli väčšinou spôsobené zvýšenou farmakodynamickou aktivitou riociguátu (hemodynamické účinky a relaxačné účinky na hladké svaly).

U rastúcich, mladých a dospievajúcich potkanov sa pozorovali účinky na tvorbu kostí. U mladých potkanov tieto zmeny pozostávali zo zhrubnutia hubovitej kosti a z hyperostózy a premodelovania metafýzovej a diafýzovej kosti, zatiaľ čo u dospievajúcich potkanov sa pozorovalo celkové zvýšenie kostnej hmoty. U dospelých potkanov sa nepozorovali žiadne takéto účinky.

V skúšaní fertility u potkanov sa pozorovali znížené hmotnosti semenníkov pri systémovej expozícii na úrovni približne 7-násobku ľudskej expozície, nepozorovali sa však žiadne účinky na fertilitu samcov ani samíc. Pozoroval sa stredný prechod cez placentárnu bariéru. Skúšania vývojovej toxicity u potkanov a králikov preukázali reprodukčnú toxicitu riociguátu. U potkanov sa pozorovala zvýšená miera výskytu srdcových porúch, ako aj znížená miera brezivosti z dôvodu predčasnej resorpcie pri systémovej expozícii matky na úrovni približne 7-násobku ľudskej expozície (2,5 mg trikrát denne). U králikov sa pozorovali počínajúc od systémovej expozície na úrovni približne 3-násobku ľudskej expozície (2,5 mg trikrát denne) výskyt potratu a fetálnej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
krospovidón (typ B)  
hypromelóza 5 cP  
magnéziumstearát  
monohydrát laktózy  
nátriumlaurylsulfát

#### Filmový obal:

hydroxypropylcelulóza  
hypromelóza 3 cP  
propylénglykol (E 1520)  
oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E 172) (len v 1 mg, 1,5 mg, 2 mg a 2,5 mg tabletách)  
červený oxid železitý (E 172) (len v 2 mg a 2,5 mg tabletách)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre z PP/hliníkovej fólie.  
Veľkosť balenia: 42, 84, 90 alebo 294 filmom obalených tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

### Adempas 0,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg filmom obalené 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 filmom obalené tablety

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

### Adempas 2 mg filmom obalené 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 filmom obalené tablety

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. marca 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. januára 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.