

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane
Adempas 1 mg tabletki powlekane
Adempas 1,5 mg tabletki powlekane
Adempas 2 mg tabletki powlekane
Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg riocyguatu.

Adempas 1 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg riocyguatu.

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 1,5 mg riocyguatu.

Adempas 2 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg riocyguatu.

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg riocyguatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana 0,5 mg zawiera 37,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 1 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 37,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana 1,5 mg zawiera 36,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 2 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana 2 mg zawiera 36,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletki powlekana 2,5 mg zawiera 35,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

- Tabletki 0,5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 0,5 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 1 mg: jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 1,5 mg: pomarańczowo-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1.5 i "R" po drugiej stronie.

- Tabletki 2 mg: jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 i "R" po drugiej stronie.
- Tabletki 2,5 mg: czerwono-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2.5 i "R" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)

Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II do III wg WHO:

- z nieoperowalnym CTEPH;
 - z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym;
- w celu poprawy wydolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. *Pulmonary arterial hypertension*)

Adempas w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Skuteczność wykazano wśród populacji pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu CTEPH lub PAH.

Dawkowanie

Dostosowywanie dawki

Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin (patrz punkt 5.2).

Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi ≥ 95 mmHg i pacjent nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. U niektórych pacjentów z PAH możliwe jest uzyskanie odpowiedniej odpowiedzi w teście 6-minutowego marszu (6MWD, ang. *six-minute walk distance*) przy dawce 1,5 mg trzy razy na dobę (patrz punkt 5.1). Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że pacjent nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i pacjent wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę.

Dawka podtrzymująca

Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.

Stosowanie z jedzeniem

Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli u pacjenta występuje skłonność do niedociśnienia, nie zaleca się zmieniać sposobu przyjmowania leku Adempas z posiłkiem na bez posiłku, gdyż powoduje to wzrost stężenia riocyguatu przyjmowanego bez posiłku w porównaniu do przyjmowania z posiłkiem (patrz punkt 5.2).

Przerwanie leczenia

Jeśli leczenie musi być przerwane na 3 dni lub dłużej, leczenie należy ponownie rozpocząć dawką 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie i kontynuować ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

Przejście pomiędzy inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) a riocyguatem

Stosowanie syldenafilu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem riocyguatu. Stosowanie tadalafilu musi zostać przerwane co najmniej 48 godzin przed podaniem riocyguatu. Stosowanie riocyguatu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem inhibitora PDE5. Zaleca się monitorowanie oznak i objawów niedociśnienia po każdym przejściu (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Indywidualne dostosowanie dawki na początku leczenia umożliwia dopasowanie dawki do potrzeb pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (65 lat lub starsi) istnieje większe ryzyko niedociśnienia i dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) i dlatego stosowanie produktu leczniczego Adempas jest przeciwwskazane u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych. Z tego powodu produkt leczniczy Adempas nie jest zalecany u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <80-30 ml/min) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy Adempas (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Pacjenci otrzymujący stabilne dawki silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP / glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP)

Rozpoczynając leczenie produktem Adempas u pacjentów otrzymujących stabilne dawki silnie działających wielotorowych inhibitorów CYP i P-gp/BCRP, takich jak leki przeciwgrzybiczne z grupy azoli (np. ketokonazol, pozakonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir), należy rozważyć początkową dawkę 0,5 mg trzy razy na dobę, aby złagodzić ryzyko niedociśnienia. Należy monitorować objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia na początku i w trakcie leczenia. Jeśli u pacjenta przyjmującego Adempas w dawkach większych lub równych 1,0 mg wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności riocyguatu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych klinicznych. Dane niekliniczne wskazują na działania niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tych odkryć należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży.

Pacjenci palący

Pacjentom aktualnie palącym należy doradzić zaprzestanie palenia tytoniu z powodu ryzyka słabszej odpowiedzi. Stężenie riocyguatu w osoczu pacjentów palących jest mniejsze w porównaniu z pacjentami niepalącymi. U pacjentów palących lub rozpoczynających palenie podczas leczenia może być konieczne zwiększenie dawki do maksymalnej dawki dobowej 2,5 mg trzy razy na dobę (patrz punkty 4.5 i 5.2).

U pacjentów, którzy zaprzestaną palenia tytoniu, może być konieczne zmniejszenie dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Rozkruszone tabletki

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki Adempas można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkty 4.2. i 4.5).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.4, 4.5, 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw poppersy (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z innymi rozpuszczalnymi stymulatorami cyklicznej guanylanowej.
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.
- Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IP) (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tętnicznym nadciśnieniu płucnym badania riocyguatu przeprowadzono głównie w postaciach związanych z idiopatycznym lub dziedzicznym PAH i PAH związanym z chorobą tkanki łącznej. Stosowanie riocyguatu w innych niebadanych postaciach PAH nie jest zalecane (patrz punkt 5.1). W przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym, stosuje się z wyboru endarterektomię płucną, ponieważ daje ona możliwość wyleczenia. Zgodnie ze standardową praktyką medyczną, przed rozpoczęciem leczenia riocyguatem ekspert powinien ocenić możliwość operacji.

Zarostowa choroba żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan sercowo-naczyniowy pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (PVOD, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*). Z tego powodu podawanie riocyguatu takim pacjentom nie jest zalecane. W przypadku wystąpienia objawów obrzęku płuc należy rozważyć możliwość wystąpienia powiązanej PVOD i należy przerwać leczenie riocyguatem.

Krwawienie z dróg oddechowych

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym występuje większe prawdopodobieństwo krwawienia z dróg oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe. Zalecane jest dokładne kontrolowanie pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Ryzyko ciężkich i zakończonych zgonem krwawień z dróg oddechowych może być jeszcze większe podczas leczenia riocyguatem, zwłaszcza w przypadku występowania czynników ryzyka, takich jak niedawne epizody ciężkiego krwiopłucia, w tym przypadki leczone za pomocą embolizacji tętnicy oskrzelowej. Stosowania riocyguatu należy unikać u pacjentów z ciężkim krwiopłuciem w wywiadzie lub u pacjentów poddanych uprzednio embolizacji tętnicy oskrzelowej. W przypadku krwawienia z dróg oddechowych lekarz przepisujący powinien regularnie oceniać stosunek korzyści i ryzyka kontynuowania leczenia.

Ciężkie krwawienie wystąpiło u 2,4% (12/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie krwiopłucie wystąpiło u 1% (5/490) pacjentów przyjmujących riocyguat w porównaniu z 0/214 pacjentów przyjmujących placebo, w tym jeden przypadek zakończony zgonem. Ciężkie zdarzenia krwotoczne obejmowały również dwie pacjentki z krwawieniem z pochwy, dwie osoby z krwotokiem w miejscu cewnikowania, pojedyncze przypadki krwiaka podtwardówkowego, wmiotów z krwią, i krwotoku w jamie brzusznej.

Niedociśnienie

Riocyguat posiada właściwości rozszerzające naczynia, co może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia krwi. Przed przepisaniem riocyguatu lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy działanie rozszerzające naczynia może mieć niekorzystny wpływ na pacjentów z określonymi chorobami towarzyszącymi (np. pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnadciśnieniowe lub z niedociśnieniem spoczynkowym, hipowolemią, ciężkim zwężeniem drogi odpływu lewej komory serca lub zaburzeniami czynności układu autonomicznego).

Riocyguatu nie wolno stosować u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 95 mmHg (patrz punkt 4.3). Pacjenci w wieku powyżej 65 lat są bardziej zagrożeni niedociśnieniem. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania riocyguatu tym pacjentom.

Zaburzenia czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących pacjentów dializowanych i dlatego produkt leczniczy Adempas nie jest zalecany u tych pacjentów. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do kluczowych badań. Ekspozycja na riocyguat jest większa u tych pacjentów (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak doświadczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh); riocyguat jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Dane farmakokinetyczne wykazują, że większa ekspozycja na riocyguat była obserwowana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh). (patrz punkt 5.2). Należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

Brak doświadczenia klinicznego z riocyguatem u pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych (>3 x górna granica normy (GGN)) lub z podwyższonym stężeniem bilirubiny bezpośredniej (>2 x GGN) przed rozpoczęciem leczenia; riocyguat nie jest zalecany dla tych pacjentów.

Ciąża / antykoncepcja

Produkt leczniczy Adempas jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3). Dlatego kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

Pacjenci palący

Stężenia riocyguatu w osoczu u osób palących są zmniejszone w porównaniu do niepalących. U pacjentów, którzy rozpoczynają lub rzucają palenie podczas leczenia riocyguatem może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

- Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp / BCRP (ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, pozakonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) powoduje wyraźne zwiększenie ekspozycji na riocyguat (patrz punkty 4.5 i 5.2).
- Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta przed przepisaniem leku Adempas u pacjentów przyjmujących stabilne dawki silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP i P-gp/BCRP. Aby złagodzić ryzyko niedociśnienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki i monitorowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia (patrz punkty 4.2 i 4.5).
- U pacjentów otrzymujących stabilne dawki leku Adempas nie zaleca się rozpoczynania stosowania silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP i P-gp/BCRP, ponieważ ze względu na ograniczone dane nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania. Należy rozważyć inne metody leczenia.
- Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi inhibitorami CYP1A1, takimi jak inhibitorem kinazy tyrozynowej erlotynibem, i silnymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP), takimi jak lek immunosupresyjny cyklosporyna A, może zwiększać ekspozycję na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania tych produktów leczniczych. Należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć zmniejszenie dawki riocyguatu.

Adempas zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Adempas zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Azotany

W badaniu klinicznym największa dawka produktu leczniczego Adempas (2,5 mg tabletki trzy razy na dobę) nasilała działanie obniżające ciśnienie krwi podawanej podjęzykowo nitrogliceryny (0,4 mg), przyjmowanej 4 i 8 godzin po podaniu dawki riocyguatu. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Adempas z azotanami lub produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azoty

amylu) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach odurzających/pobudzających, np. tzw poppersy jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Inhibitory PDE 5

Badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych wykazały addytywne działanie zmniejszające systemowe ciśnienie krwi w przypadku skojarzenia z syldenafilem lub wardenafilem. Przy zwiększonych dawkach w niektórych przypadkach obserwowano ponadaddytywne działanie na systemowe ciśnienie krwi.

W rozpoznawczym badaniu interakcji z udziałem 7 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg trzy razy na dobę), dawki pojedyncze riocyguatu (kolejno 0,5 mg i 1 mg) wykazywały addytywne działanie hemodynamiczne. W badaniu tym nie badano dawek powyżej 1 mg riocyguatu.

Przeprowadzono 12-tygodniowe badanie leczenia skojarzonego z udziałem 18 pacjentów z PAH, otrzymujących stabilne leczenie syldenafilem (20 mg trzy razy na dobę) i riocyguatem (1,0 mg do 2,5 mg trzy razy na dobę) w porównaniu z syldenafilem w monoterapii. W długookresowej części stanowiącej przedłużenie tego badania (bez grupy kontrolnej) jednoczesne stosowanie syldenafilu i riocyguatu prowadziło do wysokiego odsetka przerwania leczenia, głównie z powodu niedociśnienia. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Badanie RESPITE było 24-tygodniowym, niekontrolowanym badaniem mającym na celu zbadanie przejścia z inhibitorów PDE5 na riocyguat, u 61 dorosłych pacjentów z PAH na stabilnej dawce inhibitorów PDE5. Wszyscy pacjenci w badaniu należeli do III klasy czynnościowej według klasyfikacji WHO i u 82% spośród tych pacjentów zastosowano leczenie podstawowe antagonistą receptora endoteliny (ERA). W przypadku przejścia z inhibitorów PDE5 na riocyguat, średni czas bez leczenia dla syldenafilu to 1 dzień i dla tadalafilu to 3 dni. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach kluczowych; nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w okresie przejściowym. Sześciu pacjentów (10%) doświadczyło co najmniej raz pogorszenia stanu klinicznego, w tym wystąpiły 2 zgony niezwiązane z lekiem stosowanym w badaniu. Zmiany w stosunku do stanu początkowego wskazywały na korzystne efekty u wybranych pacjentów, np. poprawa wyników badania 6MWD (+31m), stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) i WHO FC I/II/III/IV, % (2/52/46/0), wskaźnika sercowego (+0,3 l/min/m²).

Rozpuszczalne stymulatory cykazy guanylanowej

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi rozpuszczalnymi stymulatorami cykazy guanylanowej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Warfaryna/fenprokumon

Jednoczesne leczenie riocyguatem i warfaryną nie zmieniało czasu protrombinowego wydłużonego przez lek przeciwzakrzepowy. Nie jest również spodziewane, aby jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonem) zmieniało czas protrombinowy.

In vivo wykazano brak interakcji farmakokinetycznych między riocyguatem a substratem CYP2C9 warfaryną.

Kwas acetylosalicylowy

Riocyguat nie wydłużał czasu krwawienia spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy ani nie miał wpływu na agregację płytek krwi u ludzi.

Oddziaływanie innych substancji na riocyguat

Riocyguat jest usuwany głównie przez metabolizm tlenowy zależny od cytochromu P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), bezpośrednio wydalanie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kąłem i wydalanie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

Jednoczesne stosowanie z silnie działającymi, wielotorowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP

Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (HAART)

W warunkach *in vitro* abakawir, ryłpiwiryna, efawirenz, rytonawir, kobicystat i elwitegrawir hamowały CYP1A1 i metabolizm riocyguatu – w tej kolejności, tzn. abakawir okazał się najsilniejszym inhibitorem. Kobicystat, rytonawir, atazanawir i darunawir są dodatkowo klasyfikowane jako inhibitory CYP3A. Ponadto rytonawir wykazał hamowanie P-gp.

Wpływ HAART (w tym różnych kombinacji abakawiru, atazanawiru, kobicystatu, darunawiru, dolutegrawiru, efawirenz, elwitegrawiru, emtrycytabiny, lamiwudyny, ryłpiwiryny, rytonawiru i tenofowiru) na ekspozycję na riocyguat zbadano w dedykowanym badaniu z udziałem pacjentów zakażonych HIV. Jednoczesne podawanie kombinacji HAART prowadziło do zwiększenia średniej wartości AUC riocyguatu do około 160% i do wzrostu średniego C_{max} o około 30%. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z HIV przyjmujących pojedynczą dawkę 0,5 mg riocyguatu razem z różnymi kombinacjami leków antyretrowirusowych stosowanych w HAART był ogólnie porównywalny z innymi populacjami pacjentów.

W celu złagodzenia ryzyka niedociśnienia po włączeniu produktu leczniczego Adempas u pacjentów otrzymujących stabilne dawki silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP (szczególnie CYP1A1 i CYP3A4) oraz P-gp/BCRP, takich jak wchodzące w skład HAART, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Zaleca się monitorowanie tych pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Leki przeciwgrzybicze

Wykazano *in vitro*, że ketokonazol, będący silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P (P-gp), jest wieloszlakowym inhibitorem CYP i P-gp/białka oporności raka piersi (BCRP) dla metabolizmu i wydalania riocyguatu (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podawanie 400 mg ketokonazolu raz na dobę prowadziło do 150% (zakres do 370%) zwiększenia średniego AUC riocyguatu i 46% zwiększenia średniego C_{max} . Końcowy okres półtrwania zwiększył się z 7,3 do 9,2 godzin, a klirens całkowity w organizmie zmniejszył się z 6,1 do 2,4 l/h.

W celu złagodzenia ryzyka niedociśnienia po włączeniu produktu leczniczego Adempas u pacjentów otrzymujących stabilne dawki silnie działających, wielotorowych inhibitorów CYP (szczególnie CYP1A1 i CYP3A4) oraz P-gp/BCRP, np. ketokonazol, pozakonazol lub itraconazol, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Zaleca się monitorowanie tych pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP

Produkty lecznicze silnie hamujące P-gp/BCRP, takie jak cyklosporyna A o działaniu immunosupresyjnym, należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Inhibitory dla UDP-glykozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu). W przypadku jednoczesnego stosowania tych substancji należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Spośród badanych *in vitro* rekombinowanych izoform CYP, CYP1A1 najsukuteczniej katalizował tworzenie głównego metabolitu riocyguatu. Klasę inhibitorów kinazy tyrozynowej zidentyfikowano jako silne inhibitory CYP1A1, przy czym erlotynib i gefitynib miały największe działanie hamujące *in vitro*. Z tego powodu interakcje lekowe wywołane hamowaniem CYP1A1 mogłyby prowadzić do zwiększonej ekspozycji na riocyguat, zwłaszcza u pacjentów palących tytoń (patrz punkt 5.2). Silne inhibitory CYP1A1 należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH w żołądku

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie produktami leczniczymi zwiększającymi pH w górnym odcinku układu pokarmowego może prowadzić do mniejszej biodostępności po podaniu doustnym.

Jednoczesne podawanie leku zobojętniającego kwas żołądkowy wodorotlenku glinu / wodorotlenku magnezu zmniejszyło średnie AUC riocyguatu o 34% i średnie C_{max} o 56% (patrz punkt 4.2). Między podaniem riocyguatu a leku zobojętniającego kwas żołądkowy powinna upłynąć co najmniej 1 godzina.

Jednoczesne stosowanie z induktorami CYP3A4

Bosentan, który jest opisywany jako umiarkowany induktor CYP3A4, prowadził do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów z PAH o 27% (patrz punkty 4.1 i 5.1). W przypadku jednoczesnego stosowania z bosetanem należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitaliem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 należy przestrzegać zaleceń dotyczących dostosowania dawek (patrz punkt 4.2).

Palenie tytoniu

U pacjentów palących papierosy ekspozycja na riocyguat jest zmniejszona o 50-60% (patrz punkt 5.2). Z tego powodu należy doradzić pacjentom zaprzestanie palenia tytoniu (patrz punkt 4.2).

Oddziaływanie riocyguatu na inne substancje

Riocyguat i jego główny metabolit są silnymi inhibitorami CYP1A1 *in vitro*. Z tego powodu nie można wykluczyć klinicznie istotnych interakcji z jednocześnie podawanymi lekami, które są w znacznym stopniu usuwane poprzez biotransformację zależną od CYP1A1, takimi jak erlotynib lub granisetron.

Riocyguat i jego główny metabolit nie są inhibitorami ani induktorami głównych izoform CYP (w tym CYP 3A4), czy też transporterów (np. P-gp/BCRP), *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych w osoczu.

W trakcie stosowania produktu leczniczego Adempas pacjentki nie mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.3). Riocyguat (w dawce 2,5 mg 3 razy na dobę) nie miał klinicznie znaczącego wpływu na stężenia w osoczu złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel i etynyloestradiol, podczas łącznego stosowania u zdrowych kobiet. Na podstawie tego badania, oraz biorąc pod uwagę, że riocyguat nie jest induktorem żadnych istotnych enzymów metabolicznych, nie przewiduje się również interakcji z innymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Adempas.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i przenikanie przez łożysko (patrz punkt 5.3). Z tego powodu produkt leczniczy Adempas jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc.

Karmienie piersią

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania riocyguatu u kobiet karmiących piersią. Dane uzyskane na zwierzętach wskazują, że riocyguat przenika do mleka. Ze względu na możliwe ciężkie działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Adempas nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia tym produktem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono u ludzi specyficznych badań riocyguatu, oceniających jego wpływ na płodność. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy jąder, ale nie występował wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Znaczenie tego wyniku dla ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Adempas wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni ocenić, w jaki sposób reagują na ten produkt leczniczy, zanim będą prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Adempas oceniano w badaniach fazy III u 681 pacjentów z CTEPH i PAH, otrzymujących co najmniej jedną dawkę riocyguatu (patrz punkt 5.1). Po dłuższej obserwacji w niekontrolowanych długoterminowych badaniach rozszerzonych profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w kontrolowanych placebo badaniach fazy III.

Większość działań niepożądanych jest spowodowana zmniejszeniem napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym Adempas (do 2,5 mg trzy razy na dobę), były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty.

U pacjentów z CTEPH lub PAH, leczonych produktem leczniczym Adempas zaobserwowano ciężkie krwiopłucie i krwotok płucny, w tym przypadki zakończone zgonem, (patrz punkt 4.4).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Adempas u pacjentów z CTEPH i PAH wygląda podobnie, dlatego działania niepożądane, zidentyfikowane w 12- i 16-tygodniowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przedstawiono w tabeli poniżej jako zbiorcza częstość występowania (patrz tabela 1).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Adempas wymieniono w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Częstość

występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu Adempas w badaniach fazy III

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Ból głowy		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie, Krwawienie z nosa, Przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwotok płucny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, Biegunka, Nudności, Wymioty	Zapalenie żołądka, Refluks żołądkowo-przełykowy, Dysfagia, Bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, Zaparcia, Rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy		

* w przeprowadzanych bez grupy kontrolnej, długoterminowych badaniach rozszerzonych zgłaszano występowanie krwotoku płucnego zakończonego zgonem

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano nieumyślne przedawkowanie przy całkowitych dawkach dobowych 9-25 mg riocyguatu w okresie 2-32 dni. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych przy mniejszych dawkach (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania należy zastosować zgodnie z potrzebą standardowe leczenie wspomagające.

W przypadku wyraźnego niedociśnienia może być konieczne aktywne leczenie wspomagające układ krążenia.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie oczekuje się, by riociguat ulegał dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie (leki obniżające ciśnienie stosowane w tętnicznym nadciśnieniu płucnym)

kod ATC: C02KX05

Mechanizm działania

Riociguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenu azotu (NO). Gdy NO wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP).

Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie.

Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP.

Riociguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riociguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riociguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

Działanie farmakodynamiczne

Riociguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP prowadząc do znacznej poprawy naczyniowej hemodynamiki płucnej i zwiększenia wydolności wysiłkowej.

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riociguatu w osoczu a parametrami hemodynamicznymi, takimi jak układowy i naczyniowy opór płucny, skurczowe ciśnienie krwi i pojemność minutowa serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u pacjentów z CTEPH

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (CHEST-1) przeprowadzono z udziałem 261 dorosłych pacjentów z nieoperowalnym, przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) (72%) lub przetrwałym albo nawrotowym CTEPH po endarterektomii tętnic płucnych (PEA; 28%). Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riociguatu co 2 tygodnie na podstawie skurczowego ciśnienia krwi pacjenta i objawów przedmiotowych lub podmiotowych niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg-2,5 mg trzy razy na dobę), którą następnie utrzymano przez kolejne 8 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 16).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów leczonych riociguatem wynosiło 46 m (95% przedział ufności (CI): 25 m-67 m; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo. Wyniki były zgodne w głównych ocenianych podgrupach (analiza ITT, patrz tabela 2).

Tabela 2: Wpływ riocyguatu na wyniki testu 6MWD w badaniu CHEST-1 podczas ostatniej wizyty

Cała populacja pacjentów	Riocyguat (n=173)	Placebo (n=88)
Wartość początkowa (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI, [wartość p]	46 25 do 67 [$<0,0001$]	
Populacja pacjentów z klasą czynnościową III	Riocyguat (n=107)	Placebo (n=60)
Wartość początkowa (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	56 29 to 83	
Populacja pacjentów z klasą czynnościową II	Riocyguat (n=55)	Placebo (n=25)
Wartość początkowa (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	25 -10 to 61	
Populacja pacjentów nieoperowalnych	Riocyguat (n=121)	Placebo (n=68)
Wartość początkowa (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
Populacja pacjentów z CTEPH po PEA	Riocyguat (n=52)	Placebo (n=20)
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych.

Tabela 3: Wpływ riocyguatu w badaniu CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i klasę funkcjonalną według WHO podczas ostatniej wizyty

PVR	Riocyguat (n=151)	Placebo (n=82)
Wartość początkowa (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proBNP	Riocyguat (n=150)	Placebo (n=73)
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-444,0 -843,0 do -45,0 [$<0,0001$]	
Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO	Riocyguat (n=173)	Placebo (n=87)
Poprawa	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilna	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogorszenie	9 (5,2%)	6 (6,9%)
Wartość p	0,0026	

PVR – naczyńowy opór płucny

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały z podobną częstością w obu grupach terapeutycznych (indywidualne dostosowanie dawki riocyguatu (IDT) 1,0-2,5 mg 2,9%; placebo 2,3%).

Leczenie długotrwałe CTEPH

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. Na koniec badania średni (SD) czas trwania leczenia w całej grupie wynosił 1285 (709) dni, a mediana czasu trwania wynosiła 1174 dni (w zakresie od 15 do 3512 dni). Ogółem u 221 pacjentów (93,2%) czas trwania leczenia wynosił około 1 roku (co najmniej 48 tygodni), u 205 pacjentów (86,5%) około 2 lat (co najmniej 96 tygodni), a u 142 pacjentów (59,9%) około 3 lat (co najmniej 144 tygodnie). Ekspozycja na leczenie wynosiła łącznie 834 osobolata.

Profil bezpieczeństwa w badaniu CHEST-2 był podobny do obserwowanego w badaniach głównych. Po zakończeniu leczenia riocyguatem średnia wartość 6MWD w całej populacji uległa poprawie o 53 m w ciągu 12 miesięcy (n=208), 48 m w ciągu 24 miesięcy (n=182) i 49 m w ciągu 36 miesięcy (n=117) w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa w zakresie 6MWD utrzymywała się do końca badania.

Tabela 4 przedstawia odsetek pacjentów* ze zmianami w klasie czynnościowej WHO podczas leczenia riocyguatem w porównaniu z wartością wyjściową.

Tabela 4: CHEST-2: zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO

Czas trwania leczenia w badaniu CHEST-2	Zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO (n (%) pacjentów)		
	Poprawa	Wartość stała	Pogorszenie
1 rok (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 lata (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 lata (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)

* Pacjenci uczestniczyli w badaniu do czasu, gdy lek został zatwierdzony i był dostępny komercyjnie w ich krajach.

Prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 97% po 1 roku, 93% po 2 latach i 89% po 3 latach leczenia riociguatem.

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 89%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 90%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 93% i 88%.

Skuteczność u pacjentów z PAH

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielonarodowe badanie fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (PATENT-1) przeprowadzono z udziałem 443 dorosłych pacjentów z PAH (indywidualne dostosowanie dawki riociguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riociguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio ERA, ang. *endothelin receptor antagonist*; (43%) lub analogiem prostacykliny (podanie wziewne, doustne lub podskórne; 7%) i zdiagnozowano u nich idiopatyczne lub dziedziczne PAH (63,4%), PAH związane z chorobą tkanki łącznej (25,1%) i wrodzoną chorobę serca (7,9%). Podczas pierwszych 8 tygodni dostosowywano dawkę riociguatu co 2 tygodnie w oparciu o skurczowe ciśnienie krwi pacjenta i objawy przedmiotowe lub podmiotowe niedociśnienia do optymalnej dawki indywidualnej (zakres 0,5 mg-2,5 mg trzy razy na dobę), która była następnie utrzymana przez kolejne 4 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była zmiana skorygowana o placebo od wartości początkowej w teście 6MWD podczas ostatniej wizyty (tydzień 12).

Podczas ostatniej wizyty zwiększenie dystansu w teście 6MWD u pacjentów z indywidualnie dostosowaną dawką riociguatu (IDT, ang. *individual dose titration*) wynosiło 36 m (95% CI: 20 m-52 m; p<0,0001) w porównaniu z placebo. U pacjentów uprzednio nieleczonych (n=189) wystąpiła poprawa o 38 m, a u pacjentów uprzednio leczonych (n=191) o 36 m (analiza ITT, patrz tabela 5). Dalsza rozpoznawcza analiza podgrup wykazała wpływ leczenia wynoszący 26 m (95% CI: 5 m-46 m) u pacjentów uprzednio leczonych ERA (n=167) i wpływ leczenia wynoszący 101 m (95% CI: 27 m-176 m) u pacjentów uprzednio leczonych analogami prostacykliny (n=27).

Tabela 5: Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

Cała populacja pacjentów	Riocyguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocyguat CT (n=63)
Wartość początkowa (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI [wartość p]	36 20 do 52 [$<0,0001$]		
Populacja pacjentów z klasą czynnościową III	Riocyguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocyguat CT (n=39)
Wartość początkowa (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	58 35 to 81		
Populacja pacjentów z klasą czynnościową II	Riocyguat IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riocyguat CT (n=19)
Wartość początkowa (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	10 -11 to 31		
Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych	Riocyguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocyguat CT (n=32)
Wartość początkowa (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacja pacjentów uprzednio leczonych	Riocyguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocyguat CT (n=31)
Wartość początkowa (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Różnica skorygowana o placebo (m) 95% CI	36 15 do 56		

Poprawie wydolności wysiłkowej towarzyszyła trwała poprawa wielu klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych. Wyniki te były zgodne z poprawą dodatkowych parametrów hemodynamicznych (patrz tabela 6).

Tabela 6: Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

PVR	Riocyguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocyguat CT (n=58)
Wartość początkowa (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proBNP	Riocyguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocyguat CT (n=54)
Wartość początkowa (ng/l) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Średnia zmiana od wartości początkowej (ng/l) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Różnica skorygowana o placebo (ng/l) 95% CI, [wartość p]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$<0,0001$]		
Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO	Riocyguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocyguat CT (n=63)
Poprawa	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilna	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogorszenie	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
Wartość p	0,0033		

U pacjentów leczonych riocyguatem występowało istotne opóźnienie czasu do wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo ($p=0,0046$; stratyfikowany test log-rank). (patrz tabela 7).

Tabela 7: Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

Incydenty pogorszenia stanu klinicznego	Riocyguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocyguat CT (n=63)
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
Zgon	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitalizacje z powodu PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Zmniejszenie dystansu w teście 6MWD z powodu PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Stałe pogorszenie klasy czynnościowej z powodu PH	0	1 (0,8%)	0
Rozpoczęcie nowego leczenia PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacjenci leczeni riocyguatem wykazali istotną poprawę stopnia duszności w skali Borga CR 10 (średnia zmiana od wartości początkowej (SD): riocyguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały rzadziej w obu grupach terapeutycznych otrzymujących riocyguat niż w grupie otrzymującej placebo (riocyguat IDT 1,0-2,5 mg 3,1%; riocyguat CT 1,6%; placebo 7,1%).

Leczenie długotrwałe PAH

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 396 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2, średni (SD) czas trwania leczenia w całej grupie (bez uwzględnienia ekspozycji w badaniu PATENT 1) wynosił 1375 (772) dni, a mediana czasu trwania wynosiła 1331 dni (w zakresie od 1 do 3565 dni). Łącznie ekspozycja na leczenie wynosiła około 1 roku (co najmniej 48 tygodni) w przypadku 90%, 2 lata (co najmniej 96 tygodni) w przypadku 85% i 3 lata (co najmniej 144 tygodnie) w przypadku 70% pacjentów. Łączna ekspozycja na leczenie wyniosła 1491 osobolat.

Profil bezpieczeństwa w badaniu PATENT-2 był podobny do obserwowanego w badaniach głównych. Po zakończeniu leczenia riocyguatem średnia wartość 6MWD w całej populacji uległa poprawie o 50 m w ciągu 12 miesięcy (n=347), 46 m w ciągu 24 miesięcy (n=311) i 46 m w ciągu 36 miesięcy (n=238) w porównaniu z wartością wyjściową. Poprawa w zakresie 6MWD utrzymywała się do końca badania.

Tabela 8. przedstawia odsetek pacjentów* ze zmianami w klasie czynnościowej WHO podczas leczenia riocyguatem w porównaniu z wartością wyjściową.

Tabela 8: PATENT-2: zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO

Czas trwania leczenia w badaniu PATENT-2	Zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO (n (%) pacjentów)		
	Poprawa	Wartość stała	Pogorszenie
1 rok (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 lata (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 lata (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)

* Pacjenci uczestniczyli w badaniu do czasu, gdy lek został zatwierdzony i był dostępny komercyjnie w ich krajach.

Prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 97% po 1 roku, 93% po 2 latach i 88% po 3 latach leczenia riocyguatem.

Pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP)

Randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo badanie fazy II (RISE-IIP) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riocyguatu u pacjentów z objawowym nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (PH-IIP) zakończono przed terminem ze względu na zwiększenie ryzyka umieralności i ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz brak skuteczności u pacjentów leczonych riocyguatem. W fazie głównej większa liczba pacjentów przyjmujących riocyguat zmarła (11% w porównaniu z 4%) lub miała poważne zdarzenia niepożądane (37% w porównaniu z 23%). W perspektywie długoterminowej, zmarło więcej pacjentów (21%) przyjmujących placebo a następnie riocyguat, w porównaniu z grupą pacjentów kontynuujących przyjmowanie riocyguatu (3%).

Z tego względu riocyguat jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań riocyguatu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nadciśnienia płucnego. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna riocyguatu jest wysoka (94%). Riocyguat jest szybko wchłaniany z maksymalnym stężeniem (C_{max}) występującym 1-1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, C_{max} było zmniejszone o 35%.

Dostępność biologiczna (AUC i C_{max}) jest porównywalna dla riocyguatu podawanego doustnie w postaci rozkruszonej tabletki, zawieszony w musie jabłkowym lub w wodzie, w porównaniu z całą tabletką (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza u ludzi jest wysoki i wynosi około 95%, przy czym wiązanie zachodzi głównie z albuminami surowicy i kwaśną glikoproteiną alfa-1. Objętość dystrybucji jest umiarkowana, przy czym objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 30 l.

Metabolizm

N-demetylacja, katalizowana przez CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, jest głównym szlakiem biotransformacji riocyguatu, prowadząc do głównego, krążącego we krwi, aktywnego metabolitu M-1 (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu), który jest następnie metabolizowany do farmakologicznie nieaktywnego N-glukuronianu.

CYP1A1 katalizuje tworzenie się głównego metabolitu riocyguatu w wątrobie i płucach. Wiadomo, że jest on indukowany przez wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, które występują na przykład w dymie papierosowym.

Eliminacja

Całkowita ilość riocyguatu (związek macierzysty i metabolity) wydalana przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmiennego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmiennego riocyguatu w kale.

W oparciu o dane *in vitro* riocyguat i jego główny metabolit są substratami białek transportowych P-gp (glikoproteina P) i BCRP (białko oporności raka piersi). Przy klirensie ogólnoustrojowym wynoszącym około 3-6 l/h, riocyguat można uznać lek o małym klirensie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin u zdrowych osób i około 12 godzin u pacjentów.

Liniowość

Właściwości farmakokinetyczne riocyguatu są liniowe w zakresie 0,5-2,5 mg. Zmienność międzyosobnicza (CV) ekspozycji na riocyguat (AUC) we wszystkich dawkach wynosi około 60%.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Dane farmakokinetyczne nie wykazały istotnych różnic spowodowanych płcią w zakresie narażenia na riocyguat.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę riocyguatu u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi) wykazywali większe stężenie w osoczu niż młodszy pacjenci, przy średnich wartościach AUC u osób w podeszłym wieku większych o około 40%, głównie z powodu zmniejszonego klirensu (pozornego) całkowitego i nerkowego.

Różnice między grupami etnicznymi

Dane farmakokinetyczne nie wykazują istotnych różnic między grupami etnicznymi.

Różne kategorie wagowe

Dane farmakokinetyczne nie wykazały istotnych różnic spowodowanych masą w zakresie narażenia na riocyguat.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień A wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 35% w porównaniu ze zdrowymi osobami, co zawiera się w standardowej zmienności międzyosobniczej. U pacjentów z marskością wątroby (niepalących tytoniu) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) średnie AUC riocyguatu było zwiększone o 51% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi jako stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Nie badano pacjentów z AlAT >3 x GGN i bilirubiną >2 x GGN (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Ogólnie średnie wartości narażenia na riocyguat, normalizowane względem dawki i masy, były większe u osób z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Odpowiednie wartości dla głównego metabolitu były większe u osób z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu ze zdrowymi osobami. U osób niepalących tytoniu z łagodnymi (klirens kreatyniny 80-50 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny <50-30 ml/min) lub ciężkimi (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek stężenie riocyguatu w osoczu (AUC) było zwiększone odpowiednio o 53%, 139% lub 54%.

Dane dotyczące pacjentów z klirensem kreatyniny <30 ml/min są ograniczone i brak jest danych dotyczących pacjentów poddawanych dializie.

Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi riocyguat raczej nie będzie ulegał dializie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednokrotnym, fototoksyczności, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają swoistego zagrożenia dla człowieka.

Działania obserwowane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym były głównie spowodowane nasiloną aktywnością farmakodynamiczną riocyguatu (działanie hemodynamiczne i zmniejszające napięcie mięśni gładkich).

U rosnących, młodych i młodocianych szczurów obserwowano działanie na tworzenie się kości. U młodych szczurów zmiany polegały na zgrubieniu kości beleczkowej i hiperostozie oraz przebudowie kości przynasadowej i trzonu kości, podczas gdy u młodocianych szczurów obserwowano ogólne zwiększenie masy kostnej. Takiego działania nie obserwowano u dorosłych szczurów.

W badaniu płodności szczurów zmniejszenie masy jąder występowało przy ogólnoustrojowym narażeniu wynoszącym około 7-krotności narażenia ludzi, przy czym nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic. Obserwowano umiarkowane przenikanie przez barierę łożyskową. Badania

toksyczności rozwojowej na szczurach i królikach wykazały toksyczny wpływ riocyguatu na rozród. U szczurów obserwowano większy odsetek wad rozwojowych serca, jak również mniejszy odsetek cięż z powodu wczesnej resorpcji przy ogólnoustrojowym narażeniu matki wynoszącym około 7 krotności ekspozycji u ludzi (2,5 mg trzy razy na dobę). U królików obserwowano poronienia i toksyczny wpływ na płód, zaczynając od ogólnoustrojowej ekspozycji wynoszącej około 3 krotności ekspozycji u ludzi (2,5 mg trzy razy na dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna
krospowidon (typ B)
hypromeloza 5 cP
magnezu stearynian
laktoza jednowodna
sodu laurylosiarczan

Otoczka*:

hydroksypropyloceluloza
hypromeloza 3 cP
glikol propylenowy (E 1520)
tytanu dwutlenek (E 171)
* żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w tabletkach 1 mg; 1,5 mg; 2 mg i 2,5 mg)
* żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 2 mg i 2,5 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium.
Wielkości opakowań: 42, 84, 90 lub 294 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane
EU/1/13/907/001
EU/1/13/907/002
EU/1/13/907/003
EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg tabletki powlekane
EU/1/13/907/004
EU/1/13/907/005
EU/1/13/907/006
EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane
EU/1/13/907/007
EU/1/13/907/008
EU/1/13/907/009
EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg tabletki powlekane
EU/1/13/907/010
EU/1/13/907/011
EU/1/13/907/012
EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane
EU/1/13/907/013
EU/1/13/907/014
EU/1/13/907/015
EU/1/13/907/020

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 stycznia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.11.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.