

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 0,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg riocyguatu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 37,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 0,5 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  $\geq 95$  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 leczenie ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

## Szczególne grupy pacjentów

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

### *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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

### *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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50-30 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 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 punkt 4.5 i 5.2).

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkt 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 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.

### **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.

## 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 cytochromu P450 (CYP) i glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) nie jest zalecane z powodu wyraźnego zwiększenia ekspozycji na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2).
- 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.

## 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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i rosnącej młodzieży .

## Informacje o substancjach pomocniczych

Każda tabletkowa powlekana 0,5 mg zawiera 37,8 mg laktozy.

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

## **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 azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci 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 punkt 4.3).

#### *Warfaryna/fenprokumon*

Jednoczesne leczenie riocyguatem i warfaryną nie zmieniało czasu protrombinowego wydłużonego przez lek przeciwzkrzepowy. Nie jest również spodziewane, aby jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonom) 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, CYP2C8, CYP2J2), bezpośrednio wydalanie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kałem i wydalanie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

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.

Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Leki 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-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu).

Spośród badanych *in vitro* rekombinowanych izoform CYP, CYP1A1 najskuteczniej 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).

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie lekami 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 zmniejszało 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.

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).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu.

#### *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 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.

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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### 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).

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 krwiotłucie 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  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**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-przłykowy, 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

#### **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 riocyguat ulegał dializie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym, kod ATC: C02KX05

#### Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy 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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu 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 riocyguatu 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 riocyguatem 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

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów nieoperowalnych</b>	<b>Riocyguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z CTEPH po PEA</b>	<b>Riocyguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Średnia różnica LS skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

LS –najmniejsze kwadraty

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

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
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 – naczyniowy opór płucny

NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

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

#### Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. W badaniu CHEST-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę.

Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu CHEST-2 (28 tygodni w badaniach CHEST-1 + CHEST-2) wynosiła 63 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu i 35 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo.

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 94% i po 3 latach 88%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 88%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 94% i 87%.

#### *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 riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio antagonistą receptora endoteliny (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 riocyguatu 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 riocyguatu (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 4). 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 4:** Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 [ $<0,0001$ ]		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocyguat CT (n=39)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=19)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocyguat CT (n=32)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio leczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=31)</b>
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 5).

**Tabela 5:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocyguat CT (n=58)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocyguat CT (n=54)</b>
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) [ $<0,0001$ ]		
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 6).

**Tabela 6:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

<b>Incydenty pogorszenia stanu klinicznego</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
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

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 363 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę. Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu PATENT-2 (24 tygodnie w badaniach PATENT-1 + PATENT-2) wynosiła 53 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu, 42 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo i 54 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-1,5 mg riocyguatu.

Prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 91%. Wyjściowe przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 98%, 96% i 96%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO wynosiło odpowiednio 96%, 91% i 87%.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adempas 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%.

### 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, CYP2C8 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 się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego 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 młodsi 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 klirensiem 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 beleczkowatej 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  
hypromeloza  
magnezu stearynian  
laktoza jednowodna  
sodu laurylosiarczan

#### Otoczka:

hydroksypropyloceluloza  
hypromeloza  
glikol propylenowy  
tytanu dwutlenek (E 171)

### **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 lub 90 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 Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

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

EU/1/13/907/001  
EU/1/13/907/002  
EU/1/13/907/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 1 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg riocyguatu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 37,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 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  $\geq 95$  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 leczenie ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

## Szczególne grupy pacjentów

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

### *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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

### *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 Adepas nie jest zalecany u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50-30 ml/min) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

#### *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 punkt 4.5 i 5.2).

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

#### *Sposób podawania*

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkt 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 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.

### **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, wymiotów 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.



## 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 cytochromu P450 (CYP) i glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) nie jest zalecane z powodu wyraźnego zwiększenia ekspozycji na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2).
- 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.

## 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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i rosnącej młodzieży.

## Informacje o substancjach pomocniczych

Każda tabletkowa powlekana 1 mg zawiera 37,2 mg laktozy.

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

## **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 azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci 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 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. fenprokumonom) 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, CYP2C8, CYP2J2), bezpośrednie wydalanie niezmiennego riocyguatu z żółcią/kąłem i wydalanie nerkowe niezmiennego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

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.

Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Leki 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-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu).

Spośród badanych *in vitro* rekombinowanych izoform CYP, CYP1A1 najskuteczniej 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).

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie lekami 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 zmniejszało 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.

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).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu.

#### 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 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.

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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### 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).

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  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**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-przłykowy, 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

#### **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 riocyguat ulegał dializie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie stosowane w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, kod ATC: C02KX05

#### Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy 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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu 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 riocyguatu 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. Pierwszorzędownym 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 riocyguatem 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

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów nieoperowalnych</b>	<b>Riocyguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z CTEPH po PEA</b>	<b>Riocyguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Średnia różnica LS skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

LS – najmniejsze kwadraty

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

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
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 -- naczyniowy opór płucny

NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

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

#### Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. W badaniu CHEST-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę.

Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu CHEST-2 (28 tygodni w badaniach CHEST-1 + CHEST-2) wynosiła 63 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu i 35 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo.

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 94% i po 3 latach 88%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 88%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 94% i 87%.

#### *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 riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio antagonistą receptora endoteliny (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 riocyguatu 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 riocyguatu (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 4). 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 4:** Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 [ $<0,0001$ ]		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocyguat CT (n=39)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=19)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocyguat CT (n=32)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio leczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=31)</b>
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 5).

**Tabela 5:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocyguat CT (n=58)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocyguat CT (n=54)</b>
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) [ $<0,0001$ ]		
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 6).

**Tabela 6:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

<b>Incydenty pogorszenia stanu klinicznego</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
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

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 363 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę. Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu PATENT-2 (24 tygodnie w badaniach PATENT-1 + PATENT-2) wynosiła 53 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu, 42 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo i 54 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-1,5 mg riocyguatu.

Prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 91%. Wyjściowe przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 98%, 96% i 96%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO wynosiło odpowiednio 96%, 91% i 87%.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adempas 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<sub>max</sub>) występującym 1- 1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, C<sub>max</sub> było zmniejszone o 35%.

### 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, CYP2C8 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 się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego 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 młodsi 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 klirensiem 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 beleczkowatej 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  
hypromeloza  
magnezu stearynian  
laktoza jednowodna  
sodu laurylosiarczan

#### Otoczka:

hydroksypropyloceluloza  
hypromeloza  
glikol propylenowy  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

## **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 lub 90 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 Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

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

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 1,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1,5 mg riocyguatu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 36,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pomarańczowo-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1,5 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  $\geq 95$  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 leczenie ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

### Szczególne grupy pacjentów

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

### *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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

### *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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50-30 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 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 punkt 4.5 i 5.2).

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkt 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 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.

### **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, wymiotów 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 riocyguat 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.

## 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 cytochromu P450 (CYP) i glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) nie jest zalecane z powodu wyraźnego zwiększenia ekspozycji na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2).
- 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.

## 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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i rosnącej młodzieży.

## Informacje o substancjach pomocniczych

Każda tabletkowa powlekana 1,5 mg zawiera 36,8 mg laktozy.

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

## **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 azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci 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 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. fenprokumonom) 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, CYP2C8, CYP2J2), bezpośrednie wydalanie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kąłem i wydalanie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

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.

Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Leki 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-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu).

Spośród badanych *in vitro* rekombinowanych izoform CYP, CYP1A1 najskuteczniej 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).

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie lekami 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 zmniejszało 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.

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).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu.

#### 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 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.

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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### 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).

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 krwioplucie 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  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

#### **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 riocyguat ulegał dializie.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie stosowane w tętnicznym nadciśnieniu płucnym, kod ATC: C02KX05

#### Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy 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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu 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 riocyguatu 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. Pierwszorzędownym 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 riocyguatem 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

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów nieoperowalnych</b>	<b>Riocyguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z CTEPH po PEA</b>	<b>Riocyguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Średnia różnica LS skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

LS – najmniejsze kwadraty

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

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
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 – naczyniowy opór płucny

NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

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

#### Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. W badaniu CHEST-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę.

Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu CHEST-2 (28 tygodni w badaniach CHEST-1 + CHEST-2) wynosiła 63 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu i 35 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo.

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 94% i po 3 latach 88%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 88%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 94% i 87%.

#### *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 riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio antagonistą receptora endoteliny (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 riocyguatu 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 riocyguatu (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 4). 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 4:** Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 [ $<0,0001$ ]		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocyguat CT (n=39)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=19)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocyguat CT (n=32)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio leczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=31)</b>
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 5).

**Tabela 5:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocyguat CT (n=58)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocyguat CT (n=54)</b>
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) [ $<0,0001$ ]		
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 6).

**Tabela 6:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

<b>Incydenty pogorszenia stanu klinicznego</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
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

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 363 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę. Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu PATENT-2 (24 tygodnie w badaniach PATENT-1 + PATENT-2) wynosiła 53 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu, 42 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo i 54 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-1,5 mg riocyguatu.

Prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 91%.

Wyjściowe przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 98%, 96% i 96%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO wynosiło odpowiednio 96%, 91% i 87%.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adempas 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<sub>max</sub>) występującym 1 - 1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, C<sub>max</sub> było zmniejszone o 35%.

### 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, CYP2C8 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/kalem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego 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 międzypersoniczna (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 młodsi 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 międzypersonicznej. 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 swobodnego 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  
hypromeloza  
magnezu stearynian  
laktoza jednowodna  
sodu laurylosiarczan

#### Otoczka:

hydroksypropyloceluloza  
hypromeloza  
glikol propylenowy  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

### **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 lub 90 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 Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

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

EU/1/13/907/007  
EU/1/13/907/008  
EU/1/13/907/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 2 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg riocyguatu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 36,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 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 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  $\geq 95$  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 leczenie ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

### Szczególne grupy pacjentów

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

### *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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

### *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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50-30 ml/min) wykazywali większą ekspozycję na produkt leczniczy (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występuje większe ryzyko niedociśnienia, dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas indywidualnego dostosowywania dawki.

#### *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 punkt 4.5 i 5.2).

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkt 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 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.

### **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 endarterektomie 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, wymiotów 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 riocyguat 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.

## 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 wielozłakowymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP) i glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itrakonazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) nie jest zalecane z powodu wyraźnego zwiększenia ekspozycji na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2).
- 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.

#### 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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i rosnącej młodzieży.

#### Informacje o substancjach pomocniczych

Każda tabletką powlekana 2 mg zawiera 36,3 mg laktozy.

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

### **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 azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci 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 punkt 4.3).

#### *Warfaryna/fenprokumon*

Jednoczesne leczenie riocyguatem i warfaryną nie zmieniało czasu protrombinowego wydłużonego przez lek przeciwzkrzepowy. Nie jest również spodziewane, aby jednoczesne stosowanie riocyguatu z innymi pochodnymi kumaryny (np. fenprokumonom) 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, CYP2C8, CYP2J2), bezpośrednio wydalanie niezmienionego riocyguatu z żółcią/kałem i wydalanie nerkowe niezmienionego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

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.

Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Leki 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-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu).

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).

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie lekami 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 zmniejszało 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.



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).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu.

#### *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 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.

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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### 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).

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 krwiotłucie 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  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**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-przłykowy, 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 zakończonych 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

#### **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 riocyguat ulegał dializie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym, kod ATC: C02KX05

#### Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy 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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu 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 riocyguatu 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. Pierwszorzędownym 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 riocyguatem 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

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów nieoperowalnych</b>	<b>Riocyguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z CTEPH po PEA</b>	<b>Riocyguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Średnia różnica LS skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

LS – najmniejsze kwadraty

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

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
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 – naczyniowy opór płucny

NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

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

#### Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. W badaniu CHEST-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę.

Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu CHEST-2 (28 tygodni w badaniach CHEST-1 + CHEST-2) wynosiła 63 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu i 35 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo.

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 94% i po 3 latach 88%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 88%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 94% i 87%.

#### *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 riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio antagonistą receptora endoteliny (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 riocyguatu 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 riocyguatu (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 4). 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 4:** Wpływ riocyguatu na wyniki testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 [ $<0,0001$ ]		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocyguat CT (n=39)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=19)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocyguat CT (n=32)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio leczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=31)</b>
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 5).

**Tabela 5:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocyguat CT (n=58)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocyguat CT (n=54)</b>
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) [ $<0,0001$ ]		
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 6).

**Tabela 6:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

<b>Incydenty pogorszenia stanu klinicznego</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
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

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 363 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę. Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu PATENT-2 (24 tygodnie w badaniach PATENT-1 + PATENT-2) wynosiła 53 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu, 42 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo i 54 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-1,5 mg riocyguatu.

Prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 91%. Wyjściowe przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 98%, 96% i 96%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO wynosiło odpowiednio 96%, 91% i 87%.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adempas 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<sub>max</sub>) występującym 1- 1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, C<sub>max</sub> było zmniejszone o 35%.

### 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, CYP2C8 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 się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego 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 młodsi 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 klirensiem 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  
hypromeloza  
magnezu stearynian  
laktoza jednowodna  
sodu laurylosiarczan

#### Otoczka:

hydroksypropyloceluloza  
hypromeloza  
glikol propylenowy  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

## **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 lub 90 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 Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

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

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adempas 2,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg riocyguatu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 35,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej), patrz punkt 4.4.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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  $\geq 95$  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 leczenie ze schematem dostosowywania dawki opisanym powyżej.

### Szczególne grupy pacjentów

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

### *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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

### *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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50-30 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 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 punkt 4.5 i 5.2).

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Jednoczesne podawanie z inhibitorami PDE-5 (takimi jak syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkt 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 4.6).
- Jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci ze skurczowym ciśnieniem krwi <95 mm Hg na początku leczenia.

### **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, wymiotów 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 riocyguat 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.

## 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 cytochromu P450 (CYP) i glikoproteiny P (P-gp) / białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*), takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) nie jest zalecane z powodu wyraźnego zwiększenia ekspozycji na riocyguat (patrz punkt 4.5 i 5.2).
- 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.

## 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 wykazują działanie niepożądane na rosnące kości (patrz punkt 5.3). Do czasu uzyskania większej ilości informacji o konsekwencjach tego działania należy unikać stosowania riocyguatu u dzieci i rosnącej młodzieży.

## Informacje o substancjach pomocniczych

Każda tabletkowa powlekana 2,5 mg zawiera 35,8 mg laktozy.

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

## **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 azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci 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 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. fenprokumonom) 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, CYP2C8, CYP2J2), bezpośrednie wydalanie niezmiennego riocyguatu z żółcią/kałem i wydalanie nerkowe niezmiennego riocyguatu poprzez przesączanie kłębuszkowe.

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.

Z tego powodu nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z silnymi wieloszlakowymi inhibitorami CYP i P-gp/BCRP, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir) (patrz punkt 4.4).

Leki 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-glikozylotransferaz (UGT) 1A1 i 1A9 mogą potencjalnie zwiększyć ekspozycję na metabolit riocyguatu M1, który jest aktywny farmakologicznie (aktywność farmakologiczna: 1/10 do 1/3 riocyguatu).

Spośród badanych *in vitro* rekombinowanych izoform CYP, CYP1A1 najskuteczniej 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).

Riocyguat wykazuje zmniejszoną rozpuszczalność w środowisku o neutralnym pH w porównaniu ze środowiskiem kwasowym. Jednoczesne leczenie lekami 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 zmniejszało 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.

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).

Jednoczesne stosowanie riocyguatu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub dziurawcem zwyczajnym) może również prowadzić do zmniejszenia stężenia riocyguatu w osoczu.

#### *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 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.

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.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### 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.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### 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).

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 krwioplucie 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  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

**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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

#### **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 riocyguat ulegał dializie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym, kod ATC: C02KX05

#### Mechanizm działania

Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklazy 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.

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu 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 riocyguatu 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. Pierwszorzędownym 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 riocyguatem 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

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów nieoperowalnych</b>	<b>Riocyguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
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	
<b>Populacja pacjentów z CTEPH po PEA</b>	<b>Riocyguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Wartość początkowa (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Średnia zmiana od wartości początkowej (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Średnia różnica LS skorygowana o placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

LS – najmniejsze kwadraty

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

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Średnia zmiana od punktu początkowego (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-246,4 -303,3 do -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
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 [ $<0,0001$ ]	
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
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 – naczyniowy opór płucny

NT-proBNP - N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B

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

#### Leczenie długotrwałe

W otwartym badaniu rozszerzonym (CHEST-2) uczestniczyło 237 pacjentów, którzy ukończyli badanie CHEST-1. W badaniu CHEST-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę.

Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu CHEST-2 (28 tygodni w badaniach CHEST-1 + CHEST-2) wynosiła 63 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu i 35 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo.

Wyjściowe prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 94% i po 3 latach 88%. Przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 97%, 94% i 88%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO odpowiednio 97%, 94% i 87%.

#### *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 riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę: n=254, placebo: n=126, dostosowanie dawki riocyguatu maksymalnie do 1,5 mg (grupa otrzymująca dawkę rozpoznawczą, nie wykonano badań statystycznych; n=63)). Pacjenci nie byli uprzednio leczeni (50%) lub leczeni uprzednio antagonistą receptora endoteliny (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 riocyguatu 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 riocyguatu (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 4). 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 4:** Wpływ riocyguatu na wynik testu 6MWD w badaniu PATENT-1 podczas ostatniej wizyty

<b>Cała populacja pacjentów</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 [ $<0,0001$ ]		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową III</b>	<b>Riocyguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocyguat CT (n=39)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów z klasą czynnościową II</b>	<b>Riocyguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=19)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio nieleczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocyguat CT (n=32)</b>
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		
<b>Populacja pacjentów uprzednio leczonych</b>	<b>Riocyguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocyguat CT (n=31)</b>
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 5).

**Tabela 5:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na PVR i NT-proBNP podczas ostatniej wizyty

<b>PVR</b>	<b>Riocyguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocyguat CT (n=58)</b>
Wartość początkowa (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Średnia zmiana od wartości początkowej PVR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Różnica skorygowana o placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [wartość p]	-225,7 -281,4 do -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocyguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocyguat CT (n=54)</b>
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) [ $<0,0001$ ]		
<b>Zmiana klasy funkcjonalnej według WHO</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
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 6).

**Tabela 6:** Wpływ riocyguatu w badaniu PATENT-1 na incydenty pogorszenia stanu klinicznego

<b>Incydenty pogorszenia stanu klinicznego</b>	<b>Riocyguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocyguat CT (n=63)</b>
Pacjenci z pogorszeniem stanu klinicznego	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) <sup>‡</sup>
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

W otwartym badaniu rozszerzonym (PATENT-2) uczestniczyło 363 pacjentów, którzy ukończyli badanie PATENT-1. W badaniu PATENT-2 wszyscy pacjenci otrzymywali indywidualnie dostosowaną dawkę riocyguatu do 2,5 mg trzy razy na dobę. Średnia zmiana od wartości początkowej do tygodnia 12 (ostatnia obserwacja do tygodnia 12) w badaniu PATENT-2 (24 tygodnie w badaniach PATENT-1 + PATENT-2) wynosiła 53 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-2,5 mg riocyguatu, 42 m w grupie otrzymującej uprzednio placebo i 54 m w grupie otrzymującej uprzednio 1,0-1,5 mg riocyguatu.

Prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wynosi 97%, po 2 latach 93% i po 3 latach 91%. Wyjściowe przeżycie u pacjentów z klasą czynnościową II wg WHO wynosiło odpowiednio dla 1 roku, 2 lub 3 lat: 98%, 96% i 96%, a w przypadku pacjentów z klasą czynnościową III wg WHO wynosiło odpowiednio 96%, 91% i 87%.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adempas 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<sub>max</sub>) występującym 1- 1,5 godziny po przyjęciu tabletki. Przyjmowanie z posiłkiem nieznacznie wpływa na AUC, C<sub>max</sub> było zmniejszone o 35%.

### 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, CYP2C8 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 się przez nerki (33-45%) i z żółcią/kąłem (48-59%). Około 4-19% podanej dawki było wydalane w postaci niezmienionego riocyguatu przez nerki. Około 9-44% podanej dawki znajduje się w postaci niezmienionego 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 młodsi 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 klirensiem 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 beleczkowatej 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  
hypromeloza  
magnezu stearynian  
laktoza jednowodna  
sodu laurylosiarczan

#### Otoczka:

hydroksypropyloceluloza  
hypromeloza  
glikol propylenowy  
tytanu dwutlenek (E 171)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)  
żelaza tlenek żółty (E 172)

## **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 lub 90 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 Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

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

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania produktu w ciągu sześciu miesięcy od dopuszczenia do obrotu. Jednocześnie podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (lista EUDR), o którym mowa w art. 107c ust. 7 Dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 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  
riocyguat

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg riocyguatu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 tabletki powlekane  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

Bayer (logo)

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adempas 0,5 mg – opakowanie po 42 tabletki powlekane - EU/1/13/907/001  
Adempas 0,5 mg – opakowanie po 84 tabletki powlekane - EU/1/13/907/002  
Adempas 0,5 mg – opakowanie po 90 tabletek powlekanych - EU/1/13/907/003  
Adempas 1 mg – opakowanie po 42 tabletki powlekane - EU/1/13/907/004  
Adempas 1 mg – opakowanie po 84 tabletki powlekane - EU/1/13/907/005  
Adempas 1 mg – opakowanie po 90 tabletek powlekanych - EU/1/13/907/006  
Adempas 1,5 mg – opakowanie po 42 tabletki powlekane - EU/1/13/907/007  
Adempas 1,5 mg – opakowanie po 84 tabletki powlekane - EU/1/13/907/008  
Adempas 1,5 mg – opakowanie po 90 tabletek powlekanych - EU/1/13/907/009  
Adempas 2 mg – opakowanie po 42 tabletki powlekane - EU/1/13/907/010  
Adempas 2 mg – opakowanie po 84 tabletki powlekane - EU/1/13/907/011  
Adempas 2 mg – opakowanie po 90 tabletek powlekanych - EU/1/13/907/012  
Adempas 2,5 mg – opakowanie po 42 tabletki powlekane - EU/1/13/907/013  
Adempas 2,5 mg – opakowanie po 84 tabletki powlekane - EU/1/13/907/014  
Adempas 2,5 mg – opakowanie po 90 tabletek powlekanych - EU/1/13/907/015

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY PO 42, 84, 90 TABLETEK POWLEKANYCH**

**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  
riocyguat

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer (logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

PN  
WT  
ŚR  
CZW  
PT  
SOB  
NDZ



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**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**

Riocyguat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie (patrz punkt 4).

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Adempas
3. Jak przyjmować lek Adempas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adempas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Adempas i w jakim celu się go stosuje

Adempas zawiera substancję czynną riocyguat. Riocyguat jest rodzajem leku zwanym stymulatorem cykazy guanylanowej (sGC). Działa poprzez rozszerzenie tętnic płucnych (naczyń krwionośnych łączących serce z płucami), co ułatwia sercu pompowanie krwi do płuc. Adempas jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z niektórymi rodzajami nadciśnienia płucnego, stanu, w którym naczynia krwionośne ulegają zwężeniu, co utrudnia sercu pompowanie krwi przez nie i prowadzi do wzrostu ciśnienia krwi w tych naczyniach. Ponieważ serce musi pracować ciężiej niż normalnie, osoby z nadciśnieniem płucnym odczuwają zmęczenie, zawroty głowy i duszności. Poprzez rozszerzenie zwężonych tętnic, Adempas prowadzi do poprawy zdolności wykonywania aktywności fizycznej. Adempas stosuje się w jednym lub w obu typach nadciśnienia płucnego:

- **przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH** skrót od angielskiej nazwy *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*).  
W CTEPH naczynia krwionośne płuc są zablokowane lub zwężone zakrzepami krwi. Lek Adempas można stosować u pacjentów z CTEPH, których nie można operować, lub po operacji u pacjentów, u których podwyższone ciśnienie w płucach utrzymuje się lub nawraca;

- **niektóre rodzaje tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH skrót od angielskiej nazwy Pulmonary Arterial Hypertension).**  
W PAH ściany naczyń krwionośnych płuc są pogrubione i naczynia są zwężone. Adempas stosuje się tylko w niektórych postaciach PAH, tzn. w idiopatycznym PAH (przyczyna nadciśnienia płucnego jest nieznaną), dziedzicznym PAH i PAH wywołanym chorobą tkanki łącznej. Lekarz powinien określić rodzaj PAH.  
Adempas można przyjmować sam lub razem z określonymi innymi lekami stosowanymi do leczenia PAH.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Adempas

### Kiedy NIE przyjmować leku Adempas:

- jeśli pacjent przyjmuje określone leki nazywane **inhibitorami PDE-5** (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). Są to leki stosowane do leczenia wysokiego ciśnienia krwi w tętnicach płuc (PAH) lub zaburzeń erekcji;
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie choroby wątroby** (ciężkie zaburzenia czynności wątroby, stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh);
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na riocyguat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**;
- jeśli pacjent **przyjmuje azotany** lub **leki będące źródłami tlenu azotu** w jakiegokolwiek postaci, np. azotyn amylu (nadużywane w celach odurzających/pobudzających) leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bólu w klatce piersiowej lub chorób serca;
- jeśli u pacjenta występuje **niskie ciśnienie krwi** (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 mmHg) przed rozpoczęciem po raz pierwszy leczenia tym środkiem.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, **należy to najpierw omówić z lekarzem** i nie przyjmować leku Adempas.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Adempas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta wystąpiło niedawno ciężkie **krwawienie z płuc** lub jeśli pacjent był poddawany leczeniu w celu zatrzymania **odkrztuszania krwi** (embolizacja tętnicy oskrzelowej);
- pacjent przyjmuje **leki rozrzedzające krew** (leki przeciwzakrzepowe), ponieważ może to spowodować krwawienie z płuc. Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta;
- u pacjenta występuje **duszność** w czasie leczenia lekiem, co może być spowodowane gromadzeniem się płynu w płucach. Należy omówić z lekarzem, jeśli to wystąpi;
- pacjent ma **zaburzenia serca lub krążenia**;
- **pacjent ma powyżej 65 lat**;
- **nerki pacjenta nie działają prawidłowo** (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub jeśli pacjent jest leczony **dializą**, ponieważ stosowanie tego leku nie jest zalecane;
- u pacjenta występują umiarkowane **zaburzenia czynności wątroby** (zaburzenia czynności stopień B wg klasyfikacji Child Pugh);
- u pacjenta, który podczas stosowania tego leku rozpoczął lub zaprzestał palenia, ponieważ może to wpłynąć na stężenie riocyguatu we krwi.

Pacjent otrzyma lek Adempas tylko w pewnych rodzajach tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) – patrz sekcja 1. Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku Adempas w innych rodzajach PAH. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Adempas w innych typach PAH. Lekarz powinien określić, czy lek Adempas jest odpowiedni dla danego pacjenta.

### Dzieci i młodzież

Nie ma informacji dotyczących stosowania leku Adempas u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

### **Adempas a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza lekach stosowanych w następujących chorobach:

- wysokie ciśnienie krwi lub choroby serca (np. azotany lub azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, ponieważ nie można przyjmować ich razem z lekiem Adempas;
- wysokim ciśnieniu krwi w naczyniach płucnych (tętnicach płucnych), ponieważ nie można przyjmować niektórych z nich (syldenafilu i tadalafilu) razem z lekiem Adempas. Inne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi w naczyniach płucnych (PAH), takie jak bozentan i iloprost, można przyjmować. Należy o tym poinformować lekarza;
- zaburzeniach erekcji (leki takie jak. syldenafil, tadalafil, wardenafil), ponieważ leków tych nie można przyjmować razem z lekiem Adempas;
- zakażeniach grzybiczych (leki takie jak ketokonazol, itrakonazol);
- zakażeniach HIV (leki takie jak rytonawir);
- padaczce (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital);
- depresji (dziurawiec zwyczajny);
- zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionych narządów (cyklosporyna);
- bóle stawów i mięśni (kwas nielumowy);
- raka (leki takie jak erlotynib, gefitynib);
- choroby żołądka lub zgagi (leki zobojętniające kwas żołądkowy, takie jak wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu). Takie leki zobojętniające kwas żołądkowy należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku Adempas;
- nudności, wymiotów (nudności) (leki takie jak granisetron).

### **Palenie tytoniu**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali lub przestanie palić w czasie leczenia. Lekarz odpowiednio dostosuje dawkę leku.

### *Ciąża*

Nie przyjmować leku Adempas w okresie ciąży. Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka może zajść w ciążę, należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie przyjmowania tych tabletek. Zaleca się wykonywanie testu ciążowego co miesiąc. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### *Karmienie piersią*

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku, ponieważ może on zaszkodzić dziecku. Lekarz razem z pacjentką zdecyduje, czy powinna ona przestać karmić piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Adempas.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Adempas wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować takie działania niepożądane jak zawroty głowy. Pacjent powinien zdawać sobie sprawę z działań niepożądanych tego leku zanim rozpocznie prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyny (patrz punkt 4).

### **Adempas zawiera laktozę**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed przyjęciem tych tabletek.

### 3. Jak przyjmować lek Adempas

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie należy rozpoczynać tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu CTEPH lub PAH. Podczas pierwszych tygodni leczenia lekarz będzie musiał mierzyć ciśnienie krwi pacjenta w regularnych odstępach czasu. Adempas jest dostępny w różnych mocach, a poprzez regularną kontrolę ciśnienia krwi pacjenta na początku leczenia lekarz upewni się, że pacjent przyjmuje właściwą dawkę.

#### **Dawka**

Zalecana dawka początkowa to tabletki 1 mg, przyjmowana 3 razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować 3 razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Jeśli pacjent ma skłonność do niskiego ciśnienia krwi (niedociśnienie), nie należy zmieniać sposobu przyjmowania leku Adempas z posiłkiem na bez posiłku, gdyż może to wpłynąć na reakcję organizmu na lek.

Lekarz będzie zwiększać dawkę co 2 tygodnie maksymalnie do 2,5 mg 3 razy na dobę (maksymalna dawka dobową 7,5 mg), chyba, że u pacjenta wystąpią działania niepożądane lub bardzo niskie ciśnienie krwi. W takim przypadku lekarz przepisze pacjentowi lek Adempas w najwyższej dawce, przy której pacjent czuje się dobrze. Dla niektórych pacjentów wystarczyć mogą mniejsze dawki trzy razy na dobę; lekarz dobierze optymalną dawkę.

#### *Specjalne wymagania dla pacjentów z chorobami nerek lub wątroby*

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma chore nerki lub wątrobę. Może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Child Pugh C), nie należy stosować leku Adempas.

#### *Osoby w wieku 65 lat lub starsze*

Jeśli pacjent ma 65 lat lub jest starszy, lekarz będzie dostosowywał dawkę leku Adempas z zachowaniem ostrożności, ponieważ istnieje większe ryzyko niskiego ciśnienia krwi.

#### *Specjalne wymagania dla pacjentów palących*

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent pali lub przestanie palić w czasie leczenia. Lekarz może odpowiednio dostosować dawkę leku.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Adempas**

Jeśli pacjent przyjął więcej tabletek niż należy i wystąpią u niego jakiegokolwiek działania niepożądane (patrz punkt 4), należy skontaktować się z lekarzem. Jeśli ciśnienie krwi obniży się (co może spowodować zawroty głowy), może być konieczna natychmiastowa interwencja medyczna.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Adempas**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia dawki należy kontynuować leczenie przyjmując następną dawkę zgodnie z planem.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Adempas**

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem, ponieważ lek ten zapobiega postępowi choroby. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia na 3 dni lub dłużej, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed ponownym rozpoczęciem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Najcięższe** działania niepożądane to:

- **odkrztuszanie krwi** (częste działanie niepożądane)
- **ostre krwawienie z płuc** może prowadzić do odkrztuszania krwi (niezbyt częste działanie niepożądane).

Jeśli to wystąpi, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowej interwencji medycznej.

#### Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:

**Bardzo często:** mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób

- ból głowy
- zawroty głowy
- niestrawność
- obrzęk kończyn
- biegunka
- nudności i wymioty

**Często:** mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- stan zapalny w układzie trawiennym
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), obserwowane jako bledność skóry, osłabienie lub nagła duszność
- odczuwanie nieregularnego, silnego lub szybkiego bicia serca
- zawroty głowy lub omdlenie podczas wstawania (spowodowane niskim ciśnieniem krwi)
- odkrztuszanie krwi
- krwawienie z nosa
- trudności z oddychaniem przez nos
- ból żołądka, jelit lub brzucha
- zgaga
- trudności z połykaniem
- zaparcia
- wzdęcia

**Niezbyt często:** mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób

- ostre krwawienie z płuc. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ pacjent może wymagać natychmiastowej interwencji medycznej.

#### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. Jak przechowywać lek Adempas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: "Termin ważności (EXP)". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Adempas

- **Substancją czynną** leku jest riocyguat.  
Każda tabletki zawiera 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg lub 2,5 mg riocyguatu.
- **Pozostałe składniki to:**  
*Rdzeń tabletki:* celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, hypromeloza, laktoza jednowodna, magnezu stearynian i sodu laurylosiarczan (więcej informacji o laktozie, patrz koniec punktu 2).  
*Otoczka\*:* hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, glikol propylenowy i tytanu dwutlenek (E 171)  
\*Tabletki 1 mg, 1,5 mg, 2 mg i 2,5 mg zawierają również: żelaza tlenek żółty (E 172)  
\*Tabletki 2 mg i 2,5 mg zawierają również: żelaza tlenek czerwony (E 172)

### Jak wygląda lek Adempas i co zawiera opakowanie

Adempas ma postać tabletek powlekanych:

- *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.
- *Tabletk 1 mg:* jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 1 i "R" po drugiej stronie.
- *Tabletk 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.
- *Tabletk 2 mg:* jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki 6 mm, oznakowane logo firmy Bayer po jednej stronie oraz 2 i "R" po drugiej stronie.
- *Tabletk 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.

Dostępne wielkości opakowań:

- 42 tabletki: dwa przezroczyste blistry z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek
- 84 tabletki: cztery przezroczyste blistry z oznakowaniem dni tygodnia po 21 tabletek.
- 90 tabletek: pięć przezroczystych blistrów z oznakowaniem dni tygodnia po 18 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

### Wytwórca

Bayer Pharma AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego (lista miejscowych przedstawicieli znajduje się na końcu tej broszury).

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359 02 81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 Bayer

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.: +36-14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44 (0)1635-56 30 00

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.