

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Adempas 1 mg potahované tablety  
Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Adempas 2 mg potahované tablety  
Adempas 2,5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 0,5 mg.

Adempas 1 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1 mg.

Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 1,5 mg.

Adempas 2 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2 mg.

Adempas 2,5 mg potahované tablety  
Jedna potahovaná tableta obsahuje riociguatum 2,5 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Adempas 0,5 mg potahované tablety  
Jedna 0,5mg potahovaná tableta obsahuje 37,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 1 mg potahované tablety  
Jedna 1mg potahovaná tableta obsahuje 37,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 1,5 mg potahované tablety  
Jedna 1,5mg potahovaná tableta obsahuje 36,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 2 mg potahované tablety  
Jedna 2mg potahovaná tableta obsahuje 36,3 mg laktózy (ve formě monohydrátu),

Adempas 2,5 mg potahované tablety  
Jedna 2,5mg potahovaná tableta obsahuje 35,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

- *0,5mg tableta*: bílá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 0,5 a „R“ na druhé straně.

- *1mg tableta*: světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1 a „R“ na druhé straně.
- *1,5mg tableta*: žlutooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 1,5 a „R“ na druhé straně.
- *2mg tableta*: světle oranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená logem (kříž) Bayer na jedné straně a 2 a „R“ na druhé straně.
- *2,5mg tableta*: červenooranžová, kulatá, bikonvexní tableta o průměru 6 mm označená křížem Bayer na jedné straně a 2,5 a „R“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)

Přípravek Adempas je indikován k léčbě dospělých pacientů s WHO funkční třídou II až III s

- inoperabilní CTEPH,
- perzistentní nebo rekurentní CTEPH po chirurgické léčbě pro zlepšení funkční zdatnosti (viz bod 5.1).

#### Plicní arteriální hypertenze (PAH)

Přípravek Adempas, v monoterapii nebo v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin, je indikován k léčbě dospělých pacientů s PAH s WHO funkční třídou II až III ke zlepšení funkční zdatnosti. Účinnost byla prokázána u pacientů s PAH včetně pacientů s idiopatickou nebo vrozenou PAH nebo PAH způsobenou onemocněním pojivové tkáně (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou CTEPH nebo PAH.

#### Dávkování

##### *Titrace dávky*

Doporučená úvodní dávka je 1 mg třikrát denně po dobu 2 týdnů. Tablety se mají užívat třikrát denně přibližně s odstupem 6-8 hodin (viz bod 5.2).

Dávka se má zvyšovat po 0,5 mg třikrát denně každé dva týdny na maximální dávku 2,5 mg třikrát denně, pokud je systolický krevní tlak  $\geq 95$  mmHg a pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. U některých pacientů s PAH může být dosaženo adekvátní odpovědi v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) při dávce 1,5 mg třikrát denně (viz bod 5.1) Pokud klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg, má být dávka udržována za předpokladu, že pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během titrační fáze klesne systolický krevní tlak pod 95 mmHg a pacient má známky nebo příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg třikrát denně.

##### *Udržovací dávka*

Pokud se neobjeví žádné známky a příznaky hypotenze, má být udržována stanovená individuální dávka. Maximální celková denní dávka je 7,5 mg (to je 2,5 mg 3x denně). Pokud dojde k vynechání dávky, má léčba přípravkem pokračovat další plánovanou dávkou. Při intoleranci má být vždy zváženo snížení dávky.

### *Jídlo*

Tablety se obecně mohou užívat s jídlem nebo bez jídla. U pacientů, kteří mají sklony k hypotenzi, se preventivně nedoporučuje střídat užívání přípravku Adempas po jídle a na lačno, protože hladina riocigvátu v plasmě je na lačno vyšší oproti stavu po požití jídla (viz bod 5.2).

### *Přerušeni léčby*

V případě, že musí být léčba přerušena na dobu 3 dnů nebo delší, léčba má být znovu zahájena dávkou 1 mg třikrát denně po dobu 2 týdnů a pokračujte v režimu titrace dávky, který je popsán výše.

### *Přechod mezi inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE5) a riocigvátém*

Užívání sildenafilu musí být přerušeno nejméně 24 hodin před podáním riocigvátu. Užívání tadalafilu musí být přerušeno nejméně 48 hodin před podáním riocigvátu. Užívání riocigvátu musí být přerušeno alespoň 24 hodin před podáním inhibitoru PDE5.

Po jakémkoli přechodu se doporučuje sledovat známky a symptomy hypotenze (viz body 4.3, 4.5 a 5.1).

### *Zvláštní populace*

Individuální titrace dávky při zahájení léčby umožní úpravu dávky podle potřeb pacienta.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů (ve věku 65 let nebo starších) je vyšší riziko hypotenze, a proto je třeba zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Pacienti se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nebyli hodnoceni, a proto je použití přípravku Adempas u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba věnovat individuální titraci dávky.

#### *Porucha funkce ledvin*

Údaje u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Proto se přípravek Adempas u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80-30 ml/min) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin je vyšší riziko hypotenze, a proto je nutná zvláštní opatrnost v průběhu individuální titrace dávky.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost riocigvátu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné klinické údaje. Preklinické údaje prokázaly nežádoucí účinek na růst kostí (viz bod 5.3). Dokud nebude známo více o důsledcích těchto zjištění, je třeba se použití riocigvátu u dětí a u dospívajících v období růstu vyvarovat.

#### *Kuřáci*

Současným kuřákům má být doporučeno ukončení kouření z důvodu rizika nižší odpovědi.

Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky snižené. Zvýšení dávky na maximální denní dávku 2,5 mg třikrát denně může být nutné u pacientů, kteří kouří nebo začnou během léčby kouřit (viz bod 4.5 a 5.2).

Snížení dávky může být nutné u pacientů, kteří přestali kouřit.

## Způsob podání

Perorální podání.

### *Rozdrčené tablety*

U pacientů, kteří nejsou schopni polknout celé tablety, mohou být tablety přípravku Adempas rozdrčeny a smíchány s vodou nebo měkkým jídlem, jako je jablečné pyré, bezprostředně před použitím a podávány perorálně (viz bod 5.2).

## **4.3 Kontraindikace**

- Současné podávání s inhibitory PDE-5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil) (viz body 4.2 a 4.5).
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C).
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).
- Současné podávání s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“ (viz bod 4.5).
- Pacienti se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby.
- Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP) (viz bod 5.1).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Studie s riocigvátém byly provedeny především u forem plicní arteriální hypertenze souvisejících s idiopatickou nebo vrozenou PAH a PAH související s onemocněním pojivové tkáně. Použití riocigvátu u jiných forem PAH, které nebyly hodnoceny, se nedoporučuje (viz bod 5.1).

U chronické tromboembolické plicní hypertenze je metodou volby plicní endarterektomie (PEA), protože jde o potenciálně léčebnou metodou. Podle standardní lékařské praxe by odborné posouzení možnosti operace mělo předcházet léčbě riocigvátém.

### Plicní venookluzivní choroba

Plicní vazodilatační látky mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav u pacientů s plicní venookluzivní nemocí (PVOD). Proto se podávání riocigvátu takovým pacientům nedoporučuje. V případě, že se objeví známky plicního edému, má se zvážit možnost související PVOD a léčba riocigvátém má být ukončena.

### Krvácení z dýchacího traktu

U pacientů s plicní hypertenzí je zvýšená pravděpodobnost krvácení z dýchacího traktu, zvláště u pacientů, kteří dostávají antikoagulační léčbu. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů užívajících antikoagulancia podle standardní lékařské praxe.

Při léčbě riocigvátém může být riziko závažného a fatálního krvácení z dýchacího traktu zvýšené, zvláště při výskytu rizikových faktorů, jako jsou nedávné epizody závažné hemoptýzy, včetně případů léčených bronchiální arteriální embolizací. Podávání riocigvátu je třeba se vyvarovat u pacientů s anamnézou závažné hemoptýzy nebo u pacientů, kteří podstoupili bronchiální arteriální embolizaci. V případě krvácení z dýchacího traktu má předepisující lékař pravidelně vyhodnocovat poměr přínosu a rizika pokračování v léčbě.

Závažné krvácení se vyskytlo u 2,4 % (12/490) pacientů užívajících riocigvát v porovnání s 0/214 pacienty užívajícími placebo. Závažná hemoptýza, včetně jedné fatální příhody, se vyskytla u 1 % (5/490) pacientů užívajících riocigvát ve srovnání s 0/214 pacienty užívajícími placebo. Závažné krvácivé příhody zahrnovaly také 2 pacientky s vaginálním krvácením, 2 pacienty s krvácením v místě katetru a po 1 pacientovi se subdurálním hematomem, hematomezí a nitrobřišním krvácením.

## Hypotenze

Riocigvát má vazodilatační účinky, které mohou vést ke snížení krevního tlaku. Předtím, než je riocigvát předepsán, mají lékaři pečlivě zvážit, zda mohou být pacienti s určitým základním onemocněním nežádoucím způsobem ovlivněni vazodilatačními účinky (např. pacienti na antihypertenzivní léčbě nebo s klidovou hypotenzí, hypovolémií, závažnou obstrukcí výtokového traktu levé komory nebo autonomní dysfunkcí).

Riocigvát nesmí být používán u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 95 mmHg (viz bod 4.3). Pacienti ve věku nad 65 let mají zvýšené riziko hypotenze. Proto je třeba věnovat opatrnost při podávání riocigvátu těmto pacientům.

## Porucha funkce ledvin

Údaje u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje, proto se riocigvát u těchto pacientů nedoporučuje. Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byli zařazeni do pivotních studií. U těchto pacientů bylo zvýšení expozice riocigvátu (viz bod 5.2). U těchto pacientů je zvýšené riziko hypotenze a během individuální titrace dávky je třeba zvláštní opatrnost.

## Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nejsou k dispozici žádné zkušenosti; riocigvát je u těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3). Farmakokinetické údaje ukazují, že vyšší expozice riocigvátu byla pozorována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba v průběhu individuální titrace dávky.

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s riocigvátem u pacientů se zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz (>3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)) nebo se zvýšenou hladinou konjugovaného bilirubinu (>2násobek ULN) před zahájením léčby riocigvátem; riocigvát se u těchto pacientů nedoporučuje.

## Těhotenství/antikoncepce

Adempas je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3). Proto pacientky, u kterých je riziko otěhotnění, musí používat účinnou antikoncepční metodu. Doporučuje se každý měsíc provést těhotenský test.

## Kuřáci

Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Úprava dávky může být nezbytná u pacientů, kteří začnou nebo přestanou kouřit během léčby riocigvátem (viz body 4.2 a 5.2).

## Současné používání s dalšími léčivými přípravky

- Současné použití riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory cytochromu P450 (CYP) a P-glykoproteinu (P-gp)/BCRP (proteinu rezistence karcinomu prsu), jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) se nedoporučuje vzhledem ke zvýšené expozici riocigvátu (viz bod 4.5 a 5.2).
- Současné použití riocigvátu se silnými inhibitory CYP1A1, jako je inhibitor tyrosinkinázy erlotinib a silné inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, může zvyšovat expozici riocigvátu (viz bod 4.5 a 5.2). Tyto léčivé přípravky se mají používat s opatrností. Krevní tlak má být monitorován a má být zváženo snížení dávky riocigvátu.

## Adempas obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Adempas obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

##### *Nitráty*

V klinické studii zvýšila nejvyšší dávka přípravku Adempas (2,5 mg tablety třikrát denně) hypotenzní účinek sublingválně podávaného nitroglycerinu (0,4 mg) užívaného s odstupem 4 a 8 hodin. Současné podávání přípravku Adempas s nitráty nebo donory oxidu dusnatého (jako je amylnitrit) v jakékoli formě, včetně rekreačních drog, takzvaných „poppers“, je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

##### *Inhibitory PDE5*

Preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly aditivní účinek na snížení krevního tlaku při kombinaci riocigvátu buď se sildenafilem nebo vardenafilem. Se zvýšením dávek byly v některých případech pozorovány zvýšené aditivní účinky na systémový krevní tlak.

V explorativní studii interakcí u 7 pacientů s PAH se stabilní léčbou sildenafilem (20 mg třikrát denně) měly jednotlivé dávky riocigvátu (0,5 mg a 1 mg sekvenčně) aditivní hemodynamické účinky. Dávky riocigvátu nad 1 mg nebyly v této studii hodnoceny.

Byla provedena 12 týdenní kombinovaná studie u 18 pacientů s PAH na stabilní léčbě sildenafilem (20 mg třikrát denně) a riocigvátem (1,0 mg až 2,5 mg třikrát denně) v porovnání se sildenafilem v monoterapii. V prodlouženém sledování studie (nekontrolovaná část) vedlo současné užívání sildenafilu a riocigvátu k vysoké míře ukončení léčby převážně v důsledku hypotenze. U sledované populace se neprokázal žádný příznivý klinický účinek při podávání této kombinace.

Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5 (jako je sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

RESPITE byla 24 týdenní nekontrolovaná studie určená ke sledování převodu z PDE5 inhibitorů na riocigvát u 61 dospělých pacientů s PAH na stabilní dávce PDE5 inhibitorů. Všichni pacienti ve studii byli WHO funkční třída III a 82 % dostávalo souběžnou léčbu antagonistou endotelinového receptoru (ERA). Při převodu z PDE5 inhibitorů na riocigvát byl medián bez léčby 1 den pro sildenafil a 3 dny pro tadalafil. Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný ve studii srovnatelný s bezpečnostním profilem pozorovaným v pivotních studiích, přičemž během přechodného období nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Šest pacientů (10 %) mělo alespoň jednu příhodu klinického zhoršení včetně 2 úmrtí nesouvisejících se sledovaným lékem.

Změny oproti výchozím hodnotám ukázaly příznivý účinek u vybraných pacientů, např. zlepšení 6MWD (+ 31m), hladin N-terminálního natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (-347 pg/ml) a funkční třídy dle WHO I / II / III / IV, (2/52/46/0) %, srdečního indexu (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

##### *Warfarin/fenprokumon*

Současná léčba riocigvátem a warfarinem neměla vliv na protrombinový čas indukovaný antikoagulační látkou. Také se neočekává, že by současné užívání riocigvátu s dalšími kumarinovými deriváty (např. fenprokumon) mělo vliv na protrombinový čas.

Byl prokázán nedostatek farmakokinetických interakcí mezi riocigvátem a warfarinem, substrátem CYP2C9 *in vivo*.

### *Kyselina acetylsalicylová*

Riocigvát neprodložoval krvácivost způsobenou acetylsalicylovou kyselinou a neměl vliv na agregaci trombocytů u člověka.

### Účinky dalších látek na riocigvát

Riocigvát je metabolizován hlavně oxidačním metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), přímým vylučováním nezměněného léku ve žluči/stolici a renálním vylučováním nezměněného léku glomerulární filtrací.

V podmínkách *in vitro* se prokázalo, že ketokonazol, považovaný za silný inhibitor CYP3A4 a P-glykoproteinu (P-gp), je vícecestný inhibitor CYP a P-gp/BCRP pro metabolismus a vylučování riocigvátu (viz bod 5.2). Současné podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně vedlo ke zvýšení průměrné AUC o 150 % (rozsah až 370 %) a zvýšení průměrné  $C_{max}$  riocigvátu o 46 %. Terminální eliminační poločas se zvýšil ze 7,3 na 9,2 hodiny a celková tělesná clearance se snížila z 6,1 na 2,4 l/h.

Proto není současné použití se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), doporučeno (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp/BCRP, jako je imunosupresivum cyklosporin A, se mají používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Inhibitory UDP-glykosyltransferázy (UGT) 1A1 a 1A9 mohou potencionálně zvyšovat expozici metabolitu riocigvátu M1, který je farmakologicky aktivní (1/10 až 1/3 farmakologické aktivity riocigvátu). Pro současné podávání s těmito látkami dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Z rekombinantních isoformů CYP hodnocených *in vitro* katalyzoval CYP1A1 tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu nejúčinněji. Inhibitory tyrosinkinázy byly identifikovány jako silné inhibitory CYP1A1, které spolu s erlotinibem a gefitinibem vykazují nejvyšší inhibiční potenciál *in vitro*. Proto by lékové interakce mohly prostřednictvím inhibice CYP1A1 vést ke zvýšení expozice riocigvátu, zvláště u kuřáků (viz bod 5.2). Silné inhibitory CYP1A1 se mají používat s opatrností (viz bod 4.4).

Riocigvát vykazuje sníženou rozpustnost v neutrálním pH oproti kyselému prostředí. Současná léčba léčivými přípravky, které zvyšují gastrointestinální pH může vést k nižší perorální biologické dostupnosti.

Současné podávání antacida obsahujícího hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý snižovalo průměrnou AUC riocigvátu o 34 % a průměrnou  $C_{max}$  o 56 % (viz bod 4.2). Antacida by měla být užívána nejméně 2 hodiny před užitím riocigvátu nebo 1 hodinu po jeho užití.

Bosentan, který je středně silným induktorem CYP3A4, vedl ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu za ustáleného stavu u pacientů s PAH o 27 % (viz body 4.1 a 5.1). Pro současné podávání s bosentanem dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

Současné užívání riocigvátu se silnými induktory CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná) může také vést ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu. Pro současné podávání se silnými induktory CYP3A4 dodržujte doporučení pro titraci dávky (viz bod 4.2).

### Kouření

U kuřáků cigaret je snížena expozice riocigvátu o 50-60 % (viz bod 5.2). Proto je pacientům doporučeno přestat kouřit (viz bod 4.2).

### Účinky riocigvátu na další látky

Riocigvát a jeho hlavní metabolit jsou silnými inhibitory CYP1A1 *in vitro*. Proto není možné vyloučit klinicky významné lékové interakce se současně užívanými léky, které podstupují významnou biotransformaci zprostředkovanou CYP1A1, jako je erlotinib nebo granisetron.

Riocigvát a jeho hlavní metabolit nejsou při terapeutických plazmatických koncentracích *in vitro* inhibitory nebo induktory hlavních isoform CYP (včetně CYP 3A4) nebo transportérů (např. P-gp/BCRP).

Během léčby přípravkem Adempas pacientka nesmí otěhotnět (viz bod 4.3). Riocigvát (2,5 mg třikrát denně) neměl klinicky významný účinek na plazmatické hladiny kombinované perorální antikoncepce obsahující levonogestrel a ethinylestradiol při současném podávání zdravým ženám. Na základě této studie, a protože riocigvát není induktor žádného z příslušných metabolických enzymů, se neočekávají žádné farmakokinetické interakce ani s jinými hormonálními kontraceptivy.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Adempas používat účinnou antikoncepci.

### Těhotenství

Údaje o podávání riocigvátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a placentární přenos (viz bod 5.3). Přípravek Adempas je proto v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Doporučuje se provádět každý měsíc těhotenský test.

### Kojení

Údaje o použití riocigvátu u kojících žen nejsou k dispozici. Údaje získané ze studií provedených na zvířatech naznačují, že riocigvát je vylučován do mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se přípravek Adempas během kojení nemá podávat. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Kojení má být během léčby tímto léčivým přípravkem přerušeno.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie užívání riocigvátu u člověka s cílem vyhodnotit účinky na fertilitu. V reprodukční studii toxicity u potkanů byla pozorována nižší testikulární hmotnost, ale nevyskytly se žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Význam tohoto zjištění u člověka není znám.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Adempas má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Závratě byly hlášeny jako nežádoucí účinek a mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Před řízením nebo použitím strojů si pacienti mají být vědomi, jak reagují na tento léčivý přípravek.



## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Adempas byla hodnocena ve studiích fáze III u více než 681 pacientů s diagnózou CTEPH a PAH, léčených minimálně jednou dávkou riocigvátu (viz bod 5.1).

Většina nežádoucích účinků je způsobena relaxací buněk hladkého svalstva cév nebo gastrointestinálního traktu.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u  $\geq 10\%$  pacientů léčených přípravkem Adempas (až do dávky 2,5 mg třikrát denně) byly bolest hlavy, závratě, dyspepsie, periferní edém, nauzea, průjem a zvracení.

Závažná hemoptýza a plicní krvácení, včetně případů vedoucím k úmrtí, byly pozorovány u pacientů s diagnózou CTEPH nebo PAH léčených přípravkem Adempas (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil přípravku Adempas u pacientů s diagnózou CTEPH a PAH byl podobný, a proto jsou nežádoucí účinky hlášené v placebem kontrolovaných 12- a 16 týdenních klinických studiích uvedeny se sdruženou (poolovanou) frekvencí v tabulce uvedené níže (viz tabulka 1).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Adempas jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1:** Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Adempas ve studiích fáze III

MedDRA třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Gastroenteritida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy		
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Epistaxe Nazální překrvení	Hemoragie v respiračním traktu*
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie Průjem Nauzea Zvracení	Gastritida Gastroezofageální refluxní choroba Dysfagie Gastrointestinální a abdominální bolest Zácpa Abdominální distenze	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém		

\* fatální hemoragie v respiračním traktu bylo hlášeno v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

#### **4.9 Předávkování**

Bylo hlášeno náhodné předávkování celkovými denními dávkami 9 až 25 mg riocigvátu mezi 2 až 32 dny. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které byly pozorovány u nižších dávek (viz bod 4.8).

V případě předávkování by měla být dle potřeby učiněna standardní podpůrná opatření.

V případě závažné hypotenze může být nutná aktivní kardiiovaskulární podpora.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u riocigvátu neočekává možnost odstranění dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva (antihypertenziva k léčbě plicní arteriální hypertenze)  
ATC kód: C02KX05

#### Mechanismus účinku

Riocigvát je stimulant rozpustné guanylátcyklázy (sGC), což je enzym kardiopulmonálního systému a receptor pro oxid dusnatý (NO). Když se oxid dusnatý váže na sGC, enzym katalyzuje syntézu signální molekuly cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Intracelulární cGMP hraje důležitou roli v regulačních procesech, které ovlivňují vaskulární tonus, proliferaci, fibrózu a zánět.

Plicní hypertenze souvisí s endoteliální dysfunkcí, poruchou syntézy oxidu dusnatého a nedostatečnou stimulací NO-sGC-cGMP cesty.

Riocigvát má dvojitý mechanismus účinku. Zvyšuje citlivost guanylátcyklázy (sGC) vůči endogennímu oxidu dusnatému (NO) stabilizací vazby mezi oxidem dusnatým a guanylátcyklázou (NO-sGC).

Riocigvát také přímo stimuluje sGC nezávisle na NO.

Riocigvát obnovuje cestu NO-sGC-cGMP a vede ke zvýšení tvorby cGMP.

#### Farmakodynamické účinky

Riocigvát obnovuje cestu NO-sGC-cGMP, což vede k významnému zlepšení plicní vaskulární hemodynamiky a zlepšení funkční zdatnosti.

Existuje přímý vztah mezi plazmatickou koncentrací riocigvátu a hemodynamickými parametry, jako je systémová a plicní vaskulární rezistence, systolický krevní tlak a srdeční výdej.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Účinnost u pacientů s CTEPH*

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie fáze III (CHEST-1) u 261 dospělých pacientů s inoperabilní chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) (72 %) nebo perzistentní či rekurentní CTEPH po plicní endarterektomii (PEA; 28 %). Během prvních 8 týdnů byl riocigvát titrován každé 2 týdny podle hodnot systolického krevního tlaku pacienta a známek nebo příznaků hypotenze na optimální individuální dávku (rozmezí 0,5 mg až 2,5 mg třikrát denně), která pak byla udržována dalších 8 týdnů. Primárním cílovým parametrem studie byl rozdíl v šestiminutovém testu chůzí (6MWD), který byl hodnocen při poslední návštěvě (týden 16) vůči výchozímu stavu, ve srovnání s pacienty užívajícími placebo.

Při poslední návštěvě bylo prodloužení v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) u pacientů léčených riocigvátem 46 m (95 % interval spolehlivosti (IS): 25 m až 67 m;  $p < 0,0001$ ) v porovnání s placebem. Výsledky byly shodné v hlavních hodnocených podskupinách (ITT analýza, viz tabulka 2).

**Tabulka 2:** Účinky riocigvátu v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) ve studii CHEST-1 při poslední návštěvě

<b>Celková populace pacientů</b>	<b>Riocigvát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Rozdíl vztažený k placebu (m) 95 % IS, [p-hodnota]	46 25 až 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Populace pacientů funkční třídy III</b>	<b>Riocigvát (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Rozdíl vztažený k placebu (m) 95 % IS	56 29 až 83	
<b>Populace pacientů funkční třídy II</b>	<b>Riocigvát (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Rozdíl vztažený k placebu (m) 95 % IS	25 -10 to 61	
<b>Populace inoperabilních pacientů</b>	<b>Riocigvát (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Rozdíl vztažený k placebu (m) 95 % IS	54 29 až 79	
<b>Populace pacientů s CTEPH po PEA</b>	<b>Riocigvát (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]

Rozdíl vztažený k placebo (m) 95 % IS	27 -10 až 63
--	-----------------

Současně se zvýšením zátěžové kapacity došlo ke zlepšení několika klinicky významných sekundárních cílových parametrů. Tato zjištění byla v souladu se zlepšeními v dalších hemodynamických parametrech.

**Tabulka 3:** Účinky riocigvátu na PVR, NT-proBNP a funkční třídu dle WHO ve studii CHEST-1 při poslední návštěvě

<b>PVR</b>	<b>Riocigvát (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Výchozí stav (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Průměrná změna od výchozího stavu (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdíl vztažený k placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % IS, [p-hodnota]	-246,4 -303,3 až -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocigvát (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 508,3 [2 337,8]	1 705,8 [2 567,2]
Průměrná změna od výchozího stavu (ng/l) [SD]	-290,7 [1 716,9]	76,4 [1 446,6]
Rozdíl vztažený k placebo (ng/l) 95 % IS, [p-hodnota]	-444,0 -843,0 až -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Změna funkční třídy dle WHO</b>	<b>Riocigvát (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Zlepšená	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabilní	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Zhoršená	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-hodnota	0,0026	

PVR: plicní vaskulární rezistence

Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení účasti ve studii se vyskytly v podobné frekvenci v obou léčebných skupinách (individuální titrace dávky riocigvátu (IDT) 1,0-2,5 mg, 2,9 %; placebo, 2,3 %).

### Dlouhodobá léčba

Otevřená prodloužená studie (CHEST-2) zahrnovala 237 pacientů, kteří dokončili studii CHEST-1. Ve studii CHEST-2 dostávali všichni pacienti individuálně titrovanou dávku riocigvátu až 2,5 mg třikrát denně.

Průměrná změna v šestiminutovém testu chůze (6MWD) od výchozího stavu do týdne 12 (poslední pozorování v týdnu 12) ve studii CHEST-2 (28 týdnů sledování ve studii CHEST-1 + CHEST-2) byla 57 m v předchozí skupině s dávkou riocigvátu 1,0-2,5 mg a 35 m v předchozí skupině užívající placebo. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo ve 2 letech u pacientů ve studii CHEST-2. Průměrná změna od výchozího stavu u celkové populace (n=237) byla 57 m v 6 měsících (n=218), 51 m v 9 měsících (n=219), 52 m ve 12 měsících (n=209) a 48 m ve 24 měsících (n=193).

Pravděpodobnost přežití v 1. roce byla 97 %, ve 2. roce 93 % a ve 3. roce 89 %. Doba přežití pacientů s WHO funkční třídou II při zařazení byla v 1., 2. a 3. roce 97 %, 94 % a 90 %, a u pacientů s WHO funkční třídou III při zařazení 97 %, 93 % a 88 %.

### *Účinnost u pacientů s PAH*

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní, placebem kontrolovaná studie fáze III (PATENT-1) u 443 dospělých pacientů s PAH (individuální titrace dávky riocigvátu až na dávku 2,5 mg třikrát denně: n=254, placebo: n=126, titrace dávky riocigvátu „omezená“ na dávku 1,5 mg (explorativní dávkovací rameno, bez provedení statistického testování; n=63)). Pacienti byli buď dosud neléčení (50 %) nebo dříve léčeni ERA (43 %) nebo analogem prostacyklinu (inhalační (iloprost), perorální (beraprost) nebo podkožní (treprostnil); 7 %) a měli diagnózu idiopatické nebo familiární PAH (63,4 %), PAH související s onemocněním pojivové tkáně (25,1 %) a s vrozenými srdečními vadami (7,9 %). Během prvních 8 týdnů byl riocigvát titrován každé 2 týdny podle systolického krevního tlaku pacienta a známek nebo příznaků hypotenze na optimální individuální dávku (rozmezí 0,5 mg až 2,5 mg třikrát denně), která pak byla udržována další 4 týdny. Primárním cílovým parametrem studie byla změna v šestiminutovém testu chůze (6MWD) hodnocená při poslední návštěvě (týden 12), vztažená k výchozímu stavu ve srovnání s placebem.

Při poslední návštěvě došlo k prodloužení v šestiminutovém testu chůze (6MWD) u individuální titrace dávky (IDT) riocigvátu 36 m (95 % IS: 20 m až 52 m;  $p < 0,0001$ ) ve srovnání s placebem. U dosud neléčených pacientů (n=189) došlo k prodloužení o 38 m, a u dříve léčených pacientů (n=191) došlo k prodloužení o 36 m (ITT analýza, viz tabulka 4). Další analýza podskupiny odhalila léčebný účinek s prodloužením o 26 m (95 % IS: 5 m až 46 m) u pacientů předléčených ERA (n=167) a léčebný účinek s prodloužením o 101 m (95 % IS: 27 m až 176 m) u pacientů předléčených analogy prostacyklinu (n=27).

**Tabulka 4:** Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na šestiminutový test chůze (6MWD) při poslední návštěvě

<b>Celková populace pacientů</b>	<b>Riocigvát IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocigvát CT (n=63)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Rozdíl vztahený k placebu (m) 95 % IS, [p-hodnota]	36 20 až 52 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Populace pacientů funkční třídy III</b>	<b>Riocigvát IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riocigvát CT (n=39)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Rozdíl vztahený k placebu (m) 95 % IS	58 35 to 81		
<b>Populace pacientů funkční třídy II</b>	<b>Riocigvát IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocigvát CT (n=19)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Rozdíl vztahený k placebu (m) 95 % IS	10 -11 to 31		
<b>Populace dosud neléčených pacientů</b>	<b>Riocigvát IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riocigvát CT (n=32)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Rozdíl vztahený k placebu (m) 95 % IS	38 14 až 62		
<b>Předléčená populace pacientů</b>	<b>Riocigvát IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riocigvát CT (n=31)</b>
Výchozí stav (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Rozdíl vztahený k placebu (m) 95 % IS	36 15 m až 56 m		

Zlepšení funkční zdatnosti bylo doprovázeno konzistentním zlepšením více klinicky významných sekundárních cílových parametrů. Tato zjištění byla v souladu se zlepšeními v dalších hemodynamických parametrech (viz tabulka 5).

**Tabulka 5:** Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 NA PVR a NT-proBNP při poslední návštěvě

<b>PVR</b>	<b>Riocigvát IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riocigvát CT (n=58)</b>
Výchozí stav ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Průměrná změna od PVR výchozího stavu ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Rozdíl vztažený k placebo ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ) 95 % IS, [p-hodnota]	-225,7 -281,4 až -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riocigvát IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riocigvát CT (n=54)</b>
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1 189,7 [1 404,7]
Průměrná změna od výchozího stavu (ng/l) [SD]	-197,9 [1 721,3]	232,4 [1 011,1]	-471,5 [913,0]
Rozdíl vztažený k placebo (ng/l) 95 % IS, [p-hodnota]	-431,8 -781,5 až -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Změna funkční třídy dle WHO</b>	<b>Riocigvát IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riocigvát CT (n=63)</b>
Zlepšená	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabilní	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Zhoršená	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-hodnota	0,0033		

Pacienti léčení riocigvátem měli významné prodloužení doby do klinického zhoršení v porovnání s pacienty na placebo ( $p=0,0046$ ; stratifikovaný log-rank test) (viz tabulka 6).

**Tabulka 6:** Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na příhody klinického zhoršení

<b>Příhody klinického zhoršení</b>	<b>Riocigvát IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riocigvát CT (n=63)</b>
Pacienti s jakýmkoli klinickým zhoršením	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Úmrtí	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Hospitalizace v důsledku PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Zkrácení šestiminutového testu chůze (6MWD) v důsledku PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Trvalé zhoršení funkční třídy v důsledku PH	0	1 (0,8 %)	0
Začátek nové léčby PH	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Pacienti léčení riocigvátem měli významné zlepšení skóre dušnosti na škále Borg CR 10 (průměrná změna skóre od výchozího stavu (SD): riocigvát -0,4 (2), placebo 0,1 (2);  $p = 0,0022$ ).



Nežádoucí příhody vedoucí k ukončení účasti pacienta ve studii se vyskytly méně často v obou léčebných skupinách riocigvátu než ve skupině placebo (riocigvát IDT 1,0-2,5 mg, 3,1 %; riocigvát CT 1,6 %; placebo 7,1 %).

### Dlouhodobá léčba

Otevřená prodloužená studie (PATENT-2) zařadila 396 pacientů, kteří dokončili studii PATENT-1 k cut-off datu. Ve studii PATENT-2 dostávali všichni pacienti individualizovanou dávkou riocigvátu až 2,5 mg třikrát denně. Průměrná změna v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) od výchozího stavu do týdne 12 (poslední pozorování v týdnu 12) ve studii PATENT-2 (24 týdnů sledování pro studii PATENT-1 + PATENT-2) byla 52 m v původní skupině léčené dávkou riocigvátu 1,0-2,5 mg, 45 m v původní skupině užívající placebo a 52 m v původní skupině pacientů užívajících dávku 1,0-1,5 mg riocigvátu. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo ve 2 letech u pacientů ve studii PATENT-2. Průměrná změna od výchozího stavu u celkové populace (n=396) byla 53 m v 6 měsících (n=366), 52 m v 9 měsících (n=354), 50 m ve 12 měsících (n=351) a 46 m ve 24 měsících (n=316).

Pravděpodobnost přežití v 1. roce byla 97 %, ve 2. roce 93 % a ve 3. roce 88 %. Doba přežití pacientů s WHO funkční třídou II při zařazení byla v 1., 2. a 3. 98 %, 96 % a 93 %, a u pacientů s WHO funkční třídou III při zařazení 96 %, 91 % a 84 %.

### *Pacienti s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP)*

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II (RISE-IIP), která hodnotí účinnost a bezpečnost riocigvátu u pacientů se symptomatickou plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP), byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika mortality a závažných nežádoucích příhod u pacientů, kteří byli léčeni riocigvátem, a z důvodu nedostatečné účinnosti. Více pacientů dostávajících riocigvát zemřelo (11 % vs 4 %) a mělo závažné nežádoucí účinky (37 % vs 23 %) během hlavní fáze studie. V dlouhodobém prodloužení studie zemřelo více pacientů, kteří byli převedeni z placebo skupiny na riocigvát (21 %), než těch, kteří pokračovali ve skupině dostávající riocigvát (3 %).

Riocigvát je proto kontraindikován u pacientů s plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (viz bod 4.3).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Adempas u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě plicní hypertenze. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost riocigvátu je vysoká (94 %). Riocigvát je rychle absorbován, maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) se objeví za 1-1,5 hodiny po užití tablety. Užívání s jídlem mírně snížilo AUC riocigvátu,  $C_{max}$  se snížila o 35 %.

Biologická dostupnost (AUC a  $C_{max}$ ) je srovnatelná u přípravku Adempas podávaného perorálně jako rozdrčená tableta rozmíchaná v jablečném pyré nebo ve vodě v porovnání s celou tabletou (viz bod 4.2).

## Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny u lidí je vysoká, přibližně 95 %, přičemž převážná část se váže na sérový albumin a alfa 1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem je střední a při ustáleném stavu je přibližně 30 l.

## Biotransformace

N-demetylace, katalyzovaná CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavní cesta biotransformace riocigvátu a jejím hlavním cirkulujícími aktivním metabolitem je M-1 (farmakologická aktivita: 1/10 až 1/3 riocigvátu), který je dále metabolizován na farmakologicky neaktivní N-glukuronid.

CYP1A1 katalyzuje tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu v játrech a plicích a je známo, že je indukována polycyklickými aromatickými uhlovodíky, které jsou například přítomny v cigaretovém kouři.

## Eliminace

Riocigvát (mateřská látka a metabolity) je vylučován jak ledvinami (33-45 %), tak ve žluči/stolici (48-59 %). Přibližně 4-19 % podané dávky riocigvátu je vyloučeno v nezměněné formě ledvinami. Přibližně 9-44 % podané dávky riocigvátu bylo nalezeno v nezměněné formě ve stolici.

Na základě *in vitro* dat jsou riocigvát a jeho hlavní metabolit substráty transportních proteinů P-gp (P-glykoprotein) a BCRP. Riocigvát, se systémovou clearance přibližně 3-6 l/hod, může být klasifikován jako lék s nízkou clearance. Eliminační poločas je přibližně 7 hodin u zdravých subjektů a asi 12 hodin u pacientů.

## Linearita

Farmakokinetika riocigvátu je lineární od 0,5 do 2,5 mg. Interindividuální variabilita (CV) expozice riocigvátu (AUC) napříč všemi dávkami je přibližně 60 %.

## Zvláštní populace

### *Pohlaví*

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v závislosti na pohlaví.

### *Pediatrická populace*

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící farmakokinetiku riocigvátu u pediatrických pacientů.

### *Starší populace*

Starší pacienti (65 let a starší) měli vyšší plazmatické koncentrace než mladší pacienti, a to s průměrnými hodnotami AUC přibližně o 40 % vyššími u starších pacientů, což bylo hlavně v důsledku snížené (zjevné) celkové a renální clearance.

### *Rozdíly mezi rasami*

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v závislosti na rase.

### *Různé hmotnostní kategorie*

Farmakokinetické údaje neodhalily žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v důsledku tělesné hmotnosti.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou (nekuřáci) s lehkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh A) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 35 % v porovnání se zdravými kontrolami, což je v rámci normální intra-individuální variability. U pacientů s cirhózou (nekuřáci) se středně těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh B) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 51 % v

porovnání se zdravými kontrolami. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater (klasifikována jako Child-Pugh C) nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti s hladinou ALT >3násobek ULN a bilirubinu >2násobek ULN nebyli hodnoceni (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Celkové hodnoty expozice riocigvátu, upravené pro průměrnou dávku a tělesnou hmotnost, byly vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání pacienty s normální funkcí ledvin. Odpovídající hodnoty pro hlavní metabolit byly vyšší u osob s poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravou populací. U nekuřáků s mírnou (clearance kreatininu 80-50 ml/min), středně těžkou (clearance kreatininu < 50-30 ml/min) nebo těžkou (clearance kreatininu < 30 ml/min) poruchou funkce ledvin se plazmatické koncentrace riocigvátu (AUC) zvýšily o 53 %, 139 % nebo 54 %, v uvedeném pořadí. Údaje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje.

Vzhledem k vysoké vazbě na plazmatické proteiny se u riocigvátu neočekává možnost odstranění dialýzou.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, fototoxicity, genotoxicity, kancerogenního potenciálu neodhalily žádné specifické riziko pro člověka.

Účinky pozorované ve studii toxicity při opakovaném podání byly způsobeny hlavně zesílenou farmakodynamickou aktivitou riocigvátu (hemodynamické účinky a relaxační účinky na hladké svalstvo).

U rostoucích mláďat a dospívajících potkanů byly pozorovány účinky na tvorbu kosti. U juvenilních potkanů zahrnovaly změny ztluštění trabekulární kosti a hyperostózu a remodelaci metafyzální a diafyzální kosti, zatímco u dospívajících potkanů bylo pozorováno celkové zvýšení kostní hmoty. Takové účinky nebyly pozorovány u dospělých potkanů.

Ve studii fertility u potkanů došlo ke snížení testikulární hmotnosti při systémové expozici asi 7krát vyšší než u člověka, při které nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu samců a samic. Byl pozorován středně silný přechod přes placentární bariéru. Studie vývojové toxicity u potkanů a králíků odhalily reprodukční toxicitu riocigvátu. U potkanů byl pozorován zvýšený výskyt srdečních malformací a rovněž snížení gestace v důsledku časného vstřebání při maternální systémové expozici přibližně 7krát vyšší než u člověka (2,5 mg třikrát denně). U králíků od systémové expozice přibližně 3krát vyšší než u člověka (2,5 mg třikrát denně) byl pozorován výskyt potratů a fetální toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza  
Krospovidon (typ B)  
Hypromelóza 2910/5  
Magnesium-stearát  
Monohydrát laktózy  
Natrium-lauryl-sulfát

Potah:

Hyprolóza

Hypromelóza 2910/3

Propylenglykol (E 1520)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E172) (pouze v 1mg, 1,5mg, 2mg a 2,5mg tabletě)

Červený oxid železitý (E172) (pouze v 2mg a 2,5mg tabletě)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PP/Al blistr

Velikosti balení: 42, 84, 90 nebo 294 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Adempas 0,5 mg potahované tablety

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg potahované tablety

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg potahované tablety  
EU/1/13/907/007  
EU/1/13/907/008  
EU/1/13/907/009  
EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg potahované tablety  
EU/1/13/907/010  
EU/1/13/907/011  
EU/1/13/907/012  
EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg potahované tablety  
EU/1/13/907/013  
EU/1/13/907/014  
EU/1/13/907/015  
EU/1/13/907/020

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. března 2014  
Datum posledního prodloužení: 18. ledna 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. ledna 2019

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