

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Adempas[®], 0,5 mg, film tablete

Adempas[®], 1 mg, film tablete

Adempas[®], 1,5 mg, film tablete

Adempas[®], 2 mg, film tablete

Adempas[®], 2,5 mg, film tablete

INN: riociguat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Adempas 0,5 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 0,5 mg riociguata.

Adempas 1 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 1 mg riociguata.

Adempas 1,5 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 1,5 mg riociguata.

Adempas 2 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 2 mg riociguata.

Adempas 2,5 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 2,5 mg riociguata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Adempas 0,5 mg film tablete

Jedna film tableta od 0,5 mg sadrži 37,8 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Adempas 1 mg film tablete

Jedna film tableta od 1 mg sadrži 37,2 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Adempas 1,5 mg film tablete

Jedna film tableta od 1,5 mg sadrži 36,8 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Adempas 2 mg film tablete

Jedna film tableta od 2 mg sadrži 36,3 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Adempas 2,5 mg film tablete

Jedna film tableta od 2,5 mg sadrži 35,8 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Lek Adempas je film tableta.

Jačina 0,5 mg

okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje sa utisnutom oznakom „R“ iznad oznake „0.5“ na jednoj strani i logom Bayer u obliku krsta na drugoj strani tablete

Jačina 1 mg

okrugle, bikonveksne film tablete, svetložute boje sa utisnutim oznakama „R“ i „1“ na jednoj strani i logom Bayer u obliku krsta na drugoj strani tablete

Jačina 1,5 mg

okrugle, bikonveksne film tablete, žutonarandžaste boje sa utisnutom oznakom „R“ iznad oznake „1.5“ na jednoj strani i logom Bayer u obliku krsta na drugoj strani tablete

Jačina 2 mg

okrugle, bikonveksne film tablete, svetlonarandžaste boje sa utisnutim oznakama „R“ i „2“ na jednoj strani i logom Bayer u obliku krsta na drugoj strani tablete

Jačina 2,5 mg

okrugle, bikonveksne film tablete, crvene boje sa utisnutom oznakom „R“ iznad oznake „2.5“ na jednoj strani i logom Bayer u obliku krsta na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija (engl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*)

Lek Adempas je indikovano za terapiju odraslih pacijenata funkcionalne klase II do III prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) sa

- inoperabilnom CTEPH,
- perzistentnom ili recidivirajućom CTEPH nakon hirurškog lečenja, za poboljšanje tolerancije napora (videti odeljak 5.1).

Plućna arterijska hipertenzija (engl. *pulmonary arterial hypertension (PAH)*)

Lek Adempas, kao monoterapija ili u kombinaciji sa antagonistima endotelinskih receptora, indikovano je za terapiju odraslih pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalne klase II do III prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) za poboljšanje tolerancije napora.

Efikasnost je dokazana u populaciji sa PAH koja etiološki uključuje idiopatsku ili naslednu PAH ili PAH povezanu sa bolešću vezivnog tkiva (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju može da inicira i prati samo lekar sa iskustvom u terapiji CTEPH ili PAH.

Doziranje

Titracija doze

Preporučena početna doza je 1 mg tri puta dnevno tokom 2 nedelje. Tablete treba uzimati 3 puta dnevno, sa razmakom od približno 6 do 8 sati (videti odeljak 5.2).

Dozu treba povećavati za po 0,5 mg tri puta dnevno, na svake dve nedelje, do najviše 2,5 mg tri puta dnevno, ako je sistolni krvni pritisak ≥ 95 mmHg i pacijent nema znake ili simptome hipotenzije. Kod nekih pacijenata sa PAH, zadovoljavajući odgovor na terapiju, procenjen testom šestominutnog hoda (6MWD), može se postići dozom od 1,5 mg tri puta dnevno (videti odeljak 5.1). Ako se sistolni krvni pritisak smanji na manje od 95 mmHg, dozu treba održavati na istoj dozi, pod uslovom da pacijent ne pokazuje nikakve znake ili simptome hipotenzije. Ukoliko se u bilo kom trenutku tokom faze postepenog povećavanja doze sistolni pritisak smanji ispod 95 mmHg i pacijent pokazuje znake ili simptome hipotenzije, trenutnu dozu treba smanjiti za 0,5 mg tri puta dnevno.

Doza održavanja

Uspostavljenu individualnu dozu treba održavati, osim ukoliko se jave znaci i simptomi hipotenzije. Maksimalna ukupna dnevna doza je 7,5 mg, odnosno 2,5 mg 3 puta dnevno. Ako se doza propusti, terapiju treba nastaviti sa sledećom dozom prema uspostavljenom rasporedu doziranja. U slučaju nepodnošenja leka, potrebno je razmotriti smanjenje doze, u bilo kojem trenutku.

Hrana

Tablete leka Adempas se generalno mogu uzimati sa hranom ili bez nje. Za pacijente sklone hipotenziji, kao mera predostrožnosti, ne preporučuje se izmena između uzimanja leka Adempas sa hranom pa natašte zbog povećanih maksimalnih vrednosti riociguata u plazmi uzetog natašte u poređenju sa onima nakon uzimanja hrane (videti odeljak 5.2).

Prekid terapije

U slučaju da je potrebno da se terapija obustavi tokom 3 dana ili duže, terapiju treba ponovo započeti dozom od 1 mg tri puta dnevno tokom 2 nedelje, i nastaviti sa titracijom doze na način kako je opisano gore.

Prelaz između terapije inhibitorima fosfodiesteraze (PDE5) i riociguatom

Primena sildenafilu mora se obustaviti najmanje 24 sata pre početka primene riociguata.

Primena tadalafilu mora se obustaviti najmanje 48 sati pre početka primene riociguata.

Primena riociguata mora se obustaviti najmanje 24 sata pre početka primene PDE5 inhibitora.

Preporučuje se praćenje znakova i simptoma hipotenzije pri svakom od ovih prelaza (videti odeljke 4.3, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Individualna titracija doze prilikom započinjanja terapije omogućava prilagođavanje doze potrebama pacijenta.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata (65 i više godina) postoji veći rizik od hipotenzije, pa je potrebno obratiti posebnu pažnju tokom individualne titracije doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) nisu obuhvaćeni ispitivanjima, pa je primena leka Adempas kod ovih pacijenata kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) pokazana je veća izloženost ovom leku (videti odeljak 5.2). Potrebno je posebno obratiti pažnju prilikom individualne titracije doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) su ograničeni, a podataka za pacijente na dijalizi nema. Zbog toga se primena leka Adempas ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od < 50-30 mL/min) pokazana je veća izloženost ovom leku (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega postoji povećan rizik od hipotenzije pa je potrebno obratiti posebnu pažnju tokom individualne titracije doze.

Pacijenti na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a / P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije karcinoma dojke (eng. Breast cancer resistance protein (BCRP))

Kada se započinje terapija lekom Adempas kod pacijenata na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a, poput azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) ili inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir), potrebno je razmotriti početnu dozu od 0,5 mg, tri puta na dan, kako bi se smanjio rizik od hipotenzije. Potrebno je pratiti znakove i simptome hipotenzije na početku i tokom terapije. Kod pacijenata koji se leče lekom Adempas u dozi $\geq 1,0$ mg potrebno je razmotriti smanjenje doze ako pacijent razvije znakove ili simptome hipotenzije (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost riociguata kod dece i adolescenata ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih kliničkih podataka. Neklinički podaci pokazuju neželjene efekte na rast kostiju (videti odeljak 5.3). Dok se ne sazna više o implikacijama ovih nalaza, upotrebu riociguata kod dece i adolescenata koji rastu treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Pušači

Pacijente koji puše trebalo bi savetovati da prestanu sa pušenjem zbog rizika od slabijeg odgovora na lek. Koncentracije leka riociguat u plazmi kod pušača manje su od koncentracija kod nepušača. Kod pacijenata koji puše ili počnu da puše tokom terapije može biti potrebno povećanje doze do najviše dnevne doze od 2,5 mg tri puta dnevno (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Kod pacijenata koji prestanu sa pušenjem može biti potrebno smanjenje doze.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Zdrobljene tablete

Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Adempas može se zdrobiti i pomešati sa vodom ili mekanom hranom, kao što je kaša od jabuke, neposredno pre oralne primene (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Istovremena primena sa PDE5 inhibitorima (kao što je sildenafil, tadalafil, vardenafil) (videti odeljke 4.2 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh C).
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Trudnoća (videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.6).
- Istovremena primena sa nitratima ili donorima azotnog oksida (kao što je amil-nitrit) u bilo kom obliku, uključujući i „rekreativne“ droge pod nazivom „poppers“ (videti odeljak 4.5).
- Pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom < 95 mmHg na početku uvođenja terapije.
- Pacijenti sa plućnom hipertenzijom povezanom sa idiopatskim intersticijalnim pneumonijama (PH-IIP) (videti odeljak 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ispitivanja sa riociguatom u plućnoj arterijskoj hipertenziji primarno su vršena u oblicima vezanim za idiopatsku ili naslednu PAH i PAH povezanu sa bolešću vezivnog tkiva. Primena riociguata kod drugih oblika PAH nije ispitivana i ne preporučuje se (videti odeljak 5.1).

U hroničnoj tromboembolijskoj plućnoj hipertenziji, terapija izbora je plućna endarterektomija jer je to potencijalno kurativna opcija. Prema standardnoj medicinskoj praksi, pre terapije riociguatom potrebno je napraviti stručnu procenu mogućnosti primene operativnog zahvata.

Plućna veno-okluzivna bolest

Plućni vazodilatatori mogu značajno da pogoršaju kardiovaskularni status pacijenata sa plućnom veno-okluzivnom bolešću (engl. *pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)*). Zbog toga se primena riociguata kod tih pacijenata ne preporučuje. U slučaju pojave znakova plućnog edema, potrebno je razmotriti mogućnost povezanosti sa PVOD i prekinuti terapiju riociguatom.

Krvarenje u sistemu organa za disanje

Kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom postoji veća verovatnoća krvarenja u respiratornom traktu, posebno u populaciji pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata koji uzimaju antikoagulanse, u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom.

Rizik od ozbiljnih i fatalnih krvarenja u respiratornom traktu može biti dodatno povećan tokom terapije riociguatom, posebno ako su prisutni dodatni faktori rizika, kao što su nedavne epizode ozbiljnih

hemoptizija, uključujući one lečene embolizacijom bronhijalnih arterija. Primenu riociguata je potrebno izbegavati kod pacijenata sa ozbiljnim hemoptizijama u anamnezi ili kod onih kod kojih je prethodno izvršena embolizacija bronhijalnih arterija. U slučaju krvarenja u respiratornom traktu, lekar koji propisuje lek mora redovno da vrši procenu koristi i rizika za nastavak terapije.

Ozbiljno krvarenje se javilo kod 2,4% (12/490) pacijenata koji su uzimali riociguat u poređenju sa 0/214 pacijenata koji su primali placebo. Ozbiljne hemoptizije javile su se kod 1% (5/490) pacijenata koji su uzimali riociguat u poređenju sa 0/214 pacijenata koji su primali placebo, uključujući i jedan događaj sa smrtnim ishodom. Ozbiljni hemoragijski događaji uključivali su i 2 pacijentkinje sa vaginalnom hemoragijom, 2 pacijenta sa krvarenjem na mestu plasiranja katetera i po jednog sa subduralnim hematomom, hematemezom i intraabdominalnim krvarenjem.

Hipotenzija

Riociguat ima vazodilatatorna svojstva koja mogu dovesti do smanjenja krvnog pritiska. Pre propisivanja riociguata, lekar treba pažljivo da razmotri da li vazodilatatorni efekat može negativno da utiče na pacijente sa nekim postojećim bolestima (npr. pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji ili sa hipotenzijom u mirovanju, hipovolemijom, teškom opstrukcijom izlaznog dela leve komore ili poremećajem funkcije autonomnog nervnog sistema).

Riociguat se ne sme primenjivati kod pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom nižim od 95 mmHg (videti odeljak 4.3). Pacijenti stariji od 65 godina imaju povećan rizik od hipotenzije. Zbog toga je potreban oprez kada se riociguat primenjuje kod ovih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) su ograničeni, a podataka za pacijente na dijalizi nema, pa se zbog toga riociguat ne preporučuje kod ovih pacijenata. Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega bili su uključeni u glavna ispitivanja. Kod ovih pacijenata je povećana izloženost riociguatu (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata postoji povećan rizik od hipotenzije, pa je potrebno obratiti posebnu pažnju tokom individualne titracije doze.

Oštećenje funkcije jetre

Nema iskustava u terapiji pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C); riociguat je kontraindikovano kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.3). Farmakokinetički podaci pokazuju da je kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B) zapažena povećana izloženost riociguatu (videti odeljak 5.2). Potreban je poseban oprez tokom individualne titracije doze.

Nema kliničkog iskustva u primeni riociguata kod pacijenata sa povećanim vrednostima jetrenih aminotransferaza (> 3 x gornje granice normale (engl. *Upper Limit of Normal (ULN)*) ili povećanim vrednostima za direktan bilirubin (> 2 x ULN) pre početka terapije; riociguat se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Trudnoća/kontracepcija

Lek Adempas je kontraindikovano tokom trudnoće (vidjeti odeljak 4.3). Zbog toga, pacijentkinje u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasne metode kontracepcije. Preporučuje se upotreba testova na trudnoću svakog meseca.

Pušači

Koncentracije riociguata u plazmi su manje kod pušača nego kod nepušača. Kod pacijenata koji počnu da puše ili prestanu sa pušenjem tokom terapije riociguatom može biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Istovremena primena sa drugim lekovima

- Istovremena primena riociguata sa jakim inhibitorima višestrukih puteva citohroma P450 (CYP) i P-glikoproteina (P-gp)/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP), kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) ili inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir), rezultuje izraženim povećanjem izloženosti riociguatu (videti odeljke 4.5 i 5.2).
- Pre propisivanja leka Adempas kod pacijenata na stabilnim dozama jakih inhibitora više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a potrebno je proceniti koristi i rizike za svakog pacijenta pojedinačno. Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije, razmotrite smanjenje doze i praćenje na znake i simptome hipotenzije (videti odeljke 4.2 i 4.5).
- Kod pacijenata na stabilnim dozama leka Adempas, započinjanje terapije jakim inhibitorima više puteva CYP-a i P-gp-a/BCRP-a se ne preporučuje, s obzirom na to da ne postoje preporuke za doziranje zbog ograničenih podataka. Potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.
- Istovremena primena riociguata sa jakim inhibitorima CYP1A1, kao što je inhibitor tirozin-kinaze erlotinib, i jakim inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP), kao što je imunosupresiv ciklosporin A, može povećati izloženost riociguatu (videti odeljke 4.5 i 5.2). Ovi lekovi se moraju primenjivati sa oprezom. Potrebno je pratiti krvni pritisak i razmotriti smanjenje doze riociguata.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Adempas sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Adempas sadrži natrijum. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tako da je suštinski „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Nitrati

U jednom kliničkom ispitivanju najviša doza leka Adempas (tablete od 2,5 mg tri puta dnevno) pojačala je efekat sublingvalnog nitroglicerina (0,4 mg) uzetog 4 i 8 sati kasnije na smanjenje krvnog pritiska.

Zbog toga je istovremena primena leka Adempas sa nitratima ili donorima azotnog oksida (kao što je amilnitrit) u bilo kom obliku, uključujući i „rekreativne“ droge pod nazivom „poppers“, kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Inhibitori PDE-5

Preklinička ispitivanja na životinjskim modelima pokazala su aditivni efekat na smanjenje sistemskog krvnog pritiska kada je riociguat primenjivan u kombinaciji sa sildenafilom ili vardenafilom. Kod primene viših doza u nekim slučajevima bili su primećeni viši nego aditivni efekti na sistemski krvni pritisak.

U jednom eksplorativnom ispitivanju interakcija kod 7 pacijenata sa PAH na stabilnoj terapiji sildenafilom (20 mg tri puta dnevno) primena pojedinačne doze riociguata (0,5 mg i 1 mg uzastopno) pokazala je aditivne hemodinamske efekte. Doze preko 1 mg riociguata nisu bile ispitivane u ovom ispitivanju.

Sprovedeno je kombinovano ispitivanje u trajanju od 12 nedelja kod 18 pacijenata sa PAH na stabilnoj terapiji sildenafilom (20 mg tri puta dnevno) i riociguatom (1,0 mg do 2,5 mg tri puta dnevno) u pređenju samo sa sildenafilom. U dugoročnom nastavku ovog ispitivanja (nekontrolisanom) istovremena primena sildenafil i riociguata rezultovala je visokom stopom prekida terapije, predominantno usled hipotenzije. Nije bilo dokaza da ova kombinacija ima povoljan klinički efekat u ispitivanoj populaciji.

Istovremena primena riociguata sa PDE5 inhibitorima (kao što su sildenafil, tadalafil, vardenafil) je kontraindikovana (videti odeljke 4.2 i 4.3).

RESPITE je bilo nekontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 nedelje, kojim se ispitivao prelazak sa PDE5 inhibitora na riociguat, kod 61 odraslog pacijenta sa PAH na stabilnoj terapiji PDE5 inhibitorima. Svi pacijenti su bili funkcionalne klase III prema SZO, a 82% njih primilo je osnovnu terapiju antagonistom endotelinskog receptora (engl. *endothelin receptor* antagonist (ERA)). Za prelazak sa inhibitora PDE5 na

riociguat, srednje vreme bez terapije za sildenafil bilo je 1 dan, a za tadalafil 3 dana. Sveukupno, bezbednosni profil zabeležen u ovoj studiji bio je uporediv sa onim iz pivotalnih ispitivanja, bez ozbiljnih neželjenih događaja prijavljenih tokom prelaznog perioda.

Šest pacijenata (10%) imalo je najmanje jedan događaj kliničkog pogoršanja, uključujući 2 smrtna ishoda koji nisu u vezi sa ispitivanim lekom. Promene u odnosu na početne vrednosti ukazuju na korisne efekte kod određenih pacijenata, npr. poboljšanje u 6MWD (+31m), poboljšanje vrednosti N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, *NT-proBNP*) (-347 pg/mL), poboljšanje SZO funkcionalne klase I/II/III/IV, % (2/52/46/0) i srčanog indeksa (+0.3 L/min/m²).

Varfarin/fenprokumon

Istovremena terapija riociguatom i varfarinom nije uticala na protrombinsko vreme indukovano antikoagulansom. Ne očekuje se ni da će istovremena primena riociguata sa drugim derivatima kumarina (npr. fenprokumonom) uticati na protrombinsko vreme.

Nedostatak farmakokinetičkih interakcija između riociguata i supstrata CYP2C9 varfarina dokazan je *in vivo*.

Acetilsalicilna kiselina

Riociguat nije povećao efekat acetilsalicilne kiseline na vreme krvarenja niti je uticao na agregaciju trombocita kod ljudi.

Efekti drugih lekova na riociguat

Riociguat se eliminiše uglavnom putem oksidativnog metabolizma posredovanog citohromom P-450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), direktnim izlučivanjem riociguata u neizmenjenom obliku putem žuči/stolice i izlučivanjem riociguata u neizmenjenom obliku preko bubrega putem glomerularne filtracije.

Istovremena primena sa jakim inhibitorima više puteva CYP i P-gp/BCRP

Visokoaktivna antiretrovirusna terapija (engl. highly active antiretroviral therapy (HAART))

In vitro, abakavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, kobicistat i elvitegravir inhibiraju CYP1A1 i metabolizam riociguata jačinom prema navedenom redosledu, sa abavakvirom kao najjačim inhibitorom. Kobicistat, ritonavir, atazanavir i darunavir dodatno se klasifikuju kao CYP3A inhibitori. Dodatno, ritonavir se pokazao kao inhibitor P-gp.

Uticaj HAART (uključujući različite kombinacije abakavira, atazanavira, kobicistata, darunavira, dolutegravira, efavirenza, elvitegravira, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavira i tenofovira) na izloženost riociguatu ispitivana je u posebnom ispitivanju kod pacijenata sa HIV infekcijom. Istovremena primena HAART kombinacija dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK riociguata do oko 160% i povećanja srednje vrednosti C_{max} od približno 20%. Bezbednosni profil zapažen kod pacijenata sa HIV infekcijom, koji su uzeli jednokratnu dozu od 0,5 mg riociguata zajedno sa različitim kombinacijama anti-HIV lekova korišćenih u HAART, generalno je bio uporediv sa drugim populacijama pacijenata.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije kad se započinje terapija lekom Adempas kod pacijenata na stabilnim dozama jakih inhibitora višestrukih puteva CYP (naročito CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp/BCRP, npr. onih u sklopu HAART, razmotrite primenu smanjene početne doze. Preporučuje se praćenje tih pacijenata na znake i simptome hipotenzije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Antimikotici

In vitro se pokazalo da ketokonazol, koji je klasifikovan kao jak inhibitor CYP3A4 i P-glikoproteina (P-gp), inhibira metabolizam i izlučivanje riociguata preko višestrukih puteva CYP i P-gp/proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP) (videti odeljak 5.2). Istovremena primena 400 mg ketokonazola jednom dnevno dovela je do povećanja srednje vrednosti površine ispod krive (PIK) riociguata za 150% (u rasponu do 370%) i povećanja srednje vrednosti C_{max} za 46%. Terminalno poluvreme eliminacije se produžilo sa 7,3 na 9,2 sata, a ukupni klirens iz tela smanjio sa 6,1 na 2,4 L/sat.

Kako bi se smanjio rizik od hipotenzije kad se započinje lečenje lekom Adempas kod pacijenata na stabilnim dozama jakih inhibitora višestrukih puteva CYP (naročito CYP1A1 i CYP3A4) i P-gp/BCRP, kao što je ketokonazol, posakonazol ili itraconazol, razmotrite primenu smanjenje početne doze. Preporučuje se praćenje tih pacijenata na znake i simptome hipotenzije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Istovremena primena sa drugim inhibitorima CYP i P-gp/BCRP

Lekovi koji jako inhibiraju P-gp/BCRP, kao što je imunosupresiv ciklosporin A, moraju se primenjivati sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Inhibitori UDP-glikoziltransferaza (UGT) 1A1 i 1A9 mogu potencijalno povećati izloženost metabolitu riociguata M1, koji je farmakološki aktivan (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 riociguata). Kod istovremene primene ovih lekova sledite preporuke o titraciji doze (videti odeljak 4.2).

Od rekombinantnih CYP izoenzima ispitivanih *in vitro*, CYP1A1 je najefikasnije katalizovao stvaranje glavnog metabolita riociguata. Ustanovljeno je da je grupa inhibitora tirozin kinaze jak inhibitor CYP1A1, među kojima su erlotinib i gefitinib pokazali najveću inhibitornu potentnost *in vitro*. S tim u vezi, interakcije između lekova putem inhibicije CYP1A1 mogle bi dovesti do povećane izloženosti riociguatu, naročito kod pušača (videti odeljak 5.2). Jaki inhibitori CYP1A1 moraju se primenjivati sa oprezom (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sa lekovima koji povećavaju gastrični pH

Riociguat pokazuje smanjenu rastvorljivost u neutralnom pH u odnosu na kiseli medijum. Istovremena primena lekova koji povećavaju pH u gornjem delu gastrointestinalnog trakta može dovesti do smanjene bioraspoloživosti riociguata nakon oralne primene.

Istovremena primena antacida aluminijum-hidroksida/magnezijum-hidroksida smanjila je srednju vrednost PIK riociguata za 34%, a srednju vrijednost C_{max} za 56% (videti odeljak 4.2). Antacide treba uzimati u razmaku od najmanje 2 sata pre ili 1 sat nakon riociguata.

Istovremena primena sa induktorima CYP3A4

Bosentan, zabeležen kao umereni induktor CYP3A4, doveo je do smanjenja koncentracije riociguata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata sa PAH za 27% (videti odeljke 4.1 i 5.1). Kod istovremene primene sa bosentanom sledite preporuke o titraciji doze (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena riociguata sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ili preparatima kantariona) takođe može dovesti do smanjenja koncentracije riociguata u plazmi. Kod istovremene primene sa snažnim induktorima CYP3A4 sledite preporuke o titraciji doze (videti odeljak 4.2).

Pušenje

Kod pušača je izloženost riociguatu smanjena za 50-60% (videti odeljak 5.2). Zbog toga se pacijentima savetuje da prestanu sa pušenjem (videti odeljak 4.2).

Efekti riociguata na druge lekove

Riociguat i njegov glavni metabolit su snažni inhibitori CYP1A1 *in vitro*. Zbog toga se ne mogu isključiti klinički relevantne interakcije između istovremeno primenjenih lekova koji se u značajnoj meri eliminišu biotransformacijom posredovanom CYP1A1, kao što su erlotinib ili granisetron.

Riociguat i njegov glavni metabolit nisu inhibitori niti induktori glavnih izoenzima CYP (uključujući CYP3A4) ili transportera (npr. P-gp/BCRP) *in vitro* pri terapijskim koncentracijama u plazmi.

Pacijentkinje ne smeju zatrudnети za vreme terapije lekom Adempas (videti odeljak 4.3). Riociguat (2,5 mg tri puta dnevno) nije imao klinički značajan efekat na nivo kombinovanih oralnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel i etinilestradiol u plazmi kada se istovremeno primenjivao kod zdravih ispitanica. Na osnovu ovog ispitivanja i obzirom da riociguat nije induktor bilo kojeg značajnog metaboličkog enzima, ne očekuju farmakokinetičke interakcije ni sa drugim hormonskim kontraceptivima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasne metode kontracepcije tokom terapije lekom Adempas.

Trudnoća

Nema podataka o primeni riociguata kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost i prenos preko placente (videti odeljak 5.3). Zbog toga je lek Adempas kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Preporučuju se testovi na trudnoću svakog meseca.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o primeni riociguata kod žena koje doje. Podaci pokazuju da se riociguat izlučuje u majčino mleko kod životinja. Zbog mogućih ozbiljnih neželjenih dejstava kod odojčadi, lek Adempas se ne sme primenjivati tokom dojenja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče. Dojenje treba prekinuti tokom terapije ovim lekom.

Plodnost

Nisu sprovedena posebna ispitivanja riociguata kod ljudi da bi se procenili efekti na plodnost. U ispitivanju reproduktivne toksičnosti na pacovima, zapažena je smanjena težina testisa, ali nije bilo efekata na plodnost (videti odeljak 5.3). Relevantnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Adempas ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zabeležena je vrtoglavica koja može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8). Pacijenti treba da imaju svest o tome kako reaguju na ovaj lek pre upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost leka Adempas je procenjena u ispitivanjima faze III kod 681 pacijenta sa CTEPH i PAH koji su primili bar jednu dozu riociguata (videti odeljak 5.1).

Većina neželjenih reakcija prouzrokovana je relaksacijom glatkih mišićnih ćelija gastrointestinalnog trakta.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva, koja su se javila kod $\geq 10\%$ pacijenata na terapiji lekom Adempas (u dozi do 2,5 mg tri puta dnevno), bile su glavobolja, vrtoglavica, dispepsija, periferni edemi, mučnina, dijareja i povraćanje.

Kod pacijenata sa CTEPH ili PAH na terapiji lekom Adempas zapaženi su ozbiljna hemoptiza i plućna hemoragija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Bezbednosni profil leka Adempas kod pacijenata sa CTEPH i PAH pokazao se sličnim, pa su zbog toga neželjena dejstva identifikovana tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja u trajanju od 12 i 16 nedelja prikazana sa objedinjenom učestalošću u dole navedenoj tabeli (videti tabelu 1).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene za lek Adempas date su u sledećoj tabeli u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa, prema učestalosti. Učestalost se definiše na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 1: Neželjene reakcije prijavljene pri primeni leka Adempas u studijama faze III

MedDRA klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremena
Infekcije i infestacije		Gastroenteritis	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija (uključujući odgovarajuće laboratorijske parametre)	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, Glavobolja		
Kardiološki poremećaji		Palpitacije	
Vaskularni poremećaji		Hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Hemoptiza, Epistaksa, Nazalna kongestija	Pulmonalna hemoragija*
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija, Dijareja, Nauseja, Povraćanje	Gastritis, Gastroezofagealna refluksna bolest, Disfagija, Gastrointestinalni i abdominalni bolovi, Konstipacija, Abdominalna distenzija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Periferni edem		

* u dugotrajnim nekontrolisanim produžecima ispitivanjima zabeležena je pulmonarna hemoragija sa smrtnim ishodom

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Zabeleženo je nenamerno predoziranje sa ukupnom dnevnom dozom od 9 do 25 mg riociguata između 2 i 32 dana. Neželjena dejstva bila su slična onima koja se javljaju pri manjim dozama (videti odeljak 4.8).

U slučaju predoziranja potrebno je primeniti standardne suportivne mere, prema potrebi.

U slučaju izražene hipotenzije, može biti potrebna aktivna kardiovaskularna potpora.

Obzirom da se riociguat u visokom procentu vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da se može eliminisati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihipertenzivi (antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju)

ATC šifra: C02KX05

Mehanizam dejstva

Riociguat je stimulator rastvorljive gvanilat ciklaze (sGC), enzima u kardiopulmonalnom sistemu i receptora za azot-oksidi (NO). Kada se NO veže za sGC, enzim katalizuje sintezu signalnog molekula cikličnog guanozin monofosfata (cGMP). Intracelularni cGMP igra važnu ulogu u procesu regulacije koji utiče na tonus krvnih sudova, proliferaciju, fibrozu i inflamaciju.

Plućna hipertenzija je povezana sa poremećajem funkcije endotela, oštećenom sintezom NO i nedovoljnom stimulacijom puta NO-sGC-cGMP.

Riociguat ima dvojni način delovanja. Senzibilizuje sGC na endogeni NO tako što stabilizuje NO-sGC vezivanje. Riociguat takođe direktno stimuliše sGC, nezavisno od NO.

Riociguat obnavlja put NO-sGC-cGMP i dovodi do povećanog stvaranja cGMP.

Farmakodinamski efekti

Riociguat obnavlja put NO-sGC-cGMP, što rezultuje značajnim poboljšanjem plućne vaskularne hemodinamike i poboljšanjem tolerancije fizičke aktivnosti.

Postoji direktan odnos između koncentracije riociguata u plazmi i hemodinamskih parametara, kao što su sistemski i plućni vaskularni otpor, sistolni krvni pritisak i srčani minutni volumen.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost kod pacijenata sa CTEPH

Randomizovano, dvostruko slepo, multinacionalno, placebo kontrolisano ispitivanje faze III (CHEST-1) sprovedeno je kod 261 odraslog pacijenta sa inoperabilnom hroničnom tromboembolijskom plućnom hipertenzijom (CTEPH) (72%) ili perzistentnom ili rekurentnom CTEPH nakon plućne endarterektomije (PEA; 28%). Tokom prvih 8 nedelja riociguat je titriran na svake 2 nedelje, u zavisnosti od pacijentovog sistolnog krvnog pritiska i znakova ili simptoma hipotenzije, do optimalne individualne doze (raspon od 0,5 do 2,5 mg tri puta dnevno) koja je onda održavana narednih 8 nedelja. Primarni ishod ispitivanja bila je promena pređenog puta tokom 6-minutnog hoda (6MWD) pri poslednjoj poseti (16. nedelja) u odnosu na početnu vrednost, prilagođeno za placebo.

Pri poslednjoj poseti, 6MWD kod pacijenata lečenih riociguatom povećao se za 46 m (95% interval pouzdanosti (CI): 25 m do 67 m; $p < 0,0001$) u poređenju sa placebo. Rezultati su bili konzistentni i u glavnim podgrupama pacijenata (ITT analiza, videti tabelu 2).

Tabela 2: Efekti riociguata na 6MWD u ispitivanju CHEST 1 pri poslednjoj poseti

Celokupna populacija pacijenata	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Početna vrednost (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]

Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI, [p-vrednost]	46 25 do 67 [$<0,0001$]	
Populacija pacijenata funkcionalne klase III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Početna vrednost (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	56 29 do 83	
Populacija pacijenata funkcionalne klase II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Početna vrednost (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	25 -10 do 61	
Populacija inoperabilnih pacijenata	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Početna vrednost (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	54 29 do 79	
Populacija pacijenata sa CTEPH nakon-PEA	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Početna vrednost (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Razlika prilagođena za placebo (m) 95% CI	27 -10 do 63	

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je praćeno poboljšanjem višestrukih klinički značajnih sekundarnih ishoda ispitivanja. Ovi nalazi su bili u saglasnosti sa poboljšanjima u dodatnim hemodinamskim parametrima.

Tabela 3: Efekti riociguata u CHEST-1 na PVR, NT-proBNP i funkcionalna klasa prema SZO pri poslednjoj poseti

PVR	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Početna vrednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [p-vrednost]	-246,4 -303,3 do -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Početna vrednost (nanogram/L) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]

Srednja vrednost promene od početne vrednosti (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebom prilagođena razlika (nanogram/L) 95% CI, [p-vrednost]	-444,0 -843,0 do -45,0 [$< 0,0001$]	
Promena funkcionalne klase prema SZO	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Poboljšano	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabilno	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Pogoršano	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-vrednost	0,0026	

PVR = plućna vaskularna rezistencija (engl. *pulmonary vascular resistance*)

Neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije javili su se sa sličnom učestalošću kod obe terapijske grupe (riociguat individualna titracija doze (IDT) 1,0 – 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3 %).

Dugotrajna terapija

Otvoreni produžetak ispitivanja (CHEST-2) uključio je 237 pacijenata koji su završili ispitivanje CHEST-1. U ispitivanju CHEST-2, svi pacijenti su primali individualno određenu dozu riociguata do 2,5 mg tri puta dnevno.

Srednja vrednost promene 6MWD od početne vrednosti do 12. nedelje (poslednji pregled do 12. nedelje) u ispitivanju CHEST-2 (28 nedelja u studiji CHEST-1 + CHEST-2) bila je 57 m u grupi koja je prethodno primala riociguat u dozi 1,0 – 2,5 mg i 43 m u grupi koja je prethodno primala placebo. Poboljšanje 6 MWD zadržalo se tokom 2 godine u ispitivanju CHEST-2. Medijana promene od početne vrednosti za celokupnu populaciju (n = 237) bila je 57 m nakon 6 meseci (n = 218), 51 m nakon 9 meseci (n = 219), 52 m nakon 12 meseci (n = 209) i 48 m nakon 24 meseca (n = 193).

Verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja je bila 97%, dvogodišnjeg 93% i trogodišnjeg 89%. Preživljavanje kod pacijenata funkcionalne klase II prema SZO na početku terapije nakon 1, 2 odnosno 3 godine bilo je 97%, 94%, odnosno 90%, a kod pacijenata funkcionalne klase III prema SZO na početku lečenja preživljavanje nakon 1, 2 odnosno 3 godine je bilo 97%, 93%, odnosno 88%.

Efikasnost kod pacijenata sa PAH

Randomizovano, dvostruko slepo, multinacionalno, placebom kontrolisano ispitivanje faze III (PATENT-1) sprovedeno je kod 443 odrasla pacijenta sa PAH (individualna titracija doze riociguata do 2,5 mg tri puta dnevno: n = 254, placebo: n = 126, titracija doze riociguata do „ograničene“ doze od 1,5 mg (krak koji je primao eksploratornu dozu, bez statističkog testiranja; n = 63)). Pacijenti su prethodno bili nelečeni (50%) ili su prethodno primali terapiju sa ERA (43%) ili analoge prostaciklina (inhalaciono (iloprost), per os (beraprost) ili supkutano (treprostinil); 7%), a dijagnostikovana im je idiopatska ili nasledna PAH (63,4%), PAH povezana sa bolešću vezivnog tkiva (25,1%) i kongenitalna srčana bolest (7,9%).

Tokom prvih 8 nedelja vršena je titracija doze riociguata na svake 2 nedelje na osnovu pacijentovog sistolnog krvnog pritiska i znakova ili simptoma hipotenzije do optimalne individualne doze (u rasponu od 0,5 do 2,5 mg tri puta dnevno) i ta terapija je održavana u naredne 4 nedelje. Primarni ishod ispitivanja bila je placebom prilagođena promena u 6MWD pri poslednjoj poseti (12. nedelja) u odnosu na početnu vrednost.

Povećanje 6MWD pri poslednjoj poseti za grupu na individualnoj titraciji doze riociguata (IDT) bila je 36 m (95% CI: 20 m do 52 m; $p < 0,0001$) u poređenju sa placebom. Kod prethodno nelečenih pacijenata zabeleženo je poboljšanje od 38 m, a kod prethodno lečenih pacijenata (n = 191) je ono bilo 36 m (ITT analiza, videti tabelu 4). Dalje analize u eksplorativnoj grupi pokazale su efekat terapije od 26 m (95% CI: 5 m do 46 m), kod pacijenata prethodno lečenih sa ERA (n = 167) i efekat od 101 m (95% CI: 27 m do 176 m) kod pacijenata koji su prethodno bili na terapiji analogima prostaciklina (n = 27).

Tabela 4: Efekti riociguata na 6MWD u ispitivanju PATENT-1 pri poslednjoj poseti

Celokupna populacija pacijenata	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Početna vrednost (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI, [p-vrednost]	36 20 do 52 [$< 0,0001$]		
Pacijenti funkcionalne klase III	Riociguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat CT (n=39)
Početna vrednost (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	58 35 do 81		
Pacijenti funkcionalne klase II	Riociguat IDT (n=108)	Placebo (n=25)	Riociguat CT (n=39)
Početna vrednost (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	10 -11 do 31		
Populacija prethodno nelečenih pacijenata	Riociguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat CT (n=32)
Početna vrednost (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	38 14 do 62		
Populacija prethodno lečenih pacijenata	Riociguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=31)
Početna vrednost (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebom prilagođena razlika (m) 95% CI	36 15 do 56		

Poboljšanje kapaciteta podnošenja fizičkog napora bilo je praćeno doslednim poboljšanjem većeg broja klinički važnih sekundarnih ishoda ispitivanja. Ovi nalazi su bili u saglasnosti sa poboljšanjima dodatnih hemodinamskih parametara (videti tabelu 5).

Tabela 5: Efekti riociguata u ispitivanju PATENT-1 na PVR i NT-proBNP pri poslednjoj poseti

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
Početna vrednost ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti PVR ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebom prilagođena razlika ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)	-225,7		

95% CI, [p-vrednost]	-281,4 do -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
Početna vrednost (nanograma/L) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Srednja vrednost promene od početne vrednosti (nanograma/L) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebom prilagođena razlika (nanograma/L) 95% CI, [p-vrednost]	-431,8 -781,5 do -82,1 [$< 0,0001$]		
Promena u funkcionalnoj klasi prema SZO	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Poboljšano	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabilno	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Pogoršano	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-vrednost	0,0033		

Kod pacijenata na terapiji riociguatom kliničko pogoršanje nastupilo je značajno kasnije u odnosu na pacijente koji su primali placebo ($p=0,0046$; stratifikovani log-rang test) (videti tabelu 6).

Tabela 6: Efekti riociguata u ispitivanju PATENT-1 na događaje koji pokazuju kliničko pogoršanje

Događaji koji pokazuju kliničko pogoršanje	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Pacijenti sa bilo kakvim kliničkim pogoršanjem	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
Smrt	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Hospitalizacije zbog PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Smanjenje 6MWD zbog PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Uporno pogoršavanje funkcionalne klase zbog PH	0	1 (0,8%)	0
Početak nove terapije PH	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacijenti na terapiji riociguatom pokazali su značajno poboljšanje dispneje prema rezultatu na Borg CR 10 (srednja vrednost promene od početne vrednosti (SD): riociguat - 0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Učestalost neželjenih događaja koji su doveli do prekida terapije bila je manja u obe terapijske grupe koje su primale riociguat nego u placebo grupi (riociguat IDT 1,0 - 2,5 mg, 3,1%; riociguat CT 1,6%; placebo, 7,1%).

Dugotrajna terapija

Otvoreni produžetak ispitivanja (PATENT-2) uključio je 396 pacijenata koji su završili ispitivanje PATENT-1 do datuma završetka ispitivanja. U ispitivanju PATENT-2, svi pacijenti su primali individualno određenu dozu riociguata do 2,5 mg tri puta dnevno. Medijana promene 6MWD od početne vrednosti do 12. nedelje (poslednji pregled do 12. nedelje) u ispitivanju PATENT-2 (24 nedelje u studiji PATENT-1 + PATENT-2) bila je 52 m u grupi koja je prethodno primala riociguat u dozi 1,0 – 2,5 mg, 45 m u grupi koja je prethodno primala placebo i 52 m u grupi koja je prethodno primala riociguat u dozi od 1,0 – 1,5 mg. Poboljšanje 6 MWD zadržalo se tokom 2 godine u ispitivanju PATENT-2. Medijana promene od početne vrednosti za celokupnu populaciju ($n = 396$) bila je 53 m nakon 6 meseci ($n = 366$), 52 m nakon 9 meseci ($n = 354$), 50 m nakon 12 meseci ($n = 351$) i 46 m nakon 24 meseca ($n = 316$).

Verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja je bila 97%, dvogodišnjeg 93% i trogodišnjeg 88%. Preživljavanje kod pacijenata funkcionalne klase II prema SZO na početku terapije nakon 1, 2 odnosno 3 godine bilo je 98%, 96%, odnosno 93%, a kod pacijenata funkcionalne klase III prema SZO na početku lečenja preživljavanje nakon 1, 2 odnosno 3 godine je bilo 96%, 91%, odnosno 84%.

Pacijenti sa plućnom hipertenzijom udruženom sa idiopatskim intersticijalnim pneumonijama (PH-IIP)

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje faze II (RISE-IIP) kojim je procenjena efikasnost i bezbednost riociguata kod pacijenata sa simptomatskom plućnom hipertenzijom povezanom sa idiopatskim intersticijalnim pneumonijama (PH-IIP) obustavljeno je pre vremena zbog povećanog rizika od smrtnosti i ozbiljnih neželjenih događaja kod pacijenata na terapiji riociguatom i odsustva efikasnosti. Tokom glavne faze ispitivanja više pacijenata koji su primali riociguat je umrlo (11% u odnosu na 4%) ili su se kod njih javili ozbiljni neželjeni događaji (37% u odnosu na 23%). U dugoročnom produžetku ispitivanja, umrlo je više pacijenata koji su prebačeni iz placebo grupe na riociguat (21%) nego onih koji su nastavili terapiju riociguatom (3%).

U skladu sa tim, riociguat je kontraindikovano kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom udruženom sa idiopatskim intersticijalnim pneumonijama (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Adempas na jednoj ili više podgrupa pacijenata u pedijatrijskoj populaciji u terapiji plućne hipertenzije.

Videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Riociguat ima visoku apsolutnu bioraspoloživost (94%). Riociguat se brzo resorbuje, dostižući maksimalnu koncentraciju (C_{max}) 1 - 1,5 sat nakon uzimanja tablete. Uzimanje riociguata sa hranom blago smanjuje njegovu PIK, a C_{max} je smanjen za 35%.

Bioraspoloživost (PIK i C_{max}) leka Adempas kada se primenjuje per os kao zdrobljena tableta pomešana sa kašom od jabuke ili sa vodom uporediva je sa bioraspoloživošću leka kada se primeni kao cela tableta (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme kod ljudi je visoko i iznosi približno 95%, gde su serumski albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein glavne komponente za koje se vezuje. Volumen distribucije je umeren i u ravnotežnom stanju iznosi približno 30 L.

Biotransformacija

Glavni metabolički put za riociguat je N-demetilacija katalizovana posredstvom CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2J2, pri čemu nastaje njegov glavni aktivni metabolit u cirkulaciji M-1 (farmakološka aktivnost: 1/10 do 1/3 aktivnosti riociguata), koji se dalje metaboliše do farmakološki neaktivnog N-glukuronida.

CYP1A1 katalizuje formiranje glavnog metabolita riociguata u jetri i plućima, a poznato je da njega indukuju policiklični aromatični ugljovodonici, koji su prisutni, npr. u duvanskom dimu

Eliminacija

Ukupni riociguat (nativni molekul i metaboliti) eliminiše se putem bubrega (33 – 45%) i putem žuči/stolice (48 – 59%). Približno 4 – 19% primenjene doze riociguata eliminiše se putem bubrega u nepromenjenom obliku. Približno 9 – 44% primenjene doze riociguata nađeno je u stolici u nepromenjenom obliku.

Na osnovu *in vitro* podataka, riociguat i njegov glavni metabolit su supstrati za transportni P-gp protein (P-glikoprotein) i BCRP (engl. *Breast cancer resistance protein*). Uz sistemski klirens od približno 3 – 6 L/sat, riociguat se može klasifikovati kao lek sa niskim klirensom. Poluvreme eliminacije kod zdravih ispitanika je oko 7 sati, a kod pacijenata iznosi oko 12 sati.

Linearnost

Farmakokinetika riociguata je linearna od 0,5 do 2,5 mg. Interindividualna varijabilnost (CV) izloženosti riociguatu (PIK) iznosi približno 60% kod svih doza.

Posebne populacije

Pol

Farmakokinetički podaci ne pokazuju relevantne razlike u izloženosti riociguatu u zavisnosti od pola.

Pedijatrijska populacija

Nisu vršena farmakokinetička ispitivanja riociguata u pedijatrijskoj populaciji.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti (65 i više godina) imali su više koncentracije u plazmi nego mlađi pacijenti, sa približno 40% većom srednjom vrednosti PIK, uglavnom zbog smanjenog (prividnog) ukupnog i renalnog klirensa.

Međuetničke razlike

Farmakokinetički podaci ne pokazuju relevantne međuetničke razlike.

Različite kategorije telesne mase

Farmakokinetički podaci nisu pokazali relevantne razlike u izloženosti riociguatu zbog telesne mase.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa cirozom (nepušača) i blagim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovanog kao Child Pugh A) srednja vrednost PIK riociguata bila je povećana za 35% u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima, što je unutar normalne intraindividualne varijabilnosti. Kod pacijenata sa cirozom (nepušača) i umerenim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovanog kao Child Pugh B), srednja vrednost PIK riociguata je bila povećana za 51% u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima. Nema podataka za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (klasifikovanog kao Child Pugh C).

Pacijenti sa ALT > 3 x GGN i bilirubinom > 2 x GGN nisu bili ispitivani (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Uopšteno, srednje vrednosti izloženosti riociguatu normalizovane prema dozi i telesnoj masi bile su više kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Odgovarajuće vrednosti glavnog metabolita bile su više kod ispitanika sa oštećenjem funkcije bubrega nego kod zdravih ispitanika. Kod nepušača sa blagim (klirens kreatinina 80 – 50 mL/min), umerenim (klirens kreatinina < 50 – 30 mL/min) ili teškim (klirens kreatinina < 30 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije riociguata u plazmi (PIK) bile su povećane za 53%, 139% odnosno 54%.

Podaci za pacijente sa klirensom kreatinina < 30 mL/min su ograničeni, dok podataka za pacijente na dijalizi nema.

Obzirom na to da se riociguat u visokom procentu vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da se može eliminisati dijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti pojedinačne doze, fototoksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Efekti zapaženi u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza bili su uglavnom posledica preteranog farmakodinamskog delovanja riociguata (hemodinamski i efekti relaksacije glatke muskulature).

Kod mladunčadi i adolescentnih pacova koji još rastu zapaženi su efekti na formiranje kostiju. Kod mladunčadi pacova, promene su se sastojale od zadebljanja trabekularne kosti i hiperostoze kao i

remodeliranja metafiza i dijafiza kostiju, dok je kod adolescentnih pacova zapaženo opšte povećanje koštane mase. Takvi efekti nisu zapaženi kod odraslih pacova.

U ispitivanjima plodnosti kod pacova, smanjena težina testisa nastala je pri sistemskoj izloženosti koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti kod ljudi, dok efekti na plodnost kod mužjaka i ženki nisu bili zapaženi. Zapažen je umereni prolazak riociguata kroz placentalnu barijeru. Ispitivanja razvojne toksičnosti na pacovima i kunićima pokazala su reproduktivnu toksičnost riociguata. Kod pacova je bila zapažena povećana stopa srčanih malformacija, kao i smanjena stopa gestacije zbog rane resorpcije kod sistemske izloženosti majke koja je bila oko 7 puta veća od izloženosti kod ljudi (2,5 mg tri puta dnevno). Kod kunića su zapaženi pobačaji i fetalna toksičnost, počevši od nivoa sistemske izloženosti koja je bila približno 3 puta veća od one kod ljudi (2,5 mg tri puta dnevno).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna
krospovidon (tip B)
hipromeloza 5 cP
magnezijum-stearat
laktoza, monohidrat
natrijum-laurilsulfat

Film (obloga) tablete:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza 3 cP
propilenglikol (E 1520)
titan-dioksid (E 171)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172) (samo u tabletama od 1 mg, 1,5 mg, 2 mg i 2,5 mg)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172) (samo u tabletama od 2 mg i 2,5 mg)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

3godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PP/aluminijumski transparentni blister sa kalendarskim obeležavanjem u kome se nalazi 21 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 21 film tabletom (ukupno 42 film tablete) i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje je PP/aluminijumski transparentni blister sa kalendarskim obeležavanjem u kome se nalazi 21 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 21 film tabletom (ukupno 84 film tablete) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04287-18-002	Adempas, film tableta, 0,5mg, 2x 21 film tableta
515-01-04288-18-002	Adempas, film tableta, 0,5mg, 4x 21 film tableta
515-01-04289-18-001	Adempas, film tableta, 1mg, 2x 21 film tableta
515-01-04290-18-001	Adempas, film tableta, 1mg, 4x 21 film tableta
515-01-04291-18-001	Adempas, film tableta, 1,5mg, 2x 21 film tableta
515-01-04292-18-001	Adempas, film tableta, 1,5mg, 4x 21 film tableta
515-01-04293-18-001	Adempas, film tableta, 2mg, 2 x 21 film tableta
515-01-04294-18-001	Adempas, film tableta, 2mg, 4 x 21 film tableta
515-01-04295-18-001	Adempas, film tableta, 2,5mg, 2x 21 film tableta
515-01-04296-18-001	Adempas, film tableta, 2,5mg, 4x 21 film tableta

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

27.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2019.