

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 0,5 mg riocigvátu.

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

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

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

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

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 funkční třídou II až III dle WHO s

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

Plicní arteriální hypertenze (PAH)

Dospělí

Přípravek Adempas, v monoterapii nebo v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin, je indikován k léčbě dospělých pacientů s PAH funkční třídou II až III dle WHO ke zlepšení funkční zdatnosti (viz bod 5.1).

Pediatrickí pacienti

Přípravek Adempas je v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin indikován k léčbě PAH u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let funkční třídou II až III dle WHO (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

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 1 mg 3krát denně po dobu 2 týdnů. Tablety se mají užívat 3krát denně přibližně s odstupem 6 až 8 hodin (viz bod 5.2).

Titrace

Dospělí pacienti

Dávka se má zvyšovat ve 2týdenních intervalech o 0,5 mg 3krát denně na maximální dávku 2,5 mg 3krát denně, pokud je systolický krevní tlak ≥ 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 3krát 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 3krát denně.

Pediatrickí pacienti s PAH ve věku od 6 do < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 50 kg

Přípravek Adempas je k dispozici jako tableta pro použití u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 50 kg.

Titrace dávky riocigvátu se má provádět na základě systolického krevního tlaku pacienta a celkové snášenlivosti dle úvahy ošetřujícího lékaře / poskytovatele zdravotní péče. Pokud pacient nemá žádné známky ani příznaky hypotenze a hodnota systolického krevního tlaku je ≥ 90 mmHg ve věkové skupině 6 až < 12 let nebo ≥ 95 mmHg ve věkové skupině 12 až < 18 let, dávku je třeba zvyšovat ve 2týdenních intervalech o 0,5 mg 3krát denně na maximální denní dávku 3krát 2,5 mg.

Pokud klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty, má být dávkování zachováno, dokud pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během fáze titrace směrem nahoru klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty a pacient vykazuje známky nebo příznaky hypotenze, má být aktuální dávka snížena o 0,5 mg 3krát denně.

Udržovací dávka

Pokud se neobjeví žádné známky a příznaky hypotenze, má být zachována stanovená individuální dávka. U dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 50 kg je maximální celková denní dávka 7,5 mg (to je 2,5 mg 3krát denně).

Pokud dojde k vynechání dávky, má léčba přípravkem pokračovat další plánovanou dávkou.

Při intoleranci má být vždy zváženo snížení dávky.

Pediatrickí pacienti s PAH s tělesnou hmotností menší než 50 kg

Přípravek Adempas je k dispozici ve formě granulí pro perorální suspenzi k léčbě pediatrických pacientů s PAH ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností menší než 50 kg – další pokyny viz souhrn údajů o přípravku Adempas granule pro perorální suspenzi. V průběhu léčby mohou pacienti v důsledku změn tělesné hmotnosti přecházet mezi tabletami a perorální suspenzí.

Přerušení léčby

V případě, že musí být léčba přerušena na dobu 3 dnů nebo delší, léčba má být znovu zahájena dávkou 1 mg 3krát 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 u dospělých a dětí přerušeno nejméně 24 hodin před podáním riocigvátu.

Užívání tadalafilu musí být přerušeno u dospělých nejméně 48 hodin před podáním riocigvátu a u dětí 72 hodin před podáním riocigvátu.

Užívání riocigvátu musí být u dospělých a dětí 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 s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nebyli hodnoceni, a proto je použití riocigvátu u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je třeba věnovat individuální titraci dávky.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Porucha funkce ledvin

Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití riocigvátu 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.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pacienti se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP/P glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Současné podávání riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), zvyšuje expozici riocigvátu (viz bod 4.5). Při zahájení léčby riocigvátem u pacientů se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP zvažte počáteční dávku 0,5 mg 3krát denně ke zmírnění rizika hypotenze. Monitorujte známky a příznaky hypotenze při zahájení léčby a během léčby. Zvažte snížení dávky u pacientů s dávkami riocigvátu vyššími nebo rovnými 1,0 mg, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky hypotenze (viz bod 4.5).

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let, kteří současně podstupují systémovou léčbu silnými inhibitory CYP/P-gp a BCRP, nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost riocigvátu nebyla stanovena u následujících pediatrických populací:

- děti ve věku < 6 let (viz bod 4.1), z důvodu bezpečnosti. Neklinické údaje ukazují nežádoucí účinky na rostoucí kost (viz bod 5.3).
- děti s PAH ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg při zahájení léčby (viz bod 4.3),
- děti a dospívající s PAH ve věku 12 až < 18 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby (viz bod 4.3),
- děti a dospívající s CTEPH ve věku < 18 let (viz bod 4.1).

Nejsou dostupné žádné údaje z klinických hodnocení. Proto se použití riocigvátu u těchto populací nedoporučuje.

Kuřáci

Současným kuřákům má být doporučeno ukončit kouření z důvodu rizika nižší odpovědi. Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Zvýšení dávky na maximální denní dávku 2,5 mg 3krát denně může být nutné u pacientů, kteří kouří nebo začnou během léčby kouřit (viz body 4.5 a 5.2).

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

Způsob podání

Perorální podání.

Jídlo

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

Rozdrcené tablety

U pacientů, kteří nejsou schopni polknout celé tablety, mohou být tablety přípravku Adempas rozdrceny a smíchány s vodou nebo měkkým jídlem 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 (třída C dle Childa a Pugh).
- 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).
- Současné podávání s jinými stimulatory rozpustné guanylátcyklázy.
- Zahájení léčby
 - o u dětí ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg,
 - o u pacientů ve věku ≥ 12 až < 18 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg.
- 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 riocigvátem 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 riocigvátem.

Plicní venookluzivní nemoc

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 riocigvátem 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 antikoagulanty podle standardní lékařské praxe.

Při léčbě riocigvátem 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 hematodem, hematomezí a nitrobršním 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 dospělých 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 dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) 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 (třída B dle Childa a Pugh) (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

Riocigvát 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).

Pomocné látky se známým účinkem

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 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Absolutní rozsah interakcí u pediatrické populace proto není znám. U pediatrické populace je třeba vzít v úvahu údaje o interakcích zjištěných u dospělých a upozornění uvedená v bodě 4.4.

Farmakodynamické interakce

Nitráty

V klinické studii zvýšila nejvyšší dávka riocigvátu (tablety 2,5 mg 3krát denně hypotenzní účinek sublingválně podávaného nitroglycerinu (0,4 mg) užívaného s odstupem 4 a 8 hodin. Současné podávání riocigvátu 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 PDE-5

Preklinické studie na zvířecích modelech prokázaly aditivní účinek na snížení systémového 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 3krát 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 3krát denně) a riocigvátem (1,0 mg až 2,5 mg 3krát 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 inhibitorů PDE-5 na riocigvát u 61 dospělých pacientů s PAH na stabilní dávce inhibitorů PDE-5. Všichni pacienti ve studii měli funkční třídu III dle WHO a 82 % pacientů dostávalo základní léčbu antagonistou receptoru pro endotelin (ERA). Při převodu z inhibitorů PDE-5 na riocigvát byl medián doby bez léčby 1 den pro sildenafil a 3 dny pro tadalafil. Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný ve studii srovnatelný s bezpečnostním profilem pozorovaným v pívotních 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 studijním lékem.

Změny oproti výchozím hodnotám ukázaly příznivý účinek u vybraných pacientů, např. zlepšení 6MWD (+ 31 m), hladin N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP, *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) (-347 pg/ml), procentuálního zastoupení funkčních tříd I / II / III / IV dle WHO (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) a srdečního indexu (+ 0,3 l/min/m²).

Stimulátory rozpustné guanylátcyklázy

Současné podávání riocigvátu s jinými stimulatory rozpustné guanylátcyklázy je kontraindikováno (viz bod 4.3).

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 neprodlužoval 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 žlučí/stolicí a renálním vylučováním nezměněného léku glomerulární filtrací.

Současné podávání se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP

Současné užívání riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) vedou k výraznému zvýšení expozice riocigvátu: současné podávání kombinací HAART vede ke zvýšení průměrné AUC riocigvátu až přibližně o 160 % a ke zvýšení průměrné C_{max} přibližně o 30 %.

Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s HIV, kteří užívali jednu dávku 0,5 mg riocigvátu spolu s různými kombinacemi léků proti HIV používaných v HAART, byl obecně srovnatelný s ostatními populacemi pacientů. Současné podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně vedlo ke 150% (rozmezí až 370%) zvýšení průměrné AUC riocigvátu a 46% zvýšení průměrné C_{max} riocigvátu. Terminální poločas se zvýšil ze 7,3 na 9,2 hodin a celková tělesná clearance se snížila z 6,1 na 2,4 l/h. Před předepsáním riocigvátu pacientům se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP posuďte individuálně poměr přínosů a rizik pro každého pacienta. Ke zmírnění rizika hypotenze při zahájení léčby

riocigvátém u pacientů na stabilních dávkách silných vícecestných inhibitorů CYP (zejména CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP zvažte snížení úvodní dávky.

U těchto pacientů se doporučuje sledovat známky a příznaky hypotenze (viz bod 4.2).

U pacientů na stabilních dávkách riocigvátu se zahájení podávání silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP nedoporučuje, protože vzhledem k omezeným údajům nelze dát žádné doporučení ohledně dávkování. Je třeba zvážit alternativní léčby

Současné podávání s inhibitory CYP1A2, UGT1A1 a UGT1A9

Z rekombinantních isoform CYP hodnocených *in vitro* katalyzoval CYP1A1 tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu nejúčinněji. Třída inhibitorů tyrosinkinázy byla identifikována 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.

Inhibitory UDP-glykosyltransferázy (UGT) 1A1 a 1A9 mohou potenciálně 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).

Současné podávání s dalšími inhibitory CYP a P-gp/BCRP

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

Současné podávání s léčivými přípravky zvyšujícími žaludeční pH

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 mají být užívána nejméně 2 hodiny před užitím riocigvátu nebo 1 hodinu po jeho užití.

Současné podávání s induktory CYP3A4

Bosentan, který je středně silným induktorem CYP3A4, vedl ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu v ustáleném 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 isoforem CYP (včetně CYP 3A4) nebo transportérů (např. P-gp/BCRP).

Během léčby riocigvátem pacientka nesmí otěhotnět (viz bod 4.3). Riocigvát (2,5 mg 3krát denně) neměl klinicky významný účinek na plazmatické hladiny kombinované perorální antikoncepce obsahující levonogestrel a ethinylestradiol při současném podávání zdravým ženám dobrovolnicím. 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 a dospívající dívky ve fertilním věku musí během léčby riocigvátem 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). Riocigvát 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 lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se riocigvát v období 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. Ve studii reprodukční toxicity u potkanů byla pozorována nižší hmotnost varlat, 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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost riocigvátu u dospělých byla hodnocena ve studiích fáze III u 650 pacientů s diagnózou CTEPH a PAH, léčených minimálně jednou dávkou riocigvátu (viz bod 5.1). Při delším pozorování v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v placebem kontrolovaných studiích fáze III.

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

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 10 % pacientů léčených riocigvátem (až do dávky 2,5 mg 3krát 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 riocigvátem (viz bod 4.4).

Bezpečnostní profil riocigvátu 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 souhrnnou (poolovanou) frekvencí v tabulce uvedené níže (viz tabulka 1).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u riocigvátu 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 $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u riocigvátu u dospělých pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií CHEST 1 a PATENT 1)

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Gastroenteritida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy		
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Epistaxe Nazální kongesce	Plicní hemoragie *
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 plicní hemoragie byla hlášena v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost riocigvátu byla hodnocena po dobu 24 týdnů u 24 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let v otevřeném nekontrolovaném klinickém hodnocení (PATENT-CHILD), jež tvořilo 8týdenní období individuální titrace dávky počínající dávkou 1 mg (upravenou podle tělesné hmotnosti) a až 16týdenní udržovací období (viz bod 4.2), následované volitelným obdobím dlouhodobého prodloužení studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky, a to i v období dlouhodobého prodloužení studie, byla hypotenze a bolest hlavy, k nimž došlo u 4/24, respektive 2/24 pacientů.

Celkově údaje o bezpečnosti odpovídaly bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U dospělých 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 má být dle potřeby učiněna standardní podpůrná opatření.

V případě výrazné 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 stimulator rozpustné guanylátcyklázy (sGC), což je enzym kardiopulmonálního systému a receptor pro oxid dusnatý (NO). Když se oxid dusnatý naváže 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 dráhy NO-sGC-cGMP.

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 dráhu NO-sGC-cGMP a vede ke zvýšení tvorby cGMP.

Farmakodynamické účinky

Riocigvát obnovuje dráhu 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 dospělých 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 3krát 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 riocigvát 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

Celková populace pacientů	Riocigvát (n=173)	Placebo (n=88)
Výchozí stav (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS, [p-hodnota]	46 25 až 67 [$< 0,0001$]	
Populace pacientů funkční třídy III	Riocigvát (n=107)	Placebo (n=60)
Výchozí stav (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	56 29 až 83	
Populace pacientů funkční třídy II	Riocigvát (n=55)	Placebo (n=25)
Výchozí stav (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	25 -10 až 61	
Populace inoperabilních pacientů	Riocigvát (n=121)	Placebo (n=68)
Výchozí stav (m) [SD]	335 [83]	351 [75]

Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	54 29 až 79	
Populace pacientů s CTEPH po PEA	Riocigvát (n=52)	Placebo (n=20)
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

PVR	Riocigvát (n=151)	Placebo (n=82)
Výchozí stav ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Průměrná změna od výchozího stavu ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Rozdíl vztažený k placebo ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) 95% IS, [p-hodnota]	-246,4 -303,3 až -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riocigvát (n=150)	Placebo (n=73)
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 [$< 0,0001$]	
Změna funkční třídy dle WHO	Riocigvát (n=173)	Placebo (n=87)
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 účinky 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 CTEPH

Otevřená prodloužená studie (CHEST-2) zahrnovala 237 dospělých pacientů, kteří dokončili studii CHEST-1. Na konci studie byla průměrná délka (SD) léčby v celkové skupině 1285 (709) dní a medián trvání byl 1174 dní (rozmezí 15 až 3512 dní). Celkem 221 pacientů (93,2 %) mělo délku léčby přibližně jeden rok (nejméně 48 měsíců), 205 pacientů (86,5 %) přibližně 2 roky (nejméně 96 týdnů) a 142 pacientů (59,9 %) přibližně 3 roky (nejméně 144 týdnů). Expozice při léčbě byla celkově 834 osoboroků. Bezpečnostní profil ve studii CHEST-2 byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích. Po léčbě riocigvátem došlo ke zlepšení v 6MWD v celkové populaci o 53 metrů ve 12 měsících (n= 208), o 48 metrů ve 24 měsících (n=182) a o 49 metrů ve 36 měsících (n=117) ve srovnání se základní hodnotou. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo do konce studie.

Tabulka 4 ukazuje podíl pacientů* se změnami WHO funkční třídy během léčby riocigvátem ve srovnání s výchozí hodnotou.

Table 4: CHEST-2: změny funkční třídy dle klasifikace WHO

	Změny funkční třídy dle klasifikace WHO (n (%) pacientů)		
Trvání léčby ve studii CHEST-2	Zlepšeno	Stabilní	Zhoršeno
1 rok (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 roky (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 roky (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Pacienti účastníci se studie až do doby schválení léku a jeho komerční dostupnosti ve svých zemích.			

Pravděpodobnost přežití byla 97 % po 1 roce, 93 % po 2 letech a 89 % po 3 letech léčby riocigvátem.

Účinnost u dospělých 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 3krát denně: n=254, placebo: n=126, titrace dávky riocigvátu „s omezením“ na dávku 1,5 mg (explorativní dávkovací rameno, bez provedení statistického testování; n=63)). Pacienti byli buď dosud neléčení (50 %) nebo dříve léčení ERA (43 %) nebo analogem prostacyklinu (inhalační (iloprost), perorální (beraprost) nebo podkožní (treprostinil); 7 %) a měli diagnózu idiopatické nebo dědičné 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 3krát denně), která pak byla udržována další 4 týdny. Primárním cílovým parametrem studie byla změna v šestiminutovém testu chůze (6MWD) oproti výchozímu stavu hodnocená při poslední návštěvě (týden 12), vztažená k placebo.

Při poslední návštěvě činilo 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 5). Další explorativní 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 5: Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na šestiminutový test chůze (6MWD) při poslední návštěvě

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

Předléčená populace pacientů	Riocigvát IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvát CT (n=31)
Výchozí stav (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Rozdíl vztažený k placebo (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 6).

Tabulka 6: Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 NA PVR a NT-proBNP při poslední návštěvě

PVR	Riocigvát IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvát CT (n=58)
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 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvát IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvát CT (n=54)
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1189,7 [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 [$< 0,0001$]		
Změna funkční třídy dle WHO	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvát CT (n=63)
Zlepšeno	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabilní	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Zhoršeno	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 7).

Tabulka 7: Účinky riocigvátu ve studii PATENT-1 na příhody klinického zhoršení

Příhody klinického zhoršení	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvát CT (n=63)
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 účinky 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 PAH

Otevřená prodloužená studie (PATENT-2) zařadila 396 dospělých pacientů, kteří dokončili studii PATENT-1.

Ve studii PATENT-2 byla průměrná délka (SD) léčby v celkové skupině (nezahrnující expozici ve studii PATENT-1) 1375 (772) dní a medián trvání byl 1331 dní (rozmezí 1 až 3565 dní). Celkově byla expozice při léčbě přibližně 1 rok (nejméně 48 týdnů) u 90 % pacientů, 2 roky (nejméně 96 týdnů) u 85 % pacientů a 3 roky (nejméně 144 týdnů) u 70 % pacientů. Expozice při léčbě byla celkově 1491 osoboroků.

Bezpečnostní profil ve studii PATENT-2 byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích. Po léčbě riocigvátem se průměrná hodnota v 6MWD v celkové populaci zlepšila o 50 metrů ve 12 měsících ($n = 347$), o 46 metrů ve 24 měsících ($n = 311$) a o 46 metrů ve 36 měsících ($n = 238$) ve srovnání s výchozí hodnotou. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo do konce studie.

Tabulka 8 ukazuje podíl pacientů* se změnami funkční třídy dle klasifikace WHO během léčby riocigvátem ve srovnání s výchozí hodnotou.

Tabulka 8: PATENT-2: změny funkční třídy dle klasifikace WHO

	Změny funkční třídy dle klasifikace WHO (n (%) pacientů)		
Trvání léčby ve studii PATENT-2	Zlepšeno	Stabilní	Zhoršeno
1 rok (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 roky (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 roky (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Pacienti účastníci se studie až do doby schválení léku a jeho komerční dostupnosti ve svých zemích.			

Pravděpodobnost přežití byla 97 % po 1 roce, 93 % po 2 letech a 88 % po 3 letech léčby riocigvátém.

Účinnost u pediatrických pacientů s PAH

Studie PATENT-CHILD

Bezpečnost a snášenlivost riocigvátu užívaného po dobu 24 týdnů 3krát denně byla hodnocena v otevřené nekontrolované studii u 24 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 6 do 18 let (medián 9,5 roku). Zařazení byli pouze pacienti, jimž byly podávány stabilní dávky ERA (n = 15; 62,5 %) nebo ERA + analog prostacyklinu (PCA) (n = 9; 37,5 %), a léčbu PAH podstupovali i nadále během studie. Hlavním explorativním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla funkční zdatnost (6MWD).

Etiologie PAH byla následující: idiopatická PAH (n = 18; 75,0 %), perzistující vrozená PAH navzdory uzávěru zkratu (n = 4; 16,7 %), dědičná PAH (n = 1; 4,2 %) a plicní hypertenze související s vývojovými abnormalitami (n = 1; 4,2 %). Zařazeny byly dvě odlišné věkové skupiny (≥ 6 až < 12 let [n = 6] a > 12 až < 18 let [n = 18]).

Ve výchozím stavu spadala většina pacientů do funkční třídy II dle WHO (n = 18; 75 %), jeden pacient (4,2 %) do funkční třídy I dle WHO a pět pacientů (20,8 %) do funkční třídy III dle WHO. Průměrná hodnota 6MWD ve výchozím stavu byla 442,12 m.

Období léčby trvající 24 týdnů dokončilo 21 pacientů, 3 pacienti ze studie odstoupili v důsledku nežádoucích účinků.

U pacientů s hodnoceními ve výchozím stavu a v týdnu 24 byly :

- průměrná změna hodnoty 6MWD od výchozího stavu +23,01 m (SD 68,8) (n = 19)
- funkční třída dle WHO zůstala ve srovnání s výchozím stavem stabilní (n = 21)
- medián změny NT-proBNP byl -12,05 pg/ml (n = 14)

Dva pacienti byli hospitalizováni z důvodu pravostranného srdečního selhání.

Dlouhodobé údaje byly získány od 21 pacientů, kteří dokončili prvních 24 týdnů léčby ve studii PATENT-CHILD. Všem pacientům byl i nadále podáván riocigvát v kombinaci buď s ERA nebo ERA + PCA. Průměrná celková délka expozice léčbě riocigvátém byla $109,79 \pm 80,38$ týdne (maximálně 311,9 týdne); 37,5 % (n = 9) pacientů bylo léčeno alespoň 104 týdny a 8,3 % (n = 2) alespoň 208 týdnů.

Během období dlouhodobého prodloužení studie (*long-term extension*, LTE) se u léčených pacientů udrželo zlepšení nebo stabilizace hodnot 6MWD; od výchozího stavu (před zahájením léčby ve studii PATENT-CHILD) byly pozorovány průměrné změny +5,86 m v 6. měsíci, -3,43 m ve 12. měsíci, +28,98 m v 18. měsíci a -11,80 m ve 24. měsíci.

Mezi výchozím stavem a 24. měsícem zůstala většina pacientů stabilní, pokud jde o funkční třídu II dle WHO. Klinické zhoršení bylo pozorováno celkem u 8 (33,3 %) pacientů, včetně hlavního období. Hospitalizace z důvodu pravostranného srdečního selhání byla hlášena u 5 (20,8 %) pacientů. V průběhu období sledování nedošlo k žádným úmrtím.

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

Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze II (RISE-IIP), která hodnotí účinnost a bezpečnost riocigvátu u dospělých pacientů se symptomatickou plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP), byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika mortality a závažných nežádoucích účinků 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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dospělí

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 riocigvátu podávaného perorálně jako rozdrčená tableta rozmíchaná ve vodě nebo v měkkém jídle v porovnání s celou tabletou (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Dětem byl riocigvát podáván ve formě tablet nebo perorální suspenze podáván s jídlem nebo bez jídla. Populační FK model ukázal, že po perorálním podání ve formě tablet nebo ve formě perorální suspenze se riocigvát u dětí absorbuje stejně dobře jako u dospělých. Mezi tabletami a perorální suspenzí nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani v rozsahu absorpce.

Distribuce

Dospělí

Vazba na plazmatické proteiny u dospělých je vysoká, přibližně 95 %, přičemž hlavní vazebnou složkou je sérový albumin a alfa 1-kyselý glykoprotein. Distribuční objem je střední a v ustáleném stavu je přibližně 30 l.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se vazby riocigvátu na plazmatické proteiny u dětí. Hodnota objemu v ustáleném stavu (Vss), odhadnutá prostřednictvím populačního farmakokinetického modelu u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 26 l.

Biotransformace

Dospělí

N-demetylace, katalyzovaná CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavní cesta biotransformace riocigvátu a jejím hlavním cirkulujícím 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.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se metabolismu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Eliminace

Dospělí

Celkový riocigvát (mateřská látka a metabolity) je vylučován jak ledvinami (33-45 %), tak žlučí/stolicí (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 (protein rezistence karcinomu prsu). 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 dobrovolníků a asi 12 hodin u pacientů.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se studie hmotnostní bilance a metabolismu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Odhad hodnoty clearance (CL), provedený prostřednictvím populačního FK modelu u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 2,48 l/hod. Hodnota geometrického průměru poločasu ($t_{1/2}$), odhadnutá prostřednictvím populačního FK modelu, činila 8,24 h.

Linearita

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

FK profil u dětí je podobný FK profilu u dospělých.

Zvláštní populace

Pohlaví

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

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

U dospělých neodhalily farmakokinetické údaje žádné významné rozdíly v závislosti na rase.

Různé hmotnostní kategorie

U dospělých neodhalily farmakokinetické údaje žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v důsledku tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s cirhózou (nekuřáci) s lehkou poruchou funkce jater (klasifikována jako třída A dle Childa a Pugh) 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 třída B dle Childa a Pugh) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 51 % v porovnání se zdravými kontrolami. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako třída C dle Childa a Pugh) nejsou dostupné žádné údaje.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické 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 s pacienty s normální funkcí ledvin. Odpovídající hodnoty pro hlavní metabolit byly vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. U nekuřáků s lehkou (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 % resp. 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.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Účinky pozorované ve studiích toxicity po opakovaném podávání 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 změny zahrnovaly ztlustění trabekulární kosti a hyperostózu a remodelaci metafyzální a diafyzální kosti, zatímco u dospívajících potkanů bylo při dávkách 10násobně vyšších, než je hodnota AUC nevázané látky u pediatrické populace, pozorováno celkové zvýšení kostní hmoty. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Takové účinky nebyly při dávkách $\leq$ 2násobně vyšších, než je hodnota AUC

nevázané látky u pediatrické populace, pozorovány u juvenilních ani dospělých potkanů. Nebyly zjištěny žádné nové cílové orgány.

Ve studii fertility u potkanů došlo ke snížení hmotnosti varlat 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 ricinogvátu. U potkanů byl pozorován zvýšený výskyt srdečních malformací a rovněž snížená míra gestace v důsledku časně resorpce při maternální systémové expozici přibližně 8krát vyšší než u člověka (2,5 mg 3krát denně). U králíků od systémové expozice přibližně 4krát vyšší než u člověka (2,5 mg 3krát denně) byl pozorován výskyt potratů a fetální toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

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

Potahová vrstva tablety:

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

5 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adempas 0,15 mg/ml granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci vodou obsahuje perorální suspenze 0,15 mg riocigvátu na ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 1,8 mg natrium-benzoátu (E 211) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi
Bílé až téměř bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Adempas je v kombinaci s antagonisty receptoru pro endotelin indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let s funkční třídou (FC) II až III dle WHO (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou PAH. Je třeba sledovat tělesnou hmotnost a systolický krevní tlak dítěte a pravidelně kontrolovat dávku.

Dávkování

Pediatrickí pacienti s PAH (ve věku od 6 do 18 let s tělesnou hmotností nižší než 50 kg)

Úvodní dávka

Pacienti začínají s dávkou riocigvátu upravenou vzhledem k tělesné hmotnosti podávanou ve formě perorální suspenze (viz tabulka 1), aby bylo dosaženo systémové expozice odpovídající úvodní dávce u dospělých (1,0 mg 3krát denně). Perorální suspenze se má užívat 3krát denně s odstupem přibližně 6 až 8 hodin.

Titrace

Schéma titrace

Titrace dávky riocigvátu se má provádět na základě systolického krevního tlaku pacienta dle úvahy ošetřujícího lékaře.

Dávka se má u perorální suspenze zvyšovat o dávku upravenou podle tělesné hmotnosti odpovídající 0,5 mg 3krát denně ve 2týdenních intervalech až na maximální dávku upravenou podle tělesné hmotnosti odpovídající 2,5 mg 3krát denně, pokud pacient nemá žádné známky ani příznaky hypotenze a pokud je hodnota systolického krevního tlaku

- ≥ 90 mmHg ve věkové skupině 6 až < 12 let,
- ≥ 95 mmHg ve věkové skupině 12 až < 18 let.

Pokud klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty, má být dávkování zachováno, dokud pacient nemá žádné známky nebo příznaky hypotenze. Pokud kdykoli během fáze titrace směrem nahoru klesne systolický krevní tlak pod výše specifikované hodnoty a pacient vykazuje známky nebo příznaky hypotenze, má se aktuální dávka postupně snížit o dávku upravenou podle tělesné hmotnosti odpovídající 0,5 mg 3krát denně.

Udržovací dávka

Pokud se neobjeví žádné známky a příznaky hypotenze, má být zachována stanovená individuální dávka. Maximální dávka závisí na tělesné hmotnosti a je uvedena v tabulce 1.

Při intoleranci má být vždy zváženo snížení dávky.

Tabulka 1: Dávkování přípravku Adempas upravené podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností menší než 50 kg na dosažení expozice ekvivalentní dospělým.

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka odpovídající 1,0 mg* (ml)	Dávka odpovídající 1,5 mg* (ml)	Dávka odpovídající 2,0 mg* (ml)	Dávka odpovídající 2,5 mg* (ml)
12 kg až < 14 kg	1,8	2,6	3,4	4,2
14 kg až < 16 kg	1,8	2,8	3,8	4,6
16 kg až < 18 kg	2,0	3,2	4,2	5,0
18 kg až < 20 kg	2,2	3,4	4,4	5,5
20 kg až < 25 kg	2,6	3,8	5,0	6,5
25 kg až < 30 kg	3,0	4,4	6,0	7,5
30 kg až < 35 kg	3,4	5,0	6,5	8,5
35 kg až < 40 kg	3,8	5,5	7,5	9,5
40 kg až < 50 kg	4,4	6,5	9,0	11,0

*jednotlivá dávka (v ml) se má podávat 3krát denně.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, má léčba přípravkem pokračovat další plánovanou dávkou.

Přerušení léčby

V případě, že musí být léčba přerušena na dobu 3 dnů nebo delší, léčba má být znovu zahájena dávkou upravenou podle tělesné hmotnosti odpovídající 1 mg 3krát denně po dobu 2 týdnů a pokračovat 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 72 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).

Pacienti s PAH s tělesnou hmotností 50 kg a více

Přípravek Adempas je k dispozici také ve formě tablet pro léčbu pediatrických pacientů s PAH s tělesnou hmotností 50 kg a více – další pokyny viz souhrn údajů o přípravku Adempas tablety. V průběhu léčby mohou pacienti v důsledku změn tělesné hmotnosti přecházet mezi tabletami a perorální suspenzí.

Zvláštní populace

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

Porucha funkce jater

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) nebyli hodnoceni, a proto je použití riocigvátu u těchto pacientů kontraindikováno (viz bod 4.3). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) měli vyšší expozici tomuto léčivému přípravku (viz bod 5.2). Zvláštní opatrnost je nutná v průběhu individuální titrace dávky.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Porucha funkce ledvin

Údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou omezené a u dialyzovaných pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Proto se použití riocigvátu 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.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Pacienti se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP/P glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)

Současné podávání riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir), zvyšuje expozici riocigvátu (viz bod 4.5). Při zahájení léčby riocigvátém u pacientů se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP zvažte počáteční dávku perorální suspenze upravenou podle tělesné hmotnosti odpovídající 0,5 mg 3krát denně (viz tabulka 2) ke zmírnění rizika hypotenze.

Monitorujte známky a příznaky hypotenze při zahájení léčby a během léčby. Zvažte snížení dávky u pacientů s dávkami riocigvátu vyššími nebo rovnými dávce upravené podle tělesné hmotnosti

odpovídající 1,0 mg perorální suspenze (viz tabulka 1 a tabulka 2), pokud se u nich objeví známky nebo příznaky hypotenze (viz bod 4.5).

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let, kteří současně podstupují systémovou léčbu silnými inhibitory CYP/P-gp a BCRP, nejsou dostupné žádné klinické údaje.

Tabulka 2: Dávka přípravku Adempas upravená podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností menší než 50 kg na dosažení expozice odpovídající 0,5 mg u dospělých.

Tělesná hmotnost	12 kg až < 20 kg	20 kg až < 25 kg	25 kg až < 30 kg	30 kg až < 40 kg	40 kg až < 50 kg
Dávka odpovídající 0,5 mg (ml)*	1,0	1,2	1,4	1,8	2,2

*jednotlivá dávka (v ml) se má podávat 3krát denně

Kuřáci

Současným kuřákům má být doporučeno ukončit kouření z důvodu rizika nižší odpovědi. Plazmatické koncentrace riocigvátu u kuřáků jsou v porovnání s nekuřáky sniženy. Zvýšení dávky na maximální denní dávku upravenou podle tělesné hmotnosti odpovídající 2,5 mg 3krát denně může být nutné u pacientů, kteří kouří nebo začnou během léčby kouřit (viz body 4.5 a 5.2).

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost riocigvátu nebyla stanovena u následujících pediatrických populací:

- děti ve věku < 6 let (viz bod 4.1), z důvodu bezpečnosti. Neklinické údaje ukazují nežádoucí účinky na rostoucí kost (viz bod 5.3).
- děti s PAH ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg při zahájení léčby (viz bod 4.3),
- děti a dospívající s PAH ve věku 12 až < 18 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg při zahájení léčby (viz bod 4.3),
- děti a dospívající s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) ve věku < 18 let (viz bod 4.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Lékař má uvést individuální dávku v „ml“ na krabičce za „Dávka:“.

Aby bylo zajištěno přesné dávkování, zdravotnický pracovník má poradit pacientovi nebo pečovateli, kterou modrou stříkačku (zařízení na dávkování tekutiny bez přípojky Luer) má použít:

- Dávky až do 5 ml mají být podávány pomocí 5ml stříkačky.
- Dávky větší než 5 ml mají být podávány pomocí 10ml stříkačky.
- Dávky 11 ml mají být podávány pomocí 10ml stříkačky (2x 5,5 ml).

Návod na rekonstituci přípravku před podáním viz bod 6.6. Pacienti, rodiče a/nebo pečovatelé mají být poučeni, aby si návod k použití pečlivě přečetli před prvním použitím přípravku Adempas a před podáním každé dávky. Pacient musí spolknout celou dávku léku.

Podrobný „Návod k použití“ je uveden na konci příbalové informace.

Jídlo

Riocigvát se obecně může užívat s jídlem nebo bez jídla. U pacientů, kteří mají sklony k hypotenzi, se preventivně nedoporučuje střídat užívání riocigvátu po jídle a na lačno, protože hladina riocigvátu v plazmě je na lačno vyšší oproti stavu po jídle (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 (třída C podle Childa a Pugh).
- 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).
- Současné podávání s jinými stimulatory rozpustné guanylátcyklázy.
- Zahájení léčby
 - o u dětí ve věku 6 až < 12 let se systolickým krevním tlakem < 90 mmHg,
 - o u pacientů ve věku ≥ 12 až < 18 let se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg.
- 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 riocigvátem 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).

Plicní venookluzivní nemoc

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 riocigvátem 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 antikoagulanty podle standardní lékařské praxe.

Při léčbě riocigvátem 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 hemoragické

příhody zahrnovaly také 2 pacientky s vaginálním krvácením, 2 pacienty s krvácením v místě katetru a po 1 pacientovi se subdurálním hematomem, hematomezí a nitrobršním 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 určitými základními onemocněními 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).

Porucha funkce ledvin

Údaje u dospělých pacientů s 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 byla zvýšená 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 (třída C podle Childa a Pugh) 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 (třída B podle Childa a Pugh) (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

Přípravek Adempas je v těhotenství kontraindikován (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).

Pomocné látky se známým účinkem

Adempas obsahuje natrium-benzoát

Granule pro perorální suspenzi obsahují 1,8 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom ml perorální suspenze.

Adempas obsahuje sodík

Granule pro perorální suspenzi obsahují 0,5 mg sodíku v jednom ml perorální suspenze. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Absolutní rozsah interakcí u pediatrické populace proto není znám. U pediatrické populace je třeba vzít v úvahu údaje o interakcích zjištěných u dospělých a upozornění uvedená v bodě 4.4.

Farmakodynamické interakce

Nitráty

V klinické studii zvýšila nejvyšší dávka riocigvátu (tablety 2,5 mg 3krát denně hypotenzní účinek sublingválně podávaného nitroglycerinu (0,4 mg) užívaného s odstupem 4 a 8 hodin. Současné podávání riocigvátu 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 systémového 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 3krát 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 3krát denně) a riocigvátem (1,0 mg až 2,5 mg 3krát 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 PDE-5 (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 inhibitorů PDE-5 na riocigvát u 61 dospělých pacientů s PAH na stabilní dávce inhibitorů PDE-5. Všichni pacienti ve studii měli funkční třídu III dle WHO a 82 % pacientů dostávalo základní antagonistou receptoru pro endotelin (ERA). Při převodu z inhibitorů PDE-5 na riocigvát byl medián doby 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 sudijním lékem.

Změny oproti výchozím hodnotám ukázaly příznivý účinek u vybraných pacientů, např. zlepšení 6MWD (+ 31 m), hladin N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP, *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) (-347 pg/ml), procentuálního zastoupení funkčních tříd I / II / III / IV dle WHO (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) a srdečního indexu (+ 0,3 l/min/m²).

Stimulátory rozpustné guanylátcyklázy

Současné podávání riocigvátu s jinými stimulátory rozpustné guanylátcyklázy je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Warfarin/fenprokumon

Současná léčba riocigvátém 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 riocigvátém a warfarinem, substrátem CYP2C9 *in vivo*.

Kyselina acetylsalicylová

Riocigvát neprodlužoval dobu krvácení 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.

Současné podávání se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP

Současné užívání riocigvátu se silnými vícecestnými inhibitory CYP a P-gp/BCRP, jako jsou azolová antimykotika (např. ketokonazol, posakonazol, itraconazol) nebo inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) vedou k výraznému zvýšení expozice riocigvátu: Současné podávání kombinací HAART vedlo ke zvýšení průměrné AUC riocigvátu až přibližně o 160 % a ke zvýšení průměrné C_{max} přibližně o 30 %. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s HIV, kteří užívali jednu dávku 0,5 mg riocigvátu spolu s různými kombinacemi léků proti HIV používaných v HAART, byl obecně srovnatelný s ostatními populacemi pacientů. Současné podávání 400 mg ketokonazolu jednou denně vedlo ke 150% (rozmezí až 370%) zvýšení průměrné AUC riocigvátu a 46% zvýšení průměrné C_{max} riocigvátu. Terminální poločas se zvýšil ze 7,3 na 9,2 hodin a celková tělesná clearance se snížila z 6,1 na 2,4 l/h. Před předepsáním riocigvátu pacientům se stabilními dávkami silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP posuďte individuálně poměr přínosů a rizik pro každého pacienta.

Ke zmírnění rizika hypotenze při zahájení léčby riocigvátém u pacientů na stabilních dávkách silných vícecestných inhibitorů CYP (zejména CYP1A1 a CYP3A4) a P-gp/BCRP zvažte snížení úvodní dávky. U těchto pacientů se doporučuje sledovat známky a příznaky hypotenze (viz bod 4.2).

U pacientů na stabilních dávkách riocigvátu se zahájení podávání silných vícecestných inhibitorů CYP a P-gp/BCRP nedoporučuje, protože vzhledem k omezeným údajům nelze dát žádné doporučení ohledně dávkování. Je třeba zvážit alternativní léčby

Současné podávání s inhibitory CYP1A2, UGT1A1 a UGT1A9

Z rekombinantních isoform CYP hodnocených *in vitro* katalyzoval CYP1A1 tvorbu hlavního metabolitu riocigvátu nejúčinněji. Třída inhibitorů tyrosinkinázy byla identifikována 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).

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).

Současné podávání s dalšími inhibitory CYP a P-gp/BCRP

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

Současné podávání s léčivými přípravky zvyšujícími žaludeční pH

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 mají být užívána nejméně 2 hodiny před užitím riocigvátu nebo 1 hodinu po jeho užití.

Současné podávání s induktory CYP3A4

Bosentan, který je středně silným induktorem CYP3A4, vedl ke snížení plazmatických koncentrací riocigvátu v ustáleném 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 isoforem CYP (včetně CYP 3A4) nebo transportérů (např. P-gp/BCRP).

Během léčby riocigvátem pacientka nesmí otěhotnět (viz bod 4.3). Riocigvát (2,5 mg 3krát denně) neměl klinicky významný účinek na plazmatické hladiny kombinované perorální antikoncepce obsahující levonogestrel a ethinylestradiol při současném podávání zdravým dobrovolnicím. 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 a dospívající dívky ve fertilním věku musí během léčby riocigvátém 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). Riocigvát 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 lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům u kojených dětí se riocigvát v období 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. Ve studii reprodukční toxicity u potkanů byla pozorována nižší hmotnost varlat, 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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost riocigvátu u dospělých byla hodnocena ve studiích fáze III u 650 pacientů s diagnózou CTEPH a PAH, léčených minimálně jednou dávkou riocigvátu (viz bod 5.1). Při delším pozorování v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích byl bezpečnostní profil podobný profilu pozorovanému v placebem kontrolovaných studiích fáze III.

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

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u ≥ 10 % pacientů léčených riocigvátém (až do dávky 2,5 mg 3krát denně) byly bolest hlavy, závratě, dyspepsie, periferní edém, nauzea, průjem a zvracení.

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

Bezpečnostní profil riocigvátu 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 souhrnnou (poolovanou) frekvencí v tabulce uvedené níže (viz tabulka 3).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u riocigvátu 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 $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené u riocigvátu u dospělých pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií CHEST 1 a PATENT 1)

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Gastroenteritida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie (včetně příslušných laboratorních parametrů)	
Poruchy nervového systému	Závrať Bolest hlavy		
Srdeční poruchy		Palpitace	
Cévní poruchy		Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Epistaxe Nazální kongesce	Plicní hemoragie *
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 plicní hemoragie byla hlášena v nekontrolovaných dlouhodobých prodloužených studiích

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost riocigvátu byla hodnocena po dobu 24 týdnů u 24 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let v otevřeném nekontrolovaném klinickém hodnocení (PATENT-CHILD), jež tvořilo 8týdenní období individuální titrace dávky počínající dávkou 1 mg (upravenou podle tělesné hmotnosti) a až 16týdenní udržovací období (viz bod 4.2), následované volitelným obdobím dlouhodobého prodloužení studie. Nejčastějšími nežádoucími účinky, a to i v období dlouhodobého prodloužení studie, byla hypotenze a bolest hlavy, k nimž došlo u 4/24, respektive 2/24 pacientů.

Celkově údaje o bezpečnosti odpovídaly bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

U dospělých 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 stimulátor rozpustné guanylátcyklázy (sGC), což je enzym kardiopulmonálního systému a receptor pro oxid dusnatý (NO). Když se oxid dusnatý naváže na sGC, enzym katalyzuje syntézu signální molekuly cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Intracelární 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 dráhy NO-sGC-cGMP.

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 dráhu NO-sGC-cGMP a vede ke zvýšení tvorby cGMP.

Farmakodynamické účinky

Riocigvát obnovuje dráhu 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 dospělých 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 3krát 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 léčení ERA (43 %) nebo analogem prostacyklinu (inhalační (iloprost), perorální (beraprost) nebo podkožní (treprostinil); 7 %) a měli diagnózu idiopatické nebo dědičné 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 3krát denně), která pak byla udržována další 4 týdny. Primárním cílovým parametrem studie byla změna v šestiminutovém testu chůzí (6MWD) oproti výchozímu stavu hodnocená při poslední návštěvě (týden 12), vztažená k placebo.

Při poslední návštěvě činilo prodloužení v šestiminutovém testu chůzí (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 explorativní 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 chůzí (6MWD) při poslední návštěvě

Celková populace pacientů	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvát CT (n=63)
Výchozí stav (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS, [p-hodnota]	36 20 až 52 [$< 0,0001$]		
Populace pacientů s funkční třídou III	Riocigvát IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riocigvát CT (n=39)
Výchozí stav (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]

Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	58 35 až 81		
Populace pacientů s funkční třídou II	Riocigvát IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riocigvát CT (n=19)
Výchozí stav (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	10 -11 až 31		
Populace dosud neléčených pacientů	Riocigvát IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riocigvát CT (n=32)
Výchozí stav (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	38 14 až 62		
Předléčená populace pacientů	Riocigvát IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riocigvát CT (n=31)
Výchozí stav (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Průměrná změna od výchozího stavu (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Rozdíl vztažený k placebo (m) 95% IS	36 15 až 56		

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

PVR	Riocigvát IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riocigvát CT (n=58)
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 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riocigvát IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riocigvát CT (n=54)
Výchozí stav (ng/l) [SD]	1 026,7 [1 799,2]	1 228,1 [1 774,9]	1189,7 [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 [$< 0,0001$]		
Změna funkční třídy dle WHO	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riocigvát CT (n=63)
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 užívanými placebo ($p=0,0046$; stratifikovaný log-rank test) (viz tabulka 6).

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

Příhody klinického zhoršení	Riocigvát IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riocigvát CT (n=63)
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 účinky 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 PAH

Otevřená prodloužená studie (PATENT-2) zařadila 396 dospělých pacientů, kteří dokončili studii PATENT-1.

Ve studii PATENT-2 byla průměrná délka (SD) léčby v celkové skupině (nezahrnující expozici ve studii PATENT-1) 1375 (772) dní a medián trvání byl 1331 dní (rozmezí 1 až 3565 dní). Celkově byla expozice při léčbě přibližně 1 rok (nejméně 48 týdnů) u 90 % pacientů, 2 roky (nejméně 96 týdnů) u 85 % pacientů a 3 roky (nejméně 144 týdnů) u 70 % pacientů. Expozice při léčbě byla celkově 1491 osoboroků.

Bezpečnostní profil ve studii PATENT-2 byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích. Po léčbě riocigvátem se průměrná hodnota 6MWD v celkové populaci zlepšila o 50 metrů ve 12 měsících (n= 347), o 46 metrů ve 24 měsících (n=311) a o 46 metrů ve 36 měsících (n=238) ve srovnání s výchozí hodnotou. Zlepšení v 6MWD přetrvávalo do konce studie.

Tabulka 6 ukazuje podíl pacientů* se změnami funkční třídy dle klasifikace WHO během léčby riocigvátem ve srovnání s výchozí hodnotou.

Tabulka 7: PATENT-2: změny funkční třídy dle klasifikace WHO

	Změny funkční třídy dle klasifikace WHO (n (%) pacientů)		
Trvání léčby ve studii PATENT-2	Zlepšeno	Stabilní	Zhoršeno
1 rok (n=358)	116 (32 %)	222 (62 %)	20 (6 %)
2 roky (n=321)	106 (33 %)	189 (59 %)	26 (8 %)
3 roky (n=257)	88 (34 %)	147 (57 %)	22 (9 %)
*Pacienti účastníci se studie až do doby schválení léku a jeho komerční dostupnosti ve svých zemích.			

Pravděpodobnost přežití byla 97 % po 1 roce, 93 % po 2 letech a 88 % po 3 letech léčby riocigvátem.

Účinnost u pediatrických pacientů s PAH

Studie PATENT-CHILD

Bezpečnost a snášenlivost riocigvátu užívaného po dobu 24 týdnů 3krát denně byla hodnocena v otevřené nekontrolované studii u 24 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 6 do 18 let (medián 9,5 roku). Zařazeni byli pouze pacienti, jimž byly podávány stabilní dávky ERA (n = 15; 62,5 %) nebo ERA + analog prostacyklinu (PCA) (n = 9; 37,5 %), a léčbu PAH podstupovali i nadále během studie. Hlavním explorativním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla funkční zdatnost (6MWD).

Etiologie PAH byla následující: idiopatická PAH (n = 18; 75,0 %), perzistující vrozená PAH navzdory uzávěru zkratu (n = 4; 16,7 %), dědičná PAH (n = 1; 4,2 %) a plicní hypertenze související s vývojovými

abnormalitami (n = 1; 4,2 %). Zařazeny byly dvě odlišné věkové skupiny (≥ 6 až < 12 let [n = 6] a > 12 až < 18 let [n = 18]).

Ve výchozím stavu spadala většina pacientů do funkční třídy II dle WHO (n = 18; 75 %), jeden pacient (4,2 %) do funkční třídy I dle WHO a pět pacientů (20,8 %) do funkční třídy III dle WHO. Průměrná hodnota 6MWD ve výchozím stavu byla 442,12 m.

Období léčby trávající 24 týdnů dokončilo 21 pacientů, 3 pacienti ze studie odstoupili v důsledku nežádoucích účinků. U pacientů s hodnoceními ve výchozím stavu a v týdnu 24 byly:

- průměrná změna hodnoty 6MWD od výchozího stavu +23,01 m (SD 68,8) (n = 19)
- funkční třída dle WHO zůstala ve srovnání s výchozím stavem stabilní (n = 21)
- medián změny NT-proBNP byl -12,05 pg/ml (n = 14)

Dva pacienti byli hospitalizováni z důvodu pravostranného srdečního selhání.

Dlouhodobé údaje byly získány od 21 pacientů, kteří dokončili prvních 24 týdnů léčby ve studii PATENT-CHILD. Všem pacientům byl i nadále podáván riocigvát v kombinaci buď s ERA nebo ERA + PCA. Průměrná celková délka expozice léčbě riocigvátem byla $109,79 \pm 80,38$ týdnů (maximálně 311,9 týdnů); 37,5 % (n = 9) pacientů bylo léčeno alespoň 104 týdnů a 8,3 % (n = 2) alespoň 208 týdnů.

Během období dlouhodobého prodloužení studie (*long-term extension*, LTE) se u léčených pacientů udrželo zlepšení nebo stabilizace hodnot 6MWD; od výchozího stavu (před zahájením léčby ve studii PATENT-CHILD) byly pozorovány průměrné změny +5,86 m v 6. měsíci, -3,43 m ve 12. měsíci, +28,98 m v 18. měsíci a -11,80 m ve 24. měsíci.

Mezi výchozím stavem a 24. měsícem zůstala většina pacientů stabilní, pokud jde o funkční třídu II dle WHO. Klinické zhoršení bylo pozorováno celkem u 8 (33,3 %) pacientů, včetně hlavního období. Hospitalizace z důvodu pravostranného srdečního selhání byla hlášena u 5 (20,8 %) pacientů. V průběhu období sledování nedošlo k žádným úmrtím.

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 dospělých pacientů se symptomatickou plicní hypertenzí asociovanou s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi (PH-IIP), byla předčasně ukončena z důvodu zvýšeného rizika mortality a závažných nežádoucích účinků 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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dospělí

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 riocigvátu podávaného perorálně jako rozdrcená tableta rozmíchaná ve vodě nebo v měkkém jídle v porovnání s celou tabletou (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Dětem byl riocigvát ve formě tablet nebo perorální suspenze podáván s jídlem nebo bez jídla. Populační FK model ukázal, že po perorálním podání ve formě tablet nebo perorální suspenze se riocigvát u dětí absorbuje stejně dobře jako u dospělých. Mezi tabletami a perorální suspenzí nebyl pozorován žádný rozdíl v rychlosti ani v rozsahu absorpce.

Distribuce

Dospělí

Vazba na plazmatické proteiny u dospělých je vysoká, přibližně 95 %, přičemž hlavní vazebnou složkou je sérový albumin a alfa 1-kyselé glykoprotein. Distribuční objem je střední a v ustáleném stavu je přibližně 30 l.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se vazby riocigvátu na plazmatické proteiny u dětí. Hodnota objemu v ustáleném stavu (V_{ss}), odhadnutá prostřednictvím populačního farmakokinetického modelu u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 26 l.

Biotransformace

Dospělí

N-demethylace, katalyzovaná CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 a CYP2J2, je hlavní cesta biotransformace riocigvátu a jejím hlavním cirkulujícím 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.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se metabolismu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Eliminace

Dospělí

Celkový 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 (protein rezistence karcinomu prsu). 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 dobrovolníků a asi 12 hodin u pacientů.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné specifické údaje týkající se studie hmotnostní bilance a metabolismu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Odhad hodnoty clearance (CL), provedený prostřednictvím populačního FK modelu u dětí (věkové rozmezí 6 až < 18 let), činí po perorálním podání riocigvátu průměrně 2,48 l/hod. Hodnota geometrického průměru poločasu ($t_{1/2}$), odhadnutá prostřednictvím populačního FK modelu, činila 8,24 h.

Linearita

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

FK profil u dětí je podobný FK profilu u dospělých.

Zvláštní populace

Pohlaví

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

Rozdíly mezi rasami

U dospělých neodhalily farmakokinetické údaje žádné významné rozdíly v závislosti na rase.

Různé hmotnostní kategorie

U dospělých neodhalily farmakokinetické údaje žádné významné rozdíly v expozici riocigvátu v důsledku tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

U dospělých pacientů s cirhózou (nekuřáci) s lehkou poruchou funkce jater (klasifikována jako třída A dle Childa a Pugh) 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 třída B dle Childa a Pugh) se průměrná AUC riocigvátu zvýšila o 51 % v porovnání se zdravými kontrolami. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (klasifikována jako třída C dle Childa a Pugh) nejsou dostupné žádné údaje.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné klinické 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 s pacienty s normální funkcí ledvin. Odpovídající hodnoty pro hlavní metabolit byly vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin v porovnání se zdravými dobrovolníky. U nekuřáků s lehkou (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 % resp. 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.

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné klinické údaje.

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 studiích toxicity po opakovaném podávání 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 změny zahrnovaly ztlustění trabekulární kosti a hyperostózu a remodelaci metafyzální a diafyzální kosti, zatímco u dospívajících potkanů bylo při dávkách 10násobně vyšších, než je hodnota AUC nevázané látky u pediatrické populace, pozorováno celkové zvýšení kostní hmoty. Klinický význam tohoto zjištění není znám. Takové účinky nebyly při dávkách $\leq$ 2násobně vyšších, než je hodnota AUC nevázané látky u pediatrické populace, pozorovány u juvenilních ani dospělých potkanů. Nebyly zjištěny žádné nové cílové orgány.

Ve studii fertility u potkanů došlo ke snížení hmotnosti varlat 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 snížená míra gestace v důsledku časně resorpce při maternální systémové expozici přibližně 8krát vyšší než u člověka (2,5 mg 3krát denně). U králíků od systémové expozice přibližně 4krát vyšší než u člověka (2,5 mg 3krát denně) byl pozorován výskyt potratů a fetální toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Kyselina citronová bezvodá (E 330)
- Jahodová příchut': skládá se z maltodextrinu , propylenglykolu (E 1520), triethyl-citrátu (E 1505), aromatických látek a přísad
- Hypromelóza
- Mannitol (E 421)
- Mikrokrystalická celulóza a sodná sůl karmelózy
- Natrium-benzoát (E 211)
- Sukralóza (E 955)
- Xanthanová klovatina (E 415)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci je suspenze stabilní po dobu 14 dnů při uchovávání při pokojové teplotě. Rekonstituovanou suspenzi uchovávejte ve svislé poloze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna krabička obsahuje:

- jedna 250ml lahev z jantarového skla (sklo třídy III) s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem (polypropylen)
- jedna 100ml stříkačka na vodu (polypropylen)
- jeden adaptér na lahev (polypropylen/polyethylen/silikon)
- dvě 5ml modré stříkačky pro perorální podání se stupnicí (polypropylen). Stupnice 5ml modré stříkačky začíná na 1 ml. Dělicí značky jsou po 0,2 ml.
- dvě 10 ml modré stříkačky pro perorální podání (polypropylen). Stupnice 10ml modré stříkačky začíná na 2 ml. Dělicí značky jsou po 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobnosti o zacházení s perorální suspenzí, o její přípravě a podávání jsou uvedeny v „Návodu k použití“, který je na konci příbalové informace.

Instrukce pro rekonstituci

Před přípravou si má pacient, rodič a/nebo pečovatel pečlivě umýt ruce mýdlem a poté je osušit.

Před podáním musí být granule rekonstituovány neperlivou pitnou vodou na homogenní suspenzi. Podrobnosti jsou uvedeny v „Návodu k použití“, který je na konci příbalové informace.

Likvidace

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/907/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

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

10. DATUM REVIZE TEXTU

6.8.2025

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