

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,5 mg ριοσιγουάτης.

Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg ριοσιγουάτης.

Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1,5 mg ριοσιγουάτης.

Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg ριοσιγουάτης.

Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg ριοσιγουάτης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 0,5 mg περιέχει 37,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 1 mg περιέχει 37,2 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 1,5 mg περιέχει 36,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 2 mg περιέχει 36,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 2,5 mg περιέχει 35,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

- *Δισκίο 0,5 mg*: λευκού χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και με την ένδειξη 0,5 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.
- *Δισκίο 1 mg*: ανοικτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και με την ένδειξη 1 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.

- *Δισκίο 1,5 mg*: κίτρινου-πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και με την ένδειξη 1,5 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.
- *Δισκίο 2 mg*: ανοιχτού πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και με την ένδειξη 2 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.
- *Δισκίο 2,5 mg*: κόκκινου-πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και με την ένδειξη 2,5 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΧΘΠΥ)

Το Adempas ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών στη λειτουργική κατηγορία II έως III σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) με

- μη χειρουργήσιμη ΧΘΠΥ,
- εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα ΧΘΠΥ μετά από χειρουργική θεραπεία, για τη βελτίωση της ικανότητας άσκησης (βλ. παράγραφο 5.1).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)

Το Adempas ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) με λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ II έως III για τη βελτίωση της ικανότητας άσκησης.

Η αποτελεσματικότητα καταδείχθηκε σε πληθυσμό ασθενών με ΠΑΥ όπου συμπεριελάμβανε τις αιτιολογίες της ιδιοπαθούς ή κληρονομικής ΠΑΥ ή ΠΑΥ σχετιζόμενης με νόσο του συνδετικού ιστού (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται μόνο από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΧΘΠΥ ή της ΠΑΥ.

Δοσολογία

Τιτλοδότηση δόσης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg τρεις φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται τρεις φορές την ημέρα σε απόσταση περίπου 6 έως 8 ωρών μεταξύ τους (βλ. παράγραφο 5.2).

Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται ανά 0,5 mg τρεις φορές την ημέρα κάθε δύο εβδομάδες μέχρι ένα μέγιστο 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα, εάν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι ≥ 95 mmHg και ο ασθενής δεν παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα υπότασης. Σε ορισμένους ασθενείς με ΠΑΥ, μια επαρκής ανταπόκριση στην απόσταση βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD) μπορεί να επιτευχθεί σε μια δόση των 1,5 mg τρεις φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν η συστολική αρτηριακή πίεση πέσει κάτω από 95 mmHg, η δόση θα πρέπει να διατηρηθεί εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα υπότασης. Εάν, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της φάσης ανοδικής τιτλοποίησης, η συστολική αρτηριακή πίεση μειωθεί κάτω από 95 mmHg και ο ασθενής παρουσιάζει σημεία ή συμπτώματα υπότασης, η τρέχουσα δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 0,5 mg τρεις φορές την ημέρα.

Δόση συντήρησης

Η καθορισμένη εξατομικευμένη δόση θα πρέπει να διατηρηθεί εκτός εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα υπότασης. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 7,5 mg, δηλ: 2,5 mg 3 φορές ημερησίως. Εάν παραλειφθεί μία δόση, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί.

Εάν δεν είναι ανεκτό, θα πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης ανά πάσα στιγμή.

Τροφή

Τα δισκία μπορούν γενικά να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Σε ασθενείς επιρρεπείς σε υπόταση, ως προληπτικό μέτρο, δε συνιστώνται εναλλαγές μεταξύ της λήψης του Adempas σε συνθήκες νηστείας και σε συνθήκες μετά λήψη γεύματος λόγω των αυξημένων μέγιστων συγκεντρώσεων ριοσιγουάτης πλάσματος σε συνθήκες νηστείας σε σχέση με τις συνθήκες μετά από λήψη γεύματος.

Διακοπή της θεραπείας

Σε περίπτωση που η θεραπεία πρέπει να διακοπεί για 3 ή περισσότερες ημέρες, θα πρέπει να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία στο 1 mg τρεις φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες, και να συνεχίσετε με την αγωγή της τιτλοποίησης της δόσης όπως περιγράφεται παραπάνω.

Μετάβαση ανάμεσα σε αναστολείς φωσφοδιεστεράσης – 5 PDE5 και ριοσιγουάτη

Η σιλντεναφίλη πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από τη χορήγηση της ριοσιγουάτης. Η τανταλαφίλη πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη χορήγηση της ριοσιγουάτης. Η ριοσιγουάτη πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από τη χορήγηση ενός αναστολέα PDE-5. Συνιστάται παρακολούθηση σημείων και συμπτωμάτων για υπόταση μετά από κάθε μετάβαση (δείτε παραγράφους 4.3, 4.5 και 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας επιτρέπει την προσαρμογή της δόσης στις ανάγκες του ασθενούς.

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος υπότασης και συνεπώς θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς η χρήση του Adempas αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) έδειξαν υψηλότερη έκθεση σε αυτό το φάρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 5.2). Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της εξατομικευμένης τιτλοποίησης της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) είναι περιορισμένα και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Συνεπώς, η χρήση του Adempas δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 80 -30 ml/min) έδειξαν υψηλότερη έκθεση σε αυτό το φάρμακευτικό προϊόν (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος υπότασης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συνεπώς θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της εξατομικευμένης τιτλοποίησης της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριοσιγουάτης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Τα μη κλινικά δεδομένα δείχνουν μια ανεπιθύμητη επίδραση στα αναπτυσσόμενα οστά (βλ. παράγραφο 5.3). Μέχρι να γίνουν

γνωστά περισσότερα σχετικά με τις επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων, η χρήση της ριοσιγουάτης σε παιδιά και σε αναπτυσσόμενους εφήβους πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Καπνιστές

Οι ενεργοί καπνιστές θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να σταματήσουν το κάπνισμα λόγω κινδύνου χαμηλότερης ανταπόκρισης. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ριοσιγουάτης σε καπνιστές είναι μειωμένες σε σύγκριση με μη καπνιστές. Μπορεί να απαιτείται αύξηση της δόσης μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δόση των 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα σε ασθενείς οι οποίοι καπνίζουν ή αρχίζουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2).

Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς που σταματούν το κάπνισμα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Θρυμματισμένα δισκία

Για ασθενείς οι οποίοι αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα δισκία Adempas μπορούν να θρυμματιστούν και να αναμειχθούν με νερό ή μαλακές τροφές, όπως πουρές μήλου, αμέσως πριν τη χρήση και να χορηγηθούν από του στόματος (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Συγχορήγηση με αναστολείς της PDE-5 (όπως σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C).
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.6).
- Συγχορήγηση με νιτρικά ή δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) σε οποιαδήποτε μορφή συμπεριλαμβανομένων ψυχαγωγικών ουσιών που ονομάζονται 'εισπνεόμενα αλκυλο νιτρώδη' (βλ. παράγραφο 4.5).
- Ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση <95 mmHg κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες (ΠΥ-ΙΔΠ) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι μελέτες στην πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με τη ριοσιγουάτη έχουν κυρίως πραγματοποιηθεί σε μορφές που σχετίζονται με ιδιοπαθή ή κληρονομική ΠΑΥ και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού. Η χρήση της ριοσιγουάτης σε άλλες μορφές ΠΑΥ που δεν έχουν μελετηθεί δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση, η πνευμονική ενδαρτηρεκτομή είναι η αγωγή εκλογής καθώς είναι η επιλογή με δυνητική ίαση. Σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική, θα πρέπει να προηγηθεί εκτίμηση εμπειρογνώμων για τη δυνατότητα χειρουργικής επέμβασης πριν από την αγωγή με ριοσιγουάτη.

Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Τα αγγειοδιασταλτικά των πνευμονικών αγγείων μπορεί να επιδεινώσουν σημαντικά την καρδιαγγειακή κατάσταση ασθενών με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο (ΠΦΝ). Συνεπώς, η χορήγηση ριοσιγουάτης σε τέτοιους ασθενείς δεν συνιστάται. Σε περίπτωση εμφάνισης πνευμονικού οιδήματος, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα σχετιζόμενης ΠΦΝ και να διακόπτεται η θεραπεία με ριοσιγουάτη.

Αιμορραγία από την αναπνευστική οδό

Σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για αιμορραγία από την αναπνευστική οδό, ιδίως σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών που παίρνουν αντιπηκτικά σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική. Ο κίνδυνος σοβαρής και θανατηφόρου αιμορραγίας από την αναπνευστική οδό μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω από τη θεραπεία με ριοσιγουάτη, ειδικά υπό την παρουσία παραγόντων κινδύνου, όπως πρόσφατα επεισόδια σοβαρής αιμόπτυσης συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αντιμετωπίστηκαν με εμβολισμό βρογχικής αρτηρίας. Η ριοσιγουάτη θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αιμόπτυσης ή οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε εμβολισμό βρογχικής αρτηρίας. Σε περίπτωση αιμορραγίας από την αναπνευστική οδό, ο συνταγογράφος θα πρέπει να αξιολογεί τακτικά την αναλογία οφέλους-κινδύνου από τη συνέχιση της θεραπείας.

Σοβαρή αιμορραγία εμφανίστηκε στο 2,4% (12/490) των ασθενών που έπαιρναν ριοσιγουάτη σε σύγκριση με 0/214 ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή αιμόπτυση εμφανίστηκε στο 1% (5/490) των ασθενών που έπαιρναν ριοσιγουάτη σε σύγκριση με 0/214 ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου ενός συμβάντος με θανατηφόρο έκβαση. Τα σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα περιέλαβαν επίσης 2 ασθενείς με αιμορραγία από τον κόλπο, 2 με αιμορραγία από το σημείο του καθετήρα, και από ένα περιστατικό με υποσκληρίδιο αιμάτωμα, αιματέμεση και ενδοκοιλιακή αιμορραγία.

Υπόταση

Η ριοσιγουάτη έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Προτού συνταγογραφηθούν ριοσιγουάτη, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά εάν ασθενείς με ορισμένες υποκείμενες καταστάσεις θα μπορούσαν να επηρεαστούν αρνητικά από αγγειοδιασταλτικές δράσεις (π.χ. ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή ή με υπόταση στην ηρεμία, υποογκαιμία, σοβαρή απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας ή δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος).

Η ριοσιγουάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση κάτω των 95 mmHg (βλ. παράγραφο 4.3). Ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υπότασης. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της ριοσιγουάτης σε αυτούς τους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) είναι περιορισμένα και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνεπώς, η χρήση της ριοσιγουάτης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλήφθηκαν στις βασικές μελέτες. Υπάρχει αυξημένη έκθεση στη ριοσιγουάτη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος υπότασης σε αυτούς τους ασθενείς, επομένως πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της εξατομικευμένης τιτλοποίησης της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C)· η ριοσιγουάτη αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3). Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση στη ριοσιγουάτη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια της εξατομικευμένης τιτλοποίησης της δόσης.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη ριοσιγουάτη σε ασθενείς με αυξημένες ηπατικές αμινοτρανσφεράσες (>3 x ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή με αυξημένη άμεση χολερυθρίνη (>2 x ULN) πριν από την έναρξη της θεραπείας· η ριοσιγουάτη δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Κύηση / αντισύλληψη

Το Adempas αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (δείτε παράγραφο 4.3). Συνεπώς, οι γυναίκες ασθενείς που βρίσκονται δυνητικά σε κίνδυνο εγκυμοσύνης πρέπει να λαμβάνουν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης. Συνιστάται μηνιαίος έλεγχος εγκυμοσύνης.

Καπνιστές

Η συγκέντρωση της ριοσιγουάτης στο πλάσμα σε καπνιστές ήταν μειωμένη σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Μια προσαρμογή δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς που ξεκινούν ή σταματούν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριοσιγουάτη (δείτε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

- Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με ισχυρούς αναστολείς πολλαπλών οδών του κυτοχρώματος P450 (CYP) και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)/πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP), όπως αντιμυκητιασικά (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη), λόγω της έντονης αύξησης στην έκθεση στη ριοσιγουάτη (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2).
- Η ταυτόχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A1, όπως ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης ερλοτινίμη, και ισχυρούς αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp)/πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP), όπως ο ανοσοκατασταλτικός παράγοντας κυκλοσπορίνη A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στη ριοσιγουάτη (βλ. παράγραφο 4.5 και 5.2). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να εξετάζεται μείωση της δόσης της ριοσιγουάτης.

Το Adempas περιέχει λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Adempas περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Νιτρικά

Σε μια κλινική μελέτη, η υψηλότερη δόση του Adempas (δισκία των 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα) ενίσχυσε τη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης της υπογλώσσιας νιτρογλυκερίνης (0,4 mg) λαμβανόμενης 4 και 8 ώρες μετά την πρόσληψη. Συνεπώς, η συγχορήγηση του Adempas με νιτρικά ή δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) σε οποιαδήποτε μορφή, συμπεριλαμβανομένων ψυχαγωγικών ουσιών που ονομάζονται 'εισπνεόμενα αλκυλο νιτρώδη', αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστολείς της PDE-5

Οι προκλινικές μελέτες σε μοντέλα με ζώα κατέδειξαν αθροιστική δράση μείωσης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης όταν η ριοσιγουάτη συνδυάστηκε είτε με σιλντεναφίλη είτε με βαρδεναφίλη. Με αυξημένες δόσεις, παρατηρήθηκαν υπεραθροιστικές δράσεις στη συστηματική αρτηριακή πίεση σε ορισμένες περιπτώσεις.

Σε μια διερευνητική μελέτη αλληλεπιδράσεων σε 7 ασθενείς με ΠΑΥ υπό σταθερή θεραπεία με σιλντεναφίλη (20 mg τρεις φορές την ημέρα), εφάπαξ δόσεις ριοσιγουάτης (0,5 mg και 1 mg κατά

σειρά) κατέδειξαν αθροιστικές αιμοδυναμικές δράσεις. Δόσεις άνω του 1 mg ριοσιγουάτης δεν διερευνήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη συνδυασμού διάρκειας 12 εβδομάδων σε 18 ασθενείς με ΠΑΥ υπό σταθερή θεραπεία με σιλντεναφίλη (20 mg τρεις φορές την ημέρα) και ριοσιγουάτη (1,0 mg έως 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα) σε σύγκριση με σιλντεναφίλη μόνο. Στο μέρος μακροχρόνιας επέκτασης αυτής της μελέτης (μη ελεγχόμενη), η ταυτόχρονη χρήση σιλντεναφίλης και ριοσιγουάτης οδήγησε σε υψηλό ποσοστό διακοπής, κυρίως λόγω υπότασης. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκού κλινικού αποτελέσματος από το συνδυασμό στον πληθυσμό που μελετήθηκε.

Η ταυτόχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με αναστολείς της PDE-5 (όπως σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη) αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Η RESPITE ήταν μια 24-εβδομάδων, μη ελεγχόμενη μελέτη, για να ερευνηθεί η μετάβαση από αναστολείς PDE5 σε ριοσιγουάτη, σε 61 ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ με σταθερό δοσολογικό σχήμα αναστολέων PDE5. Όλοι οι ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας III κατά ΠΟΥ και το 82% είχε λάβει βασική θεραπεία με ανταγωνιστή υποδοχέων ενδοθηλίνης (ERA). Για τη μετάβαση από αναστολείς PDE5 σε ριοσιγουάτη, ο διάμεσος χρόνος χωρίς θεραπεία για τη σιλντεναφίλη ήταν 1 ημέρα και για την τανταλαφίλη 3 ημέρες. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στη μελέτη ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε πιλοτικές δοκιμές, χωρίς αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου. Έξι ασθενείς (10%) παρουσίασαν τουλάχιστον ένα περιστατικό κλινικής επιδείνωσης, συμπεριλαμβανομένων 2 θανάτων μη σχετιζόμενων με το φάρμακο της μελέτης. Αλλαγές σε σχέση με την αρχική τιμή έδειξαν ωφέλιμα αποτελέσματα σε επιλεγμένους ασθενείς π.χ. βελτίωση στην 6MWD (+31m), στα επίπεδα της N-τελικής προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) (-347 pg/ml) και για τους ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας I/II/III/IV κατά ΠΟΥ, %(2/52/46/0), στον καρδιακό δείκτη (+0,3 l/min/m²).

Βαρφαρίνη/φαινοπροκουμόνη

Η ταυτόχρονη αγωγή με ριοσιγουάτη και βαρφαρίνη δεν μετέβαλε το χρόνο προθρομβίνης που επάγεται από το αντιπηκτικό. Η ταυτόχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με άλλα παράγωγα κουμαρίνης (π.χ. φαινοπροκουμόνη) επίσης δεν αναμένεται να μεταβάλλει το χρόνο προθρομβίνης.

Η έλλειψη φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ριοσιγουάτης και του υποστρώματος του CYP2C9 βαρφαρίνη καταδείχθηκε *in vivo*.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η ριοσιγουάτη δεν αύξησε το χρόνο ροής που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ούτε επηρέασε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων στους ανθρώπους.

Επιδράσεις άλλων ουσιών στη ριοσιγουάτη

Η κάθαρση της ριοσιγουάτης γίνεται κυρίως μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το κυτόχρωμα P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), άμεσης απέκκρισης της αμετάβλητης ριοσιγουάτης στη χολή/στα κόπρανα, και νεφρικής απέκκρισης της αμετάβλητης ριοσιγουάτης μέσω σπειραματικής διήθησης.

In vitro, η κετοκοναζόλη, η οποία είναι ταξινομημένη ως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), έχει καταδειχθεί ότι αποτελεί έναν αναστολέα πολλαπλών οδών του CYP και της P-gp/πρωτεΐνης αντοχής του καρκίνου του μαστού (BCRP) για το μεταβολισμό και την απέκκριση της ριοσιγουάτης (βλ. παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης μία φορά την ημέρα οδήγησε σε 150% (εύρος μέχρι 370%) αύξηση στη μέση AUC της ριοσιγουάτης και 46% αύξηση στη μέση C_{max}. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκε από 7,3 σε 9,2 ώρες και η ολική κάθαρση από το σώμα μειώθηκε από 6,1 σε 2,4 l/h.

Συνεπώς, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς πολλαπλών οδών του CYP και της P-gp/BCRP, όπως αντιμυκητιασικές αζόλες (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ισχυρά την P-gp/BCRP, όπως το ανοσοκατασταλτικό κυκλοσπορίνη Α, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αναστολείς των UDP- Γλυκοσυλτρανσφερασών (UGT) 1A1 και 1A9 μπορεί δυνητικά να αυξήσουν την έκθεση του μεταβολίτη της ριοσιγουάτης M1, που είναι φαρμακολογικά ενεργός (φαρμακολογική δραστηριότητα: 1/10^ο έως 1/3^ο της ριοσιγουάτης). Για τη συγχορήγηση με αυτές τις ουσίες ακολουθήστε τη σύσταση για τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Από τις ανασυνδυασμένες ισομορφές του CYP που διερευνήθηκαν *in vitro*, το CYP1A1 κατέλυσε το σχηματισμό του κύριου μεταβολίτη της ριοσιγουάτης πιο αποτελεσματικά. Η κατηγορία των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης αναγνωρίστηκε ως ισχυροί αναστολείς του CYP1A1, με την ερλοτινίμη και την γεφιτινίμη να παρουσιάζουν την υψηλότερη ανασταλτική δραστηριότητα *in vitro*. Συνεπώς, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μέσω αναστολής του CYP1A1 θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένη έκθεση στη ριοσιγουάτη, ιδίως σε καπνιστές (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ισχυροί αναστολείς του CYP1A1 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ριοσιγουάτη εμφανίζει μειωμένη διαλυτότητα σε ουδέτερο pH έναντι όξινου μέσου. Η ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που αυξάνουν το pH του ανώτερου γαστρεντερικού μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η συγχορήγηση του αντιόξινου υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μείωσε τη μέση AUC της ριοσιγουάτης κατά 34% και τη μέση C_{max} κατά 56% (βλ. παράγραφο 4.2). Τα αντιόξινα θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες πριν, ή τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη ριοσιγουάτη.

Η βοσεντάνη, η οποία έχει αναφερθεί ότι είναι μέτριος επαγωγέας του CYP3A4, οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων σταθεροποιημένης κατάστασης της ριοσιγουάτης στο πλάσμα σε ασθενείς με ΠΑΥ κατά 27% (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1). Για συγχορήγηση με βοσεντάνη ακολουθήστε τη σύσταση για τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της ριοσιγουάτης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή υπερικό [St. John's Wort]) μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση της ριοσιγουάτης στο πλάσμα. Για συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς CYP3A4 ακολουθήστε τη σύσταση για τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάπνισμα

Στους καπνιστές τσιγάρων, η έκθεση στη ριοσιγουάτη είναι μειωμένη κατά 50-60% (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, συνιστάται στους ασθενείς να σταματήσουν το κάπνισμα (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις της ριοσιγουάτης σε άλλες ουσίες

Η ριοσιγουάτη και ο κύριος μεταβολίτης της είναι ισχυροί αναστολείς του CYP1A1 *in vitro*. Συνεπώς, δεν μπορούν να αποκλειστούν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων με συγχορηγούμενα φάρμακα η κάθαρση των οποίων πραγματοποιείται σε σημαντικό βαθμό μέσω βιομετασχηματισμού μεσολαβούμενου από το CYP1A1, όπως η ερλοτινίμη ή η γρανισετρόνη.

Η ριοσιγουάτη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν αποτελούν αναστολείς ή επαγωγείς των κύριων ισομορφών του CYP (συμπεριλαμβανομένου του CYP3A4) ή μεταφορέων (π.χ. P-gp/BCRP) *in vitro* σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Adempas (δείτε παράγραφο 4.3). Η ριοσιγουάτη (2,5 mg τρεις φορές ημερησίως) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα πλάσματος των συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη όταν συγχορηγήθηκε σε υγιείς γυναίκες. Με βάση αυτή τη μελέτη και καθώς η ριοσιγουάτη δεν είναι επαγωγέας σε κανένα από τα σχετικά μεταβολικά ένζυμα, επίσης δεν αναμένεται καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με άλλα ορμονικά αντισυλληπτικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Adempas.

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ριοσιγουάτης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα και μεταφορά διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, το Adempas αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστώνται μηνιαίοι έλεγχοι εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ριοσιγουάτης σε θηλάζουσες γυναίκες. Τα δεδομένα από ζώα δείχνουν ότι η ριοσιγουάτη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν, το Adempas δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού. Ο κίνδυνος στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακευτικό προϊόν.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με τη ριοσιγουάτη σε ανθρώπους για την αξιολόγηση των επιδράσεων στη γονιμότητα. Σε μια μελέτη τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος όρχεων, αλλά δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το κατά πόσον αυτό το εύρημα είναι σημαντικό για τους ανθρώπους είναι άγνωστο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Adempas έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Έχει αναφερθεί ζάλη και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν πώς αντιδρούν σε αυτό το φάρμακευτικό προϊόν, προτού οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Adempas αξιολογήθηκε σε μελέτες φάσης III σε 681 ασθενείς με ΧΘΠΥ και ΠΑΥ οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ριοσιγουάτης (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούνται από χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων στο αγγειακό σύστημα ή στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες εμφανίστηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Adempas (μέχρι 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα), ήταν κεφαλαλγία, ζάλη, δυσπεψία, περιφερικό οίδημα, ναυτία, διάρροια και έμετος.

Σοβαρή αιμόπτυση και πνευμονική αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΧΘΠΥ ή ΠΑΥ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Adempas (βλ. παράγραφο 4.4).

Το προφίλ ασφάλειας του Adempas σε ασθενείς με ΧΘΠΥ και ΠΑΥ φάνηκε να είναι παρόμοιο, συνεπώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες διάρκειας 12 και 16 εβδομάδων παρουσιάζονται ως συγκεντρωτική συχνότητα στον πίνακα που παρατίθεται παρακάτω (βλ. πίνακα 1).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Adempas παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να προσδιοριστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Adempas στις μελέτες φάσης III

MedDRA Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γαστρεντερίτιδα	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		Αναιμία (συμπερ. αντίστοιχων εργαστηριακών παραμέτρων)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, Κεφαλαλγία		
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Αιμόπτυση, Επίσταξη, Ρινική συμφόρηση	Πνευμονική αιμορραγία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία, Διάρροια, Ναυτία, Έμετος	Γαστρίτιδα, Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, Δυσφαγία, Γαστρεντερικά και κοιλιακά άλγη, Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακή διάταση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα περιφερικό		

* θανατηφόρος πνευμονική αιμορραγία αναφέρθηκε σε μη ελεγχόμενες μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφέρθηκε ακούσια υπερδοσολογία με συνολικές ημερήσιες δόσεις 9 έως 25 mg ριοσιγουάτης μεταξύ 2 έως 32 ημερών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ληφθούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται.

Σε περίπτωση έντονης υπότασης, μπορεί να απαιτείται ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη.

Με βάση την υψηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριοσιγουάτη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιωλύσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιυπερτασικά, (αντιυπερτασικά για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση),

Κωδικός ATC: C02KX05

Μηχανισμός δράσης

Η ριοσιγουάτη είναι ένας διεγέρτης της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης (sGC), ένα ένζυμο στο καρδιοπνευμονικό σύστημα, και ο υποδοχέας για το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Όταν το NO συνδέεται με την sGC, το ένζυμο καταλύει τη σύνθεση του μορίου σηματοδότησης κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP). Η ενδοκυτταρική cGMP παίζει σημαντικό ρόλο στις ρυθμιστικές διεργασίες που επηρεάζουν τον αγγειακό τόνο, τον πολλαπλασιασμό, την ίνωση και τη φλεγμονή.

Η πνευμονική υπέρταση σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταραχή της σύνθεσης NO και ανεπαρκή διέγερση της οδού NO-sGC-cGMP.

Η ριοσιγουάτη έχει διπλό τρόπο δράσης. Ευαισθητοποιεί την sGC στο ενδογενές NO σταθεροποιώντας τη σύνδεση NO-sGC. Η ριοσιγουάτη επίσης διεγείρει άμεσα την sGC ανεξάρτητα από το NO.

Η ριοσιγουάτη αποκαθιστά την οδό NO-sGC-cGMP και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή cGMP.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ριοσιγουάτη αποκαθιστά την οδό NO-sGC-cGMP με αποτέλεσμα μια σημαντική βελτίωση της πνευμονικής αγγειακής αιμοδυναμικής και μια αύξηση στην ικανότητα άσκησης.

Υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ριοσιγουάτης στο πλάσμα και των αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως συστηματική και πνευμονική αγγειακή αντίσταση, συστολική αρτηριακή πίεση και καρδιακή παροχή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΧΘΠΥ

Μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυεθνική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (CHEST-1) πραγματοποιήθηκε σε 261 ενήλικες ασθενείς με μη χειρουργήσιμη χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΧΘΠΥ) (72%) ή εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα ΧΘΠΥ μετά από πνευμονική ενδαρτηρεκτομή (PEA, 28%). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων, τιτλοποίηση της ριοσιγουάτης γινόταν κάθε 2 εβδομάδες με βάση τη συστολική αρτηριακή πίεση και τα σημεία ή συμπτώματα υπότασης του ασθενούς μέχρι την βέλτιστη εξατομικευμένη δόση (εύρος

0,5 mg έως 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία στη συνέχεια διατηρήθηκε για επιπλέον 8 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη στην απόσταση βαδίσματος 6 λεπτών (6MWD) κατά την τελευταία επίσκεψη (εβδομάδα 16).

Κατά την τελευταία επίσκεψη, η αύξηση στην 6MWD σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριοσιγουάτη ήταν 46 m (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 25 m έως 67 m, $p < 0,0001$), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα στις κύριες υποομάδες που αξιολογήθηκαν (ανάλυση ITT, βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2: Επιδράσεις της ριοσιγουάτης στην 6MWD στην CHEST-1 κατά την τελευταία επίσκεψη

Ολόκληρος ο πληθυσμός ασθενών	Ριοσιγουάτη (n=173)	Εικονικό φάρμακο (n=88)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI, [τιμή p]	46 25 έως 67 [$<0,0001$]	
Πληθυσμός ασθενών λειτουργικής κατηγορίας III	Ριοσιγουάτη (n=107)	Εικονικό φάρμακο (n=60)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	56 29 έως 83	
Πληθυσμός ασθενών λειτουργικής κατηγορίας II	Riociguat (n=55)	Εικονικό φάρμακο (n=25)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	25 -10 έως 61	
Μη χειρουργήσιμος πληθυσμός ασθενών	Ριοσιγουάτη (n=121)	Εικονικό φάρμακο (n=68)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	54 29 έως 79	
Πληθυσμός ασθενών με ΧΘΠΥ μετά από ΡΕΑ	Ριοσιγουάτη (n=52)	Εικονικό φάρμακο (n=20)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	27 -10 έως 63	

Η βελτίωση στην ικανότητα άσκησης συνοδεύτηκε από βελτίωση σε πολλαπλά κλινικά σχετικά δευτερεύοντα τελικά σημεία. Αυτά τα ευρήματα ήταν σύμφωνα με βελτιώσεις στις πρόσθετες αιμοδυναμικές παραμέτρους.

Πίνακας 3: Επιδράσεις της ριοσιγουάτης στην CHEST-1 σε PVR, NT-proBNP και λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ κατά την τελευταία επίσκεψη

PVR	Ριοσιγουάτη (n=151)	Εικονικό φάρμακο (n=82)
Ένταξη στη μελέτη ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο ($\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) 95% CI, [τιμή p]	-246,4 -303,3 έως -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proBNP	Ριοσιγουάτη (n=150)	Εικονικό φάρμακο (n=73)
Ένταξη στη μελέτη (ng/l) [SD]	1.508,3 [2.337,8]	1.705,8 [2.567,2]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (ng/l) [SD]	-290,7 [1.716,9]	76,4 [1.446,6]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (ng/l) 95% CI, [τιμή p]	-444,0 -843,0 έως -45,0 [$<0,0001$]	
Μεταβολή στη λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ	Ριοσιγουάτη (n=173)	Εικονικό φάρμακο (n=87)
Βελτίωση	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Σταθερή	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Επιδείνωση	9 (5,2%)	6 (6,9%)
Τιμή p	0,0026	

PVR= πνευμονική αγγειακή αντίσταση

Ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή παρατηρήθηκαν σε παρόμοια συχνότητα και στις δύο ομάδες θεραπείας (εξατομικευμένη τιτλοποίηση δόσης (**IDT**) ριοσιγουάτης 1,0-2,5 mg, 2,9%, εικονικό φάρμακο, 2,3%).

Μακροχρόνια θεραπεία

Μια μελέτη επέκτασης ανοικτής επισημάνσης (CHEST-2) συμπεριέλαβε 237 ασθενείς οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει την CHEST-1. Στην CHEST-2, όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξατομικευμένη δόση ριοσιγουάτης μέχρι 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα.

Η μέση μεταβολή στην 6MWD από την ένταξη στη μελέτη μέχρι την εβδομάδα 12 (τελευταία παρατήρηση μέχρι την εβδομάδα 12) στην CHEST-2 (28 εβδομάδες εντός μελέτης για CHEST-1 + CHEST-2) ήταν 57 m στην προηγούμενη ομάδα 1,0–2,5 mg ριοσιγουάτης και 43 m στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι βελτιώσεις στην 6MWD διατηρήθηκαν για 2 χρόνια στην CHEST-2. Η μέση μεταβολή από την ένταξη για το σύνολο του πληθυσμού (N=237) ήταν 57m στους 6 μήνες (n=218), 51 m στους 9 μήνες (n=219), 52 m στους 12 μήνες (n=209) και 48 m στους 24 μήνες (n=193).

Η πιθανότητα επιβίωσης στον 1 χρόνο ήταν 97%, στα 2 χρόνια 93% και στα 3 χρόνια 89%. Η επιβίωση σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία II, σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), κατά την ένταξη στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 97%, 93% και 90%

αντίστοιχα, και για ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) κατά την ένταξη ήταν 97%, 93% και 88% αντίστοιχα.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΠΑΥ

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυεθνική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη φάσης III (PATENT-1) πραγματοποιήθηκε σε 443 ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ (εξατομικευμένη τιτλοποίηση δόσης (**IDT**) ριοσιγουάτης μέχρι 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα: n=254, εικονικό φάρμακο: n=126, τιτλοποίηση δόσης ριοσιγουάτης «ανώτατου ορίου» (CT) μέχρι 1,5 mg (σκέλος διερευνητικής δόσης, δεν πραγματοποιήθηκαν στατιστικές δοκιμασίες, n=63)). Οι ασθενείς ήταν είτε πρωτοθεραπευόμενοι (50%) είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με έναν ERA(43%) ή ένα ανάλογο προστακυκλίνης (εισπνεόμενο (ιλοπρόστη), από στόματος (βεραπρόστη) ή υποδόριο (τρεπροστινίλη), 7%) και είχαν διαγνωσθεί με ιδιοπαθή ή κληρονομική ΠΑΥ (63,4%), ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (25,1%) και συγγενή καρδιοπάθεια (7,9%). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων, τιτλοποίηση της ριοσιγουάτης γινόταν κάθε 2 εβδομάδες με βάση τη συστολική αρτηριακή πίεση και τα σημεία ή συμπτώματα υπότασης του ασθενούς μέχρι την βέλτιστη εξατομικευμένη δόση (εύρος 0,5 mg έως 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα), η οποία στη συνέχεια διατηρήθηκε για επιπλέον 4 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη στην 6MWD κατά την τελευταία επίσκεψη (εβδομάδα 12).

Κατά την τελευταία επίσκεψη, η αύξηση στην 6MWD με την εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης της ριοσιγουάτης (**IDT**) ήταν 36 m (95% CI: 20 m έως 52 m, p<0,0001) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς (n=189) βελτιώθηκαν κατά 38 m, και οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (n=191) κατά 36 m (ανάλυση ITT, βλ. πίνακα 4). Περαιτέρω διερευνητική ανάλυση υποομάδων αποκάλυψε θεραπευτικό αποτέλεσμα 26 m, (95% CI: 5 m έως 46 m) σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ERA (n=167), και θεραπευτικό αποτέλεσμα 101 m (95% CI: 27 m έως 176 m) σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ανάλογα προστακυκλίνης (n=27).

Πίνακας 4: Επιδράσεις της ριοσιγουάτης στην 6MWD στη μελέτη PATENT-1 κατά την τελευταία επίσκεψη

Συνολικός πληθυσμός ασθενών	IDT ριοσιγουάτης (n=254)	Εικονικό φάρμακο (n=126)	CT ριοσιγουάτης (n=63)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Διαφορά προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο (m) 95% CI, [τιμή p]	36 20 ως 52 [<0.0001]		
Ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας III	IDT ριοσιγουάτης (n=140)	Εικονικό φάρμακο (n=58)	CT ριοσιγουάτης (n=39)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Διαφορά προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	58 35 ως 81		
Ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II	IDT ριοσιγουάτης (n=108)	Εικονικό φάρμακο (n=60)	CT ριοσιγουάτης (n=19)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Διαφορά προσαρμοσμένη για το εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	10 -11 ως 31		
Πληθυσμός πρωτοθεραπευόμενων ασθενών	IDT ριοσιγουάτης (n=123)	Εικονικό φάρμακο (n=66)	CT ριοσιγουάτης (n=32)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	38 14 to 62		
Πληθυσμός ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία	IDT ριοσιγουάτης (n=131)	Εικονικό φάρμακο (n=60)	CT ριοσιγουάτης (n=31)
Ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (m) 95% CI	36 15 to 56		

Η βελτίωση στην ικανότητα άσκησης συνοδεύτηκε από συνεπή βελτίωση σε πολλαπλά κλινικά σχετικά δευτερεύοντα τελικά σημεία. Αυτά τα ευρήματα ήταν σύμφωνα με βελτιώσεις στις πρόσθετες αιμοδυναμικές παραμέτρους (βλ. πίνακα 5).

Πίνακας 5: Επιδράσεις της ριοσιγουάτης στην PATENT-1 σε PVR και NT-proBNP κατά την τελευταία επίσκεψη

PVR	IDT ριοσιγουάτης (n=232)	Εικονικό φάρμακο (n=107)	CT ριοσιγουάτης (n=58)
Ένταξη στη μελέτη (dyn s cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Μέση μεταβολή από την PVR κατά την ένταξη στη μελέτη (dyn s cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (dyn s cm ⁻⁵) 95% CI, [τιμή p]	-225,7 -281,4 έως -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proBNP	IDT ριοσιγουάτης (n=228)	Εικονικό φάρμακο (n=106)	CT ριοσιγουάτης (n=54)
Ένταξη στη μελέτη (ng/l) [SD]	1,026.7 [1,799.2]	1,228.1 [1,774.9]	1,189.7 [1,404.7]
Μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Διαφορά προσαρμοσμένη για εικονικό φάρμακο (ng/l) 95% CI, [τιμή p]	-431,8 -781,5 έως -82,1 [$<0,0001$]		
Μεταβολή στη λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ	IDT ριοσιγουάτης (n=254)	Εικονικό φάρμακο (n=125)	CT ριοσιγουάτης (n=63)
Βελτίωση	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Σταθερή	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Επιδείνωση	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
Τιμή p	0,0033		

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριοσιγουάτη παρουσίασαν μια σημαντική καθυστέρηση στο χρόνο μέχρι την κλινική επιδείνωση έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0,0046$, στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank) (δείτε πίνακα 6)

Πίνακας 6: Επιδράσεις της ριοσιγουάτης στην PATENT-1 σε συμβάντα κλινικής επιδείνωσης

Συμβάντα κλινικής επιδείνωσης	IDT ριοσιγουάτης (n=254)	Εικονικό φάρμακο (n=126)	CT ριοσιγουάτης (n=63)
Ασθενείς με οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
Θάνατος	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Νοσηλείες λόγω ΠΥ	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Μείωση στην δ MWD λόγω ΠΥ	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Επίμονη επιδείνωση της λειτουργικής κατηγορίας λόγω ΠΥ	0	1 (0,8%)	0
Έναρξη νέας θεραπείας για ΠΥ	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριοσιγουάτη έδειξαν σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία δύσπνοιας Borg CR 10 (μέση μεταβολή από την ένταξη στη μελέτη (SD): ριοσιγουάτη -0,4 (2), εικονικό φάρμακο 0,1 (2), $p = 0,0022$).

Ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά και στις δύο ομάδες θεραπείας ριοσιγουάτης από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (IDT ριοσιγουάτης 1,0-2,5 mg, 3,1%, CT ριοσιγουάτης 1,6%, εικονικό φάρμακο, 7,1%).

Μακροχρόνια θεραπεία

Μια μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης (PATENT-2) συμπεριέλαβε 396 ασθενείς οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει την PATENT-1 κατά την καταληκτική ημερομηνία. Στην PATENT-2, όλοι οι ασθενείς έλαβαν εξατομικευμένη δόση ριοσιγουάτης μέχρι 2,5 mg τρεις φορές την ημέρα. Η μέση μεταβολή στην 6MWD από την έναρξη στη μελέτη μέχρι την εβδομάδα 12 (τελευταία παρατήρηση μέχρι την εβδομάδα 12) στην PATENT-2 (24 εβδομάδες εντός μελέτης για PATENT-1 + PATENT-2) ήταν 52 m στην προηγούμενη ομάδα 1,0–2,5 mg ριοσιγουάτης, 45 m στην προηγούμενη ομάδα εικονικού φαρμάκου, και 52 m στην προηγούμενη ομάδα 1,0–1,5 mg ριοσιγουάτης. Οι βελτιώσεις στην 6MWD διατηρήθηκαν για 2 χρόνια στην PATENT-2. Η μέση μεταβολή από την έναρξη για το σύνολο του πληθυσμού (N=396) ήταν 53m στους 6 μήνες (n=366), 52 m στους 9 μήνες (n=354), 50 m στους 12 μήνες (n=351) και 46 m στους 24 μήνες (n=316).

Η πιθανότητα επιβίωσης στον 1 χρόνο ήταν 97%, στα 2 χρόνια 93% και στα 3 χρόνια 88%. Η επιβίωση σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία II σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) με βάση τα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 98%, 96% και 93% αντίστοιχα, και σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) ήταν 96%, 91% και 84% αντίστοιχα.

Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες (ΠΥ-ΙΔΠ)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης II (RISE-IP) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ριοσιγουάτης σε ασθενείς με συμπτωματική πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες (ΠΥ-ΙΔΠ) τερματίστηκε πρόωρα, λόγω ενός αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων με μια έλλειψη αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ριοσιγουάτη. Περισσότεροι ασθενείς που ελάμβαναν ριοσιγουάτη απεβίωσαν (11% έναντι 4%) και είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (37% έναντι 23%) κατά τη διάρκεια της κύριας φάσης. Στη μακροχρόνια επέκταση, περισσότεροι ασθενείς που έκαναν μετάβαση από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε ριοσιγουάτη (21%) απεβίωσαν σε σχέση με εκείνους που συνέχισαν με την ομάδα της ριοσιγουάτης (3%).

Συνεπώς, η χρήση της ριοσιγουάτης αντενδείκνυται για ασθενείς με πνευμονική υπέρταση που σχετίζεται με ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Adempas σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ριοσιγουάτης είναι υψηλή (94%). Η ριοσιγουάτη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) να εμφανίζονται 1-1,5 ώρες μετά την πρόσληψη του δισκίου. Η πρόσληψη με τροφή μειώνει ελαφρά την AUC της ριοσιγουάτης, Η C_{max} μειώθηκε κατά 35%.

Η βιοδιαθεσιμότητα (AUC και C_{max}) είναι συγκρίσιμη για το Adempas χορηγούμενο από του στόματος ως θρυμματισμένο δισκίο εναιωρημένο σε πουρέ μήλου ή σε νερό σε σύγκριση με ένα ολόκληρο δισκίο (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι υψηλή, περίπου στο 95%, με τη λευκωματίνη ορού και την άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη να αποτελούν τις κύριες ουσίες δέσμευσης. Ο όγκος της κατανομής είναι μέτριος, με τον όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι περίπου 30 L.

Βιομετασχηματισμός

Η N-απομεθυλίωση, που καταλύεται από τα CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 και CYP2J2 αποτελεί την κύρια οδό μετασχηματισμού της ριοσιγουάτης, οδηγώντας στον κύριο κυκλοφορούντα ενεργό μεταβολίτη M-1 (φαρμακολογική δραστηριότητα: 1/10^ο έως 1/3^ο της ριοσιγουάτης), ο οποίος μεταβολίζεται περαιτέρω στο φαρμακολογικά ανενεργό N-γλυκουρονίδιο. Το CYP1A1 καταλύει το σχηματισμό του κύριου μεταβολίτη της ριοσιγουάτης στο ήπαρ και στους πνεύμονες και είναι γνωστό ότι είναι επαγωγίμο από τους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, οι οποίοι, για παράδειγμα, είναι παρόντες στον καπνό του τσιγάρου.

Αποβολή

Η ολική ριοσιγουάτη (μητρική ένωση και μεταβολίτες) απεκκρίνεται τόσο μέσω της νεφρικής οδού (33-45%) όσο και μέσω της χολικής οδού / των κοπράνων (48-59%). Περίπου 4-19% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη ριοσιγουάτη μέσω των νεφρών. Περίπου 9-44% της χορηγηθείσας δόσης εντοπίστηκε ως αμετάβλητη ριοσιγουάτη στα κόπρανα.

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, η ριοσιγουάτη και ο κύριος μεταβολίτης της είναι υποστρώματα των πρωτεϊνών μεταφορέων P-gp (P-γλυκοπρωτεΐνη) και BCRP (πρωτεΐνη αντοχής του καρκίνου του μαστού). Με συστηματική κάθαρση περίπου 3-6 l/h, η ριοσιγουάτη μπορεί να ταξινομηθεί ως φάρμακο χαμηλής κάθαρσης. Η ημίσεια ζωή αποβολής είναι περίπου 7 ώρες στα υγιή άτομα και περίπου 12 ώρες στους ασθενείς.

Γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ριοσιγουάτης είναι γραμμική από 0,5 έως 2,5 mg. Η διακύμανση μεταξύ των ατόμων (CV) της έκθεσης στη ριοσιγουάτη (AUC) σε όλες τις δόσεις είναι περίπου 60%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν σημαντικές διαφορές λόγω του φύλου στην έκθεση στη ριοσιγουάτη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της ριοσιγουάτης στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (65 ετών και άνω) έδειξαν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς, με τις μέσες τιμές AUC να είναι περίπου 40% υψηλότερες στους ηλικιωμένους, κυρίως λόγω της μειωμένης (φαινόμενης) ολικής και νεφρικής κάθαρσης.

Διαφυλετικές διαφορές

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν σημαντικές διαφυλετικές διαφορές.

Διαφορετικές κατηγορίες σωματικού βάρους

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν σημαντικές διαφορές λόγω του σωματικού βάρους στην έκθεση στη ριοσιγουάτη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κίρρωτικούς ασθενείς (μη καπνιστές) με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινομημένη ως Child-Pugh A), η μέση AUC της ριοσιγουάτης ήταν αυξημένη κατά 35% σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες η οποία κυμαίνεται στη φυσιολογική ενδο-ατομική μεταβλητότητα. Σε κίρρωτικούς ασθενείς (μη καπνιστές) με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινομημένη ως Child-Pugh B), η μέση AUC της ριοσιγουάτης ήταν αυξημένη κατά 51% σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ταξινομημένη ως Child-Pugh C).

Ασθενείς με ALT >3 x ULN και χολερυθρίνη >2 x ULN δεν μελετήθηκαν (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Γενικά, οι μέσες κανονικοποιημένες ως προς το σωματικό βάρος και τη δόση τιμές έκθεσης για τη ριοσιγουάτη ήταν υψηλότερες σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι αντίστοιχες τιμές για τον κύριο μεταβολίτη ήταν υψηλότερες σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μη καπνίζοντα άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 80-50 ml/min), μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης <50-30 ml/min) ή σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της ριοσιγουάτης στο πλάσμα (AUC) ήταν αυξημένες κατά 53%, 139% ή 54%, αντίστοιχα.

Τα δεδομένα σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min είναι περιορισμένα και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Λόγω της υψηλής σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριοσιγουάτη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιάλισιμη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσεων, φωτοτοξικότητας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων οφείλονταν κυρίως στην υπερβολική φαρμακοδυναμική δραστηριότητα της ριοσιγουάτης (αιμοδυναμικές επιδράσεις και μυοχάλαση στους λείους μύες).

Σε αναπτυσσόμενους, νεαρούς και εφήβους αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο σχηματισμό των οστών. Σε νεαρούς αρουραίους, οι αλλαγές αφορούσαν την πάχυνση του δοκιδωτού οστού και την υπερόστωση και αναδιαμόρφωση του μεταφυσιακού και διαφυσιακού οστού, ενώ σε εφήβους αρουραίους παρατηρήθηκε μια συνολική αύξηση της οστικής μάζας. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες επιδράσεις σε ενήλικους αρουραίους.

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, μειωμένο βάρος όρχεων εμφανίστηκε σε συστηματική έκθεση περίπου 7 φορές την έκθεση του ανθρώπου, ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρρένων και των θηλέων. Παρατηρήθηκε μέτριου βαθμού διέλευση διαμέσου του πλακουντιακού φραγμού. Μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια έχουν καταδείξει τοξικότητα της ριοσιγουάτης στην αναπαραγωγική ικανότητα. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό καρδιακής δυσπλασίας, καθώς και μειωμένο ποσοστό κυήσεων λόγω πρώιμης απορρόφησης σε συστηματική έκθεση της μητέρας περίπου 7 φορές την έκθεση του ανθρώπου (2,5 mg τρεις φορές την ημέρα). Στα κουνέλια, ξεκινώντας σε συστηματική έκθεση περίπου 3 φορές την έκθεση του ανθρώπου (2,5 mg τρεις φορές την ημέρα) παρατηρήθηκε αποβολή και εμβρυϊκή τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
κροσποβιδόνη (τύπος Β)
υπρομελλόζη 5 cP
στεατικό μαγνήσιο
λακτόζη μονοϋδρική
νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο*:

υδροξυπροπυλική κυτταρίνη
υπρομελλόζη 3 cP
προπυλενογλυκόλη (E 1520)
διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

*οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E 172) (μόνο για τα δισκία 1 mg, 1,5 mg, 2 mg και 2,5 mg)

*οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E 172) (μόνο για τα δισκία 2 mg και 2,5 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PP/φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες: 42, 84, 90 ή 294 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαρτίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ριοσιγουάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ή 2,5 mg ριοσιγουάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
294 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Bayer (λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Adempas 0,5 mg – συσκευασία των 42 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – συσκευασία των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – συσκευασία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – συσκευασία των 294 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – συσκευασία των 42 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – συσκευασία των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – συσκευασία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – συσκευασία των 294 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – συσκευασία των 42 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – συσκευασία των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – συσκευασία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – συσκευασία των 294 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – συσκευασία των 42 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – συσκευασία των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg – συσκευασία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – συσκευασία των 294 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – συσκευασία των 42 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – συσκευασία των 84 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – συσκευασία των 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – συσκευασία των 294 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - EU/1/13/907/020

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ή 2,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ-ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ - ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ 42, 84, 90, 294 ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adempas 0,5 mg δισκία
Adempas 1 mg δισκία
Adempas 1,5 mg δισκία
Adempas 2 mg δισκία
Adempas 2,5 mg δισκία
ριοσιγουάτη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΔΕΥ
ΤΡΙ
ΤΕΤ
ΠΕΜ
ΠΑΡ
ΣΑΒ
ΚΥΡ



B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ριοσιγουάτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Δείτε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Adempas και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Adempas
3. Πώς να πάρετε το Adempas
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Adempas
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Adempas και ποια είναι η χρήση του

Το Adempas περιέχει τη δραστική ουσία ριοσιγουάτη. Η ριοσιγουάτη είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται διεγέρτης της γουανυλικής κυκλάσης (sGC). Λειτουργεί διευρύνοντας τις πνευμονικές αρτηρίες (τα αιμοφόρα αγγεία που συνδέουν την καρδιά στους πνεύμονες), καθιστώντας ευκολότερο για την καρδιά να αντλεί αίμα διαμέσου των πνευμόνων. Το Adempas μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με συγκεκριμένες μορφές πνευμονικής υπέρτασης, μια κατάσταση κατά την οποία αυτά τα αιμοφόρα αγγεία στενεύουν, κάνοντας δυσκολότερο για την καρδιά να αντλήσει το αίμα από αυτά και οδηγεί σε υψηλή αρτηριακή πίεση στα αγγεία. Λόγω του ότι η καρδιά θα πρέπει να λειτουργήσει περισσότερο από το συνηθισμένο, οι άνθρωποι με πνευμονική υπέρταση αισθάνονται κόπωση, ζάλη και δύσπνοια. Με τη διεύρυνση των στενών αρτηριών το Adempas οδηγεί σε μια βελτίωση στην ικανότητά σας να φέρετε εις πέρας τη φυσική σας δραστηριότητα.

Το Adempas χρησιμοποιείται σε δυο τύπους πνευμονικής υπέρτασης:

- **χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (ΧΘΠΥ).**
Στη ΧΘΠΥ, τα αιμοφόρα αγγεία του πνεύμονα φράσσονται ή στενεύουν με θρόμβους αίματος. Το Adempas μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ασθενείς με ΧΘΠΥ οι οποίοι δεν μπορούν να χειρουργηθούν, ή μετά από χειρουργική επέμβαση για ασθενείς στους οποίους η αυξημένη πίεση του αίματος στους πνεύμονες παραμένει ή επανέρχεται.
- **Συγκεκριμένοι τύποι της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ).**
Στην ΠΑΥ, τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων παχαίνουν και τα αγγεία στενεύουν. Το Adempas συνταγογραφείται μόνο για ειδικούς τύπους ΠΑΥ, δηλαδή ιδιοπαθή ΠΑΥ (το αίτιο της ΠΑΥ είναι άγνωστο), κληρονομική ΠΑΥ και ΠΑΥ που προκαλείται από νόσο του συνδετικού ιστού. Αυτό θα το ελέγξει ο γιατρός σας. Το Adempas μπορεί να

λαμβάνεται μόνο του ή μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΑΥ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Adempas

Μην πάρετε το Adempas:

- εάν παίρνετε ορισμένα φάρμακα που ονομάζονται **αναστολείς της PDE-5** (π.χ. σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη). Αυτά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στις αρτηρίες των πνευμόνων (ΠΑΥ) ή για στυτική δυσλειτουργία.
- εάν έχετε **σοβαρά ηπατικά προβλήματα** (σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, Child-Pugh C).
- **σε περίπτωση αλλεργίας** στη ριοσιγουάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε **έγκυος**.
- εάν **παίρνετε νιτρικά ή δότες μονοξειδίου του αζώτου** (όπως το νιτρώδες αμύλιο) σε οποιαδήποτε μορφή, φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται για την αρτηριακή πίεση, άλγος στο στήθος ή καρδιακή νόσο. Αυτό περιλαμβάνει επίσης ψυχαγωγικές ουσίες, δηλαδή τα γνωστά εισπνεόμενα αλκυλο νιτρώδη.
- εάν έχετε **χαμηλή αρτηριακή πίεση** (συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 95 mmHg) πριν την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φάρμακο.
- Εάν έχετε αυξημένη πίεση πνευμονικής κυκλοφορίας που σχετίζεται με ουλοποίηση των πνευμόνων άγνωστης αιτίας (ιδιοπαθής διάμεση πνευμονία).

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας, **συζητήστε πρώτα με τον γιατρό σας** και μην πάρετε το Adempas.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Adempas εάν:

- έχετε πρόσφατα παρουσιάσει σοβαρή **αιμορραγία από τον πνεύμονα**, ή εάν έχετε υποβληθεί σε θεραπεία για να σταματήσετε το **βήχα με αίμα** (εμβολισμός βρογχικής αρτηρίας).
- παίρνετε **φάρμακα που αραιώνουν το αίμα** (αντιπηκτικά) καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία από τους πνεύμονες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά.
- αισθάνεστε **δύσπνοια** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, το οποίο μπορεί να προκαλείται από συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν συμβεί αυτό.
- έχετε συμπτώματα **χαμηλής αρτηριακής πίεσης** (υπόταση) όπως ζάλη, ελαφρύ κεφάλι, ή λιποθυμία ή εάν παίρνετε φάρμακα για να μειώσετε την αρτηριακή σας πίεση ή φάρμακα που προκαλούν διούρηση ή εάν έχετε προβλήματα με τη καρδιά σας ή την κυκλοφορία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών, έχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χαμηλής αρτηριακής πίεσης.
-
- οι **νεφροί σας δεν λειτουργούν κανονικά** (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) ή εάν υποβάλλεστε **σε αιμοκάθαρση** καθώς η χρήση αυτού του φαρμάκου δεν συνιστάται.
- έχετε **μέτριας βαρύτητας ηπατικά προβλήματα** (ηπατική δυσλειτουργία, Child Pugh B)
- έχετε ξεκινήσει ή σταματήσει το **κάπνισμα** κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της ριοσιγουάτης στο αίμα σας.

Θα λάβετε το Adempas μόνο για ειδικούς τύπους πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), δείτε την παράγραφο 1. Δεν υπάρχει εμπειρία για τη χρήση του Adempas σε άλλους τύπους ΠΑΥ. Συνεπώς η χρήση του Adempas σε άλλους τύπους ΠΑΥ δε συνιστάται. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν το Adempas είναι κατάλληλο για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Adempas σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών) θα πρέπει να αποφεύγεται, επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Adempas

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ειδικότερα, φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία:

- υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιοπάθειας (όπως νιτρικά και νιτρώδες αμύλιο) σε οποιαδήποτε μορφή, καθώς δεν πρέπει να τα πάρετε μαζί με το Adempas.
- υψηλής πίεσης του αίματος στα πνευμονικά αγγεία (τις πνευμονικές αρτηρίες), καθώς δεν πρέπει να πάρετε ορισμένα από αυτά τα φάρμακα (σιλντεναφίλη και τανταλαφίλη) μαζί με το Adempas. Άλλα φάρμακα για υψηλή αρτηριακή πίεση στα πνευμονικά αγγεία (τις πνευμονικές αρτηρίες/ΠΑΥ), όπως βοσεντάνη και ιλοπρόστι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί με το Adempas, αλλά και πάλι θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- στυτικής δυσλειτουργίας (όπως σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρδεναφίλη), καθώς δεν πρέπει να τα πάρετε μαζί με το Adempas.
- μυκητιασικών λοιμώξεων (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη).
- λοίμωξης από τον ιό HIV (όπως ριτοναβίρη).
- επιληψίας (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη)
- κατάθλιψης (συγκεκριμένα το υπερικό, γνωστό και ως St. John's Wort).
- πρόληψης της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων (κυκλοσπορίνη).
- πόνου των αρθρώσεων και μυϊκού πόνου (συγκεκριμένα το νιφλουμικό οξύ)
- καρκίνου (όπως ερλοτινίμη, γεφτινίμη).
- στομαχικής πάθησης ή καούρας (αντιόξινα όπως υδροξείδιο του αργιλίου/υδροξείδιο του μαγνησίου). Αυτά τα αντιόξινα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μία ώρα μετά τη λήψη του Adempas.
- ναυτίας, εμέτου (όπως γρανισετρόνη).

Κάπνισμα

Εάν καπνίζετε, συνιστάται να σταματήσετε, καθώς το κάπνισμα μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αυτών των δισκίων. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν καπνίζετε ή εάν σταματήσετε το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κόηση και θηλασμός

Κόηση

Μην πάρετε το Adempas κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν υπάρχει πιθανότητα να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιείτε αξιόπιστες μορφές αντισύλληψης ενόσω παίρνετε αυτά τα δισκία. Επίσης συνιστάται να κάνετε μηνιαίους ελέγχους εγκυμοσύνης. Εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο, διότι μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας εάν θα πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό ή να σταματήσετε τη θεραπεία με το Adempas.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Adempas έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη. Θα πρέπει να γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμάκου προτού οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανές (βλ. παράγραφο 4).

Το Adempas περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Adempas περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Adempas

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται μόνο από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΧΘΠΥ ή της ΠΑΥ. Κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας, ο γιατρός σας θα χρειαστεί να μετρά την αρτηριακή σας πίεση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Το Adempas είναι διαθέσιμο σε διαφορετικές περιεκτικότητες και, ελέγχοντας την αρτηριακή σας πίεση τακτικά κατά την έναρξη της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι παίρνετε την κατάλληλη δόση.

Θρυμματισμένα δισκία:

Εάν έχετε δυσκολία να καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο, απευθυνείτε στον γιατρό σας σχετικά με άλλους τρόπους για να πάρετε το Adempas. Το δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμειχθεί με νερό ή μια μαλακή τροφή, όπως πουρές μήλου, αμέσως πριν το πάρετε.

Δόση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 δισκίο του 1 mg λαμβανόμενο 3 φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται 3 φορές την ημέρα, σε απόσταση περίπου 6 έως 8 ωρών. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Ωστόσο, εάν είστε επιρρεπής να έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση), δεν θα πρέπει να αλλάξετε από τη λήψη του Adempas μαζί με τροφή, στη λήψη του Adempas χωρίς τροφή, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αντίδρασή σας σε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα αυξάνει τη δόση κάθε 2 εβδομάδες μέχρι ένα μέγιστο 2,5 mg 3 φορές την ημέρα (μέγιστη ημερήσια δόση 7,5 mg) εκτός εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες ή πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση. Στην περίπτωση αυτή, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει το Adempas στην υψηλότερη δόση με την οποία αισθάνεστε άνετα. Για ορισμένους ασθενείς, χαμηλότερες δόσεις τρεις φορές την ημέρα μπορεί να επαρκούν· η βέλτιστη δόση θα επιλεγεί από τον γιατρό σας.

Ειδικές παρατηρήσεις για ασθενείς με νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα. Η δόση σας μπορεί να χρειάζεται να αναπροσαρμοστεί. Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα (Child Pugh C), μη λαμβάνετε το Adempas.

Ηλικία 65 ετών και άνω

Εάν είστε ηλικίας 65 ετών ή περισσότερο ο γιατρός σας θα λάβει επιπλέον φροντίδα προσαρμόζοντας της δόση σας στο Adempas, καθώς υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος χαμηλής αρτηριακής πίεσης.

Ιδιαίτερες συστάσεις για ασθενείς που καπνίζουν

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν ξεκινήσετε ή σταματήσετε το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο. Η δόση σας μπορεί να χρειάζεται να αναπροσαρμοστεί.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Adempas από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από ό,τι θα έπρεπε και παρουσιάσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4), παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν η αρτηριακή σας πίεση πέσει (το οποίο μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη), τότε μπορεί να χρειαστείτε άμεση ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Adempas

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν παραλείψετε μία δόση, συνεχίστε με την επόμενη δόση σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Adempas

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας, διότι αυτό το φάρμακο αποτρέπει την εξέλιξη της νόσου. Εάν η θεραπεία σας πρέπει να σταματήσει για 3 ημέρες ή περισσότερο, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας προτού αρχίσετε εκ νέου τη θεραπεία σας.

Εάν βρίσκεστε σε μετάβαση από σιλντεναφίλη, ή τανταλαφίλη σε Adempas

- Εάν διακόπτετε τη σιλντεναφίλη, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 24 ώρες πριν λάβετε Adempas
- Εάν διακόπτετε την τανταλαφίλη, θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 48 ώρες πριν λάβετε Adempas
- Εάν διακόπτετε το Adempas για να μεταβείτε σε κάποιο άλλο φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της PDE5 (π.χ. σιλντεναφίλη ή τανταλαφίλη) θα πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 24 ώρες από την τελευταία σας δόση Adempas πριν λάβετε τον αναστολέα PDE5.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- **βήχας με αίμα** (αιμόπτυση) (συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα),
- **οξεία αιμορραγία από τους πνεύμονες** (πνευμονική αιμορραγία) μπορεί να οδηγήσει σε βήχα με αίμα, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση (όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).

Εάν συμβεί αυτό, **επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως**, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Συνολικός κατάλογος πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- δυσπεψία
- οίδημα των άκρων (περιφερικό οίδημα)
- διάρροια
- ναυτία ή έμετος

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- φλεγμονή στο στομάχι (γαστρίτιδα)
- φλεγμονή στο πεπτικό σύστημα (γαστρεντερίτιδα)
- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), η οποία εκδηλώνεται ως ωχρό δέρμα, αδυναμία ή δύσπνοια
- αίσθημα ακανόνιστων, σκληρών ή γρήγορων καρδιακών παλμών (ταχυκαρδία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- ρινορραγία (επίσταξη)
- δυσκολία να αναπνεύσετε από τη μύτη (ρινική συμφόρηση)
- πόνος στο στομάχι, στο έντερο ή στην κοιλιά (γαστρεντερικό και κοιλιακό άλγος)
- στομαχική καούρα (γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση)
- δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία)
- δυσκοιλιότητα
- φούσκωμα (κοιλιακή διάταση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Adempas

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυνέλη και στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Adempas

- Η **δραστική ουσία** είναι η ριοσιγουάτη.
Adempas 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0.5 mg ριοσιγουάτης.
Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg ριοσιγουάτης.
Adempas 1,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1.5 mg ριοσιγουάτης.
Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg ριοσιγουάτης.
Adempas 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2.5 mg ριοσιγουάτης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι:
Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, κροσποβιδόνη (τύπος Β), υπρομελλόζη 5 cP, λακτόζη μονοϋδρική, στεατικό μαγνήσιο και νάτριο λαουρυλοθειικό (βλ. το τέλος της παραγράφου 2 για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη λακτόζη).
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:* υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη 3 cP, προπυλενογλυκόλη (E 1520) και οξείδιο του τιτανίου (E 171)
 *Τα Adempas δισκία του 1 mg, 1,5 mg επίσης περιέχουν: οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E 172).
 *Τα Adempas δισκία των 2 mg και 2,5 mg επίσης περιέχουν: οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E 172) και οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E 172).

Εμφάνιση του Adempas και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Adempas είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο:

Adempas 0.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- *Δισκίο των 0,5 mg:* λευκού χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά, και με την ένδειξη 0,5 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.

Adempas 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- *Δισκίο του 1 mg:* ανοικτού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά, και με την ένδειξη 1 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.

Adempas 1.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- *Δισκίο των 1,5 mg:* κίτρινου-πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά, και με την ένδειξη 1,5 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.

Adempas 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- *Δισκίο των 2 mg:* ανοικτού πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά, και με την ένδειξη 2 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.
- *Adempas 2.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία*
Δισκίο των 2,5 mg: κόκκινου-πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία των 6 mm, επισημασμένα με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά, και με την ένδειξη 2,5 και ένα «R» στην άλλη πλευρά.

Διατίθενται σε συσκευασίες με:

- 42 δισκία: δύο διαφανείς κυψέλες με ημερολόγιο των 21 δισκίων η καθεμία.
- 84 δισκία: τέσσερις διαφανείς κυψέλες με ημερολόγιο των 21 δισκίων η καθεμία.
- 90 δισκία: πέντε διαφανείς κυψέλες των 18 δισκίων η καθεμία.
- 294 δισκία: δεκατέσσερα διαφανείς κυψέλες με ημερολόγιο των 21 δισκίων η καθεμία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
 51368 Leverkusen
 Γερμανία

Παραγωγός

Bayer AG
 Kaiser-Wilhelm-Allee
 51368 Leverkusen
 Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België / Belgique / Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 37 37
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
email@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg / Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel/Tél: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
cllc@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 +357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: + 421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: + 46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.