

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 0,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 0,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 37,8 mg, vezi pct. 4.4.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de culoare albă, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 0,5 și „R“ pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Adempas este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS cu

- CTEPH inoperabilă,
- CTEPH persistentă sau recurentă după un tratament chirurgical, pentru ameliorarea capacității de efort fizic (vezi pct. 5.1.)

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Adempas, administrat în monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor de endotelină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS pentru ameliorarea capacității de efort fizic.

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienți cu HAP inclusiv etiologii de HAP idiopatică sau ereditară sau HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul CTEPH sau HAP.

Doze

Ajustarea treptată a dozei

Doza inițială recomandată este de 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Comprimatele trebuie administrate de trei ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore (vezi pct. 5.2).

Doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi, la intervale de 2 săptămâni, până la maximum 2,5 mg de trei ori pe zi, dacă tensiunea arterială sistolică este ≥ 95 mmHg, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială. La unii pacienți cu HAP, un răspuns adecvat cu privire la distanța parcursă în interval de 6 minute (DP6M) poate fi atins în cazul administrării unei doze de 1,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, iar pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi.

Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială. Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi). Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă nu este tolerată, reducerea dozei trebuie avută în vedere în orice moment.

Alimente

Comprimatele pot fi în general luate cu sau fără alimente. Pentru pacienții predispuși la hipotensiune arterială, ca o măsură de precauție, nu sunt recomandate modificările între perioadele de alimentație și cele de post în timpul administrării Adempas, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de vârf ale riociguat pe perioada de post, comparativ cu perioada de alimentație (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt timp de 3 sau mai multe zile, se reîncepe tratamentul cu 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni, și se continuă tratamentul cu schema de creștere treptată a dozei, conform descrierii de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Ajustarea treptată a dozei pentru fiecare pacient, la începutul tratamentului, permite ajustarea dozei în funcție de nevoile pacientului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici (65 ani sau peste) există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C) nu au fost studiați și, prin urmare, administrarea Adempas este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). Se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Insuficiență renală

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă. Prin urmare, administrarea Adempas nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 - 50 ml/min) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Fumători

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de riociguat la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care încetează să fumeze poate fi necesară o scădere a dozei.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu tensiune arterială sistolică < 95 mmHg la începerea tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Studiile cu riociguat au fost în principal efectuate în formele de HAP idiopatică sau ereditară și HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv. Administrarea riociguat nu este recomandată în alte forme nestudiate de HAP (vezi pct. 5.1).

În hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică, tratamentul de elecție este endarterectomia pulmonară deoarece este o opțiune cu potențial curativ. Conform practicii medicale standard, înainte de tratamentul cu riociguat, trebuie să se realizeze o evaluare din partea unui expert cu privire la o intervenție chirurgicală.

Boală veno-ocluzivă pulmonară

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava în mod semnificativ statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Prin urmare, administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți. Dacă apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea de asociere a BVOP și tratamentul cu riociguat trebuie întrerupt.

Hemoragie la nivelul tractului respirator

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară există probabilitatea crescută de apariție a hemoragiei la nivelul tractului respirator, în special la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cărora li se administrează medicamente anticoagulante, conform practicii medicale uzuale.

Riscul hemoragiilor grave și letale la nivelul tractului respirator poate fi mai crescut în timpul tratamentului cu riociguat, în special în prezența factorilor de risc, cum sunt episoade recente de hemoptizie gravă, incluzând cele tratate prin embolizare arterială bronșică. Riociguat trebuie evitat la pacienții cu hemoptizie gravă sau la care s-a efectuat embolizare arterială bronșică în antecedente. În cazul hemoragiilor la nivelul tractului respirator, medicul prescriptor trebuie să evalueze periodic raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului.

Hemoragia gravă a apărut la 2,4% (12/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cu placebo. Hemoptizia gravă a apărut la 1% (5/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, incluzând un eveniment cu evoluție letală. Evenimente hemoragice grave au inclus 2 pacienți cu hemoragie vaginală, 2 cu hemoragie la locul cateterului, și câte 1 cu hematom subdural, hematemeză, și hemoragie intra-abdominală.

Hipotensiune arterială

Riociguat prezintă proprietăți vasodilatatoare care pot determina scăderea tensiunii arteriale. Înainte de a prescrie riociguat, medicii trebuie să evalueze atent dacă pacienții cu anumite tulburări subiacente ar putea prezenta reacții adverse din cauza efectelor vasodilatatoare (de exemplu pacienții cărora li se administrează tratament antihipertensiv sau cu hipotensiune arterială în condiții de repaus, hipovolemie, obstrucție severă a debitului sanguin la nivelul ventriculului stâng sau disfuncție vegetativă).

Riociguatul nu trebuie administrat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg (vezi pct. 4.3). Pacienții cu vârstă peste 65 ani prezintă un risc crescut de hipotensiune arterială. Prin urmare se impune prudență când se administrează riociguat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate, iar pacienții care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați, și prin urmare riociguat nu este recomandat la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au fost incluși în studiile pivot. Există o expunere crescută la riociguat la acești pacienți (vezi pct. 5.2). Există un risc mai mare de hipotensiune arterială la acești pacienți, se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C); administrarea riociguat este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Datele FC au arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) s-a observat o expunere mai mare la riociguat (vezi pct. 5.2). Se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Nu există experiență clinică privind administrarea riociguat la pacienții cu concentrații crescute ale aminotransferazelor hepatice (>3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) sau cu concentrații crescute ale bilirubinei directe (>2 x LSVN) înainte de începerea tratamentului; administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți.

Fumători

Concentrațiile plasmatice la fumători sunt reduse comparativ cu nefumătorii. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru pacienții care încep sau se opresc din fumat în timpul tratamentului cu riociguat (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea concomitentă împreună cu alte medicamente

- Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) și glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP – breast cancer resistance protein) cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir), din cauza creșterii pronunțate a expunerii la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2).
- Administrarea concomitentă de riociguat împreună cu inhibitori puternici ai CYP1A1, cum este erlotinib, un inhibitor al tirozin kinazei, și cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cum este ciclosporina A, un medicament imunosupresor, poate crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie avută în vedere scăderea dozei de riociguat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere.

Informații cu privire la excipienți

Fiecare comprimat filmat de 0,5 mg conține lactoză 37,8 mg.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

În cadrul unui studiu clinic, doza maximă de Adempas (comprimate de 2,5 mg de trei ori pe zi) a potențat efectul hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) la 4 până la 8 ore după administrare. Prin urmare, administrarea concomitentă a Adempas împreună cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai PDE 5

Studiile preclinice cu modele animale au demonstrat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale sistemice atunci când riociguat a fost asociat cu sildenafil sau cu vardenafil. În cazul creșterii dozelor, în unele cazuri s-au observat efecte suplimentare excesive asupra tensiunii arteriale sistemice. În cadrul unui studiu explorator, la care au participat 7 pacienți cu HAP cărora li s-a administrat tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi), dozele unice de riociguat (0,5 mg și ulterior 1 mg) au prezentat efecte hemodinamice suplimentare. Dozele de riociguat mai mari de 1 mg nu au fost investigate în cadrul acestui studiu.

S-a efectuat un studiu de asociere cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 18 pacienți cu HAP și cu tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și riociguat (1,0 mg până la 2,5 mg de trei ori pe zi) comparativ cu sildenafil administrat în monoterapie. În partea de extensie pe termen lung a

acestui studiu (necontrolat), administrarea concomitentă de sildenafil și riociguat a dus la o frecvență crescută a întreruperilor tratamentului, în principal din cauza hipotensiunii arteriale. Nu au existat dovezi privind un efect clinic favorabil al acestei asocieri la grupul de pacienți studiat. Administrarea concomitentă a riociguat împreună cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Warfarină/fenprocumonă

Administrarea concomitentă de riociguat și warfarină nu a modificat timpul de protrombină indus de către anticoagulant. Nu se anticipează ca administrarea concomitentă de riociguat împreună cu alți derivați cumarinici (de exemplu fenprocumonă) să modifice timpul de protrombină.

S-a demonstrat absența interacțiunilor farmacocinetice între riociguat și substratul CYP2C9 al warfarinei *in vivo*.

Acid acetilsalicilic

Riociguat nu potențează timpul de sângerare provocată prin administrarea de acid acetilsalicilic sau nu afectează agregarea plachetară la om.

Efectele altor medicamente asupra riociguat

Riociguat este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă mediată pe calea citocromului P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreție directă biliară/prin materii fecale a riociguat nemodificat și excreție renală a riociguat nemodificat prin filtrare glomerulară.

In vitro, ketoconazolul, clasificat ca un inhibitor puternic al CYP3A4 și al glicoproteinei P (gp-P) s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP și al gp-P/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) cu căi metabolice multiple, pentru metabolismul și excreția riociguat (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de ketoconazol în doză de 400 mg o dată pe zi a dus la o creștere cu 150% (până la 370%) a ASC medii de riociguat și cu 46% a C_{max} medii. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de la 7,3 ore la 9,2 ore, iar clearance-ul total al organismului a scăzut de la 6,1 l/oră la 2,4 l/oră.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă împreună cu inhibitori puternici ai CYP și gp-P/BCRP cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Administrarea medicamentelor care inhibă puternic gp-P/BCRP, cum este ciclosporina A cu acțiune imunosupresoare, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferaza (UGT) 1A1 și 1A9 pot crește expunerea metabolitului M1 de riociguat, care este farmacologic activ (activitate farmacologică: 1/10 la 1/3 din activitatea riociguat).

Dintre izoenzimele recombinante ale CYP investigate *in vitro*, CYP1A1 a catalizat în modul cel mai eficace, formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor tirozinkinazei a fost identificată ca fiind alcătuită din inhibitori puternici ai CYP1A1, erlotinib și gefitinib prezentând potența inhibitorie maximă *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o creștere a expunerii la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.1). Inhibitorii puternici CYP1A1 trebuie utilizați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Riociguat prezintă o solubilitate scăzută la pH neutru față de mediul acid. Administrarea concomitentă a medicamentelor care măresc pH-ul tractului gastro-intestinal superior pot duce la o scădere a biodisponibilității orale.

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2). Administrarea riociguat și a antiacidelor trebuie separată prin intervale de cel puțin 1 oră.

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Administrarea concomitentă a riociguat cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de riociguat.

Fumatul

La fumătorii de țigări, expunerea la riociguat este redusă cu 50 - 60% (vezi pct. 5.2). Prin urmare, se recomandă ca pacienții să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.2).

Efectele riociguat asupra altor substanțe

Riociguatul și metabolitul său principal nu sunt inhibitori sau inductori ai izoenzimelor majore ale CYP (incluzând CYP3A4) sau a transportorilor (de exemplu gp-P/BCRP) *in vitro*, la concentrații plasmatice terapeutice.

In vitro, riociguat și metabolitul său principal sunt inhibitori puternici ai CYP1A1. Prin urmare, nu se pot exclude interacțiunile medicamentoase, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente care sunt eliminate în mod semnificativ prin metabolizare mediată de CYP1A1, cum sunt erlotinib sau granisetron.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea de riociguat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și transferului placentar (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Adempas este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Sunt recomandate teste de sarcină lunare.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Adempas.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea riociguat la femeile care alăptează. Datele provenite de la animale indică faptul că riociguat se excretă în lapte. Din cauza potențialelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, Adempas nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor date în ceea ce privește riscul la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adempas are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli și acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct 4.8). Înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Adempas a fost evaluată în cadrul unor studii de fază III, la care au participat 681 pacienți cu CTEPH și HAP, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de riociguat (vezi pct. 5.1).

Majoritatea reacțiilor adverse sunt provocate de relaxarea celulelor musculare netede de la nivel vascular sau de la nivelul tractului gastro-intestinal.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Adempas (cel mult 2,5 mg de trei ori pe zi), au fost cefalee, amețeli, dispepsie, edem periferic, greață, diaree și vărsături.

La pacienții cu CTEPH sau HAP, cărora li s-a administrat tratament cu Adempas s-au observat hemoptizie gravă și hemoragie pulmonară, incluzând cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță al Adempas la pacienții cu CTEPH și HAP a părut a fi similar, prin urmare reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 12 și 16 săptămâni sunt prezentate sub formă de frecvență cumulată în tabelul de mai jos (vezi tabelul 1).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul Adempas sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul administrării Adempas în studiile de fază III

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Gastroenterită	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie (inclusiv parametrii de laborator respectivi)	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee		
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie Epistaxis Congestie nazală	Hemoragie pulmonară*
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Diaree Greață Vărsături	Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian, Disfagie, Dureri gastro-intestinale și abdominale, Constipație, Distensie abdominală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic		

* în cadrul studiilor de extensie de lungă durată, necontrolate, s-a raportat hemoragie pulmonară letală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9. Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj accidental cu doze zilnice totale de riociguat cuprinse între 9 mg și 25 mg, între 2 și 32 zile. Reacțiile adverse au fost similare celor observate la doze mai mici (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.

În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.

Pe baza legării intense de proteinele plasmatică, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive pentru hipertensiunea arterială pulmonară, codul ATC: C02KX05

Mecanism de acțiune

Riociguatul este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația. Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguat prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguatul stimulează direct GCs, independent de ON. Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc.

Efecte farmacodinamice

Riociguat restabilește calea ON-GCs-GMFc, determinând o ameliorare semnificativă a hemodinamicii vasculare pulmonare și o creștere a capacității de efort fizic.

Există o relație directă între concentrația plasmatică de riociguat și parametrii hemodinamici, cum sunt rezistența vasculară pulmonară și sistemică, tensiunea arterială sistolică și debitul cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu CTEPH

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, placebo-controlat, de fază III (CHEST-1) la care au participat 261 pacienți adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă (CTEPH) (72%) sau CTEPH persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (EAP; 28%). Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguatul a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 8 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a distanței parcurse în decurs de 6 minute (DP6M), la ultima vizită (săptămâna 16).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu riociguat a fost de 46 m (interval de încredere (ÎI) 95%): 25 m până la 67 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo.

Rezultatele au fost consistente în principalele subgrupuri evaluate (analiza IdT, vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul CHEST-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Momentul inițial (m) [DS]	342 [82]	356 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î, [valoare p]	46 25 - 67 [$<0,0001$]	
Grup de pacienți CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Momentul inițial (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	56 29 - 83	
Grup de pacienți CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Momentul inițial (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	25 -10 - 61	
Grup de pacienți inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Momentul inițial (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	54 29 - 79	
Grup de pacienți cu CTEPH post-EAP	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Momentul inițial (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [68]	1,8 [73]
Diferența în ceea ce privește media celor mai mici pătrate (CMMP) ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	27 -10 - 63	

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici.

Tabelul 3: Efectele riociguat asupra rezistenței vasculare pulmonare (RVP), asupra pro-hormonului N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale (NT -proPNC) și asupra clasei funcționale OMS, în studiul CHEST-1 la ultima vizită

RVP	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Modificarea medie față de momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% ÎÎ, [valoare p]	-246,4 -303,3 și -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proPNC	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% ÎÎ, [valoare p]	-444,0 -843,0 și -45,0 [$<0,0001$]	
Modificarea în clasa funcțională OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Ameliorat	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deteriorat	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valoare p	0,0026	

RVP= rezistența vasculară pulmonară

NT-proPNC= prohormonul N-terminal al peptidului natriuretic cerebral

Efectele adverse (EA), care au dus la întreruperea tratamentului, au apărut cu o frecvență similară în ambele grupe de tratament (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Tratament de lungă durată:

Un studiu de extensie în regim deschis (CHEST-2) a inclus 237 pacienți, care au completat anterior studiul CHEST-1. În studiul CHEST-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi.

Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul CHEST-2 (o perioadă de studiu de 28 săptămâni pentru CHEST-1 și CHEST-2) a fost de 63 m în grupul precedent, la care s-a administrat riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg și de 35 m în grupul precedent la care s-a administrat placebo.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 94% iar la 3 ani de 88%. Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 97%, 94% și respectiv 88%, iar a pacienților cu clasă funcțională III la momentul inițial a fost de 97%, 94% și respectiv 87%.

Eficacitatea în HAP

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multi-național, placebo-controlat, de fază III (PATENT-1), la care au participat 443 pacienți adulți cu HAP (cu ajustare treptată a dozelor individuale de riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi: n=254, placebo: n=126, ajustarea treptată a dozei limită de riociguat până la 1,5 mg (la grupul cu doză de explorare, nu s-a efectuat testare statistică; n=63)). Pacienții erau, fie fără tratament anterior (50%), sau cu tratament prealabil cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE; 43%) sau cu un analog de prostaciclina (administrat pe cale inhalatorie (iloprost), orală (beraprost) sau subcutanată (treprostinil); 7%) și fuseseră diagnosticați cu HAP idiopatică sau familială (63,4%), HAP asociată cu o boală de țesut conjunctiv (25,1%) și cardiopatie congenitală (7,9%).

Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a DP6M la ultima vizită (săptămâna 12).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (Î) 95%): 20 m până la 52 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 4). O altă analiză exploratorie de subgrup a evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (Î 95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (Î 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclina (n=27).

Tabelul 4: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Momentul inițial (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ, [valoare p]	36 20 - 52 [$<0,0001$]		
Grup de pacienți CF III	ATD de Riociguat (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat TC (n=39)
Momentul inițial (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	58 35 - 81		
Grup de pacienți CF II	ATD de Riociguat (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=19)
Momentul inițial (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	10 -11 - 31		
Grup de pacienți fără tratament anterior	ATD de Riociguat (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat TC (n=32)
Momentul inițial (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	38 14 - 62		
Grup de pacienți cu tratament prealabil	ATD de Riociguat (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=31)
Momentul inițial (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m)	36 15 - 56		

95% Î		
-------	--	--

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP și asupra NT-proPNC, la ultima vizită

RVP	ATD de Riociguat (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat TC (n=58)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Modificarea medie față de RVP la momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% Î, [valoare p]	-225,7 -281,4 până la -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proPNC	ATD de Riociguat (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat TC (n=54)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% Î, [valoare p]	-431,8 (-781,5 până la -82,1) [$<0,0001$]		
Modificarea în clasa funcțională OMS	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat TC (n=63)
Ameliorat	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Deteriorat	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
valoare p	0,0033		

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p = 0,0046$; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

Evenimente de agravare a stării clinice	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Pacienți cu orice agravare a stării clinice	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Deces	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Spitalizare cauzată de HP	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Scăderea DP6M cauzate de HP	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Înrăutățire persistentă a Clasei funcționale din cauza HP	0	1 (0,8%)	0
Începerea unui nou tratament pentru HP	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacienții tratați cu riociguat au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de dispnee Borg CR 10 (modificarea medie față de momentul inițial (DS): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Efectele adverse (EA) care au condus la întreruperea tratamentului au apărut mai puțin frecvent în ambele grupe de tratament cu riociguat, comparativ cu grupul cu placebo (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 3,1%; riociguat TC 1,6%; placebo, 7,1%).

Tratament de lungă durată

Un studiu de extensie în regim deschis (PATENT-2) a inclus 363 pacienți care au completat anterior studiul PATENT-1 la data de referință. În studiul PATENT-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi. Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul PATENT-2 (24 de săptămâni de studiu pentru PATENT-1 și PATENT-2) a fost de 53 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg, de 42 m în grupul precedent cu placebo și de 54 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 - 1,5 mg.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 93% iar la 3 ani de 91%.

Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 98%, 96% și respectiv 96%, și a pacienților cu clasă funcțională III conform clasificării OMS la momentul inițial a fost de 96%, 91% și respectiv 87%.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Adempas la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a riociguat este crescută (94%). Riociguat este absorbit rapid cu concentrații maxime (C_{max}) care apar la 1 - 1,5 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimentele reduce ușor ASC a riociguat, C_{max} a scăzut cu 35%.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este crescută la aproximativ 95%, componentele principale de legare fiind albumina serică și alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul de distribuție este moderat, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 l.

Metabolizare

N-demetilarea, catalizată prin intermediul CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 și CYP2J2, este calea principală de metabolizare a riociguat, care conduce la formarea metabolitului activ circulant principal al acestuia, M-1 (activitate farmacologică: 1/10 - 1/3 față de cea a riociguat), care este metabolizat ulterior la N-glucuronidul inactiv din punct de vedere farmacologic.

CYP1A1 catalizează formarea metabolitului principal al riociguat în ficat și plămâni și se cunoaște faptul că poate fi indus prin intermediul hidrocarburilor aromatice policiclice prezente, de exemplu, în fumul de țigară.

Eliminare

Riociguat total (compusul de origine și metaboliții) se excretă atât pe cale renală (33 - 45%) cât și pe cale biliară/prin materii fecale (48 - 59%). Aproximativ 4 - 19% din doza administrată a fost excretată sub formă de riociguat nemodificat prin rinichi. Aproximativ 9 - 44% din doza administrată a fost regăsită sub formă de riociguat nemodificat în materii fecale.

Pe baza datelor *in vitro*, riociguatul și metabolitul principal al acestuia sunt substraturi ale proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina P) și BCRP (proteina de rezistență la cancerul de sân). Având un clearance sistemic de aproximativ 3 - 6 l/oră, riociguat poate fi clasificat ca un medicament cu clearance scăzut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 7 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 12 ore la pacienți.

Linearitate

Farmacocinetica riociguat este lineară pentru doze cuprinse între 0,5 și 2,5 mg. Variabilitatea interindividuală (CV) a expunerii la riociguat (ASC) pentru toate dozele este de aproximativ 60%.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește sexul cu privire la expunerea la riociguat.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica riociguat la pacienții copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici (65 ani sau peste) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, cu valori ale ASC medii cu aproximativ 40% mai mare la vârstnici, în principal din cauza clearance-ului scăzut (aparent) total și renal.

Diferențe interetnice

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește greutatea cu privire la expunerea la riociguat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child Pugh A) ASC medie a riociguat a crescut cu 35% comparativ cu subiecții sănătoși de control, care se află în intervalul de variabilitate intra-individual normal. La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child Pugh B) ASC medie a riociguat a crescut cu 51% comparativ cu subiecții sănătoși de control. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C).

Nu au fost studiați pacienții cu valori ale ALT >3 LSVN și valori ale bilirubinei >2 LSVN (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

În general, valorile medii ale expunerii la riociguat, normalizate în funcție de doză și greutate corporală, au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare pentru metabolitul principal au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții nefumători cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 80 - 50 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei <50 - 30 ml/min)

sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale riociguat (ASC) au fost crescute cu 53%, 139% sau, respectiv, cu 54%.

Datele la pacienții cu un clearance al creatininei <30 ml/min sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Pe baza legării crescute de proteinele plasmatiche, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o doză unică, fototoxicitatea, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

Efectele observate în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate au fost în principal cauzate de activitatea farmacodinamică intensă a riociguat (efecte hemodinamice și relaxante ale musculaturii netede).

La șobolanii în etapa de creștere, tineri și adolescenți, s-au observat efecte asupra formării osului. La șobolanii tineri, modificările au constatat în îngroșarea osului trabecular și hiperostoza și remodelarea metafizelor și diafizelor osoase, în timp ce la șobolanii adolescenți s-a observat o creștere generală a masei osoase. Aceste efecte nu au fost observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, s-au observat scăderi ale greutatei testiculare la expuneri sistemice de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. S-a observat un transfer moderat prin bariera placentară. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au arătat toxicitatea riociguatului asupra funcției de reproducere. La șobolan, s-a observat o frecvență crescută a malformațiilor cardiace și o frecvență scăzută a gestațiilor din cauza resorbției precoce la expuneri sistemice materne de aproximativ 7 ori mai mari comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi). La iepure s-au observat avorturi și toxicitate fetală începând de la o expunere sistemică de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină
crospovidonă
hipromeloză
stearat de magneziu
lactoză monohidrat
laurilsulfat de sodiu

Înveliș filmat:

hidroxipropilceluloză
hipromeloză
propilenglicol
dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie de aluminiu/PP.

Mărimile de ambalaj: 42, 84 sau 90 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 37,2 mg, vezi pct. 4.4.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de culoare galben deschis, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 1 și „R“ pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Adempas este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS cu

- CTEPH inoperabilă,
- CTEPH persistentă sau recurentă după un tratament chirurgical, pentru ameliorarea capacității de efort fizic (vezi pct. 5.1.)

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Adempas, administrat în monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor de endotelină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS pentru ameliorarea capacității de efort fizic.

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienți cu HAP inclusiv etiologii de HAP idiopatică sau ereditară sau HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul CTEPH sau HAP.

Doze

Ajustarea treptată a dozei

Doza inițială recomandată este de 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Comprimatele trebuie administrate de trei ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore (vezi pct. 5.2).

Doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi, la intervale de 2 săptămâni, până la maximum 2,5 mg de trei ori pe zi, dacă tensiunea arterială sistolică este ≥ 95 mmHg, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială. La unii pacienți cu HAP, un răspuns adecvat cu privire la distanța parcursă în interval de 6 minute (DP6M) poate fi atins în cazul administrării unei doze de 1,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, iar pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi.

Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială. Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi). Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă nu este tolerată, reducerea dozei trebuie avută în vedere în orice moment.

Alimente

Comprimatele pot fi în general luate cu sau fără alimente. Pentru pacienții predispuși la hipotensiune arterială, ca o măsură de precauție, nu sunt recomandate modificările între perioadele de alimentație și cele de post în timpul administrării Adempas, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de vârf ale riociguat pe perioada de post, comparativ cu perioada de alimentație (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt timp de 3 sau mai multe zile, se reîncepe tratamentul cu 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni, și se continuă tratamentul cu schema de creștere treptată a dozei, conform descrierii de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Ajustarea treptată a dozei pentru fiecare pacient, la începutul tratamentului, permite ajustarea dozei în funcție de nevoile pacientului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici (65 ani sau peste) există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C) nu au fost studiați și, prin urmare, administrarea Adempas este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). Se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Insuficiență renală

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă. Prin urmare, administrarea Adempas nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 - 50 ml/min) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Fumători

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de riociguat la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care încetează să fumeze poate fi necesară o scădere a dozei.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu tensiune arterială sistolică <95 mmHg la începerea tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Studiile cu riociguat au fost în principal efectuate în formele de HAP idiopatică sau ereditară și HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv. Administrarea riociguat nu este recomandată în alte forme nestudiate de HAP (vezi pct. 5.1).

În hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică, tratamentul de elecție este endarterectomia pulmonară deoarece este o opțiune cu potențial curativ. Conform practicii medicale standard, înainte de tratamentul cu riociguat, trebuie să se realizeze o evaluare din partea unui expert cu privire la o intervenție chirurgicală.

Boală veno-ocluzivă pulmonară

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava în mod semnificativ statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Prin urmare, administrarea riociguatului nu este recomandată la acești pacienți. Dacă apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea de asociere a BVOP și tratamentul cu riociguat trebuie întrerupt.

Hemoragie la nivelul tractului respirator

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară există probabilitatea crescută de apariție a hemoragiei la nivelul tractului respirator, în special la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cărora li se administrează medicamente anticoagulante, conform practicii medicale uzuale.

Riscul hemoragiilor grave și letale la nivelul tractului respirator poate fi mai crescut în timpul tratamentului cu riociguat, în special în prezența factorilor de risc, cum sunt episoade recente de hemoptizie gravă, incluzând cele tratate prin embolizare arterială bronșică. Riociguat trebuie evitat la pacienții cu hemoptizie gravă sau la care s-a efectuat embolizare arterială bronșică în antecedente. În cazul hemoragiilor la nivelul tractului respirator, medicul prescriptor trebuie să evalueze periodic raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului.

Hemoragia gravă a apărut la 2,4% (12/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cu placebo. Hemoptizia gravă a apărut la 1% (5/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, incluzând un eveniment cu evoluție letală. Evenimente hemoragice grave au inclus 2 pacienți cu hemoragie vaginală, 2 cu hemoragie la locul cateterului, și câte 1 cu hematom subdural, hematemeză, și hemoragie intra-abdominală.

Hipotensiune arterială

Riociguat prezintă proprietăți vasodilatatoare care pot determina scăderea tensiunii arteriale. Înainte de a prescrie riociguat, medicii trebuie să evalueze atent dacă pacienții cu anumite tulburări subiacente ar putea prezenta reacții adverse din cauza efectelor vasodilatatoare (de exemplu pacienții cărora li se administrează tratament antihipertensiv sau cu hipotensiune arterială în condiții de repaus, hipovolemie, obstrucție severă a debitului sanguin la nivelul ventriculului stâng sau disfuncție vegetativă).

Riociguatul nu trebuie administrat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg (vezi pct. 4.3). Pacienții cu vârstă peste 65 ani prezintă un risc crescut de hipotensiune arterială. Prin urmare se impune prudență când se administrează riociguat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate, iar pacienții care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați și prin urmare riociguat nu este recomandat la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au fost incluși în studiile pivot. Există o expunere crescută la riociguat la acești pacienți (vezi pct. 5.2). Există un risc mai mare de hipotensiune arterială la acești pacienți, se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C); administrarea riociguat este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Datele FC au arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) s-a observat o expunere mai mare la riociguat. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child Pugh A) prezintă concentrații plasmatiche de riociguat similare comparativ cu grupurile de control care au cuprins persoane sănătoase (vezi pct. 5.2). Se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Nu există experiență clinică privind administrarea riociguat la pacienții cu concentrații crescute ale aminotransferazelor hepatice (>3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) sau cu concentrații crescute ale bilirubinei directe (>2 x LSVN) înainte de începerea tratamentului; administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți.

Fumători

Concentrațiile plasmatice la fumători sunt reduse comparativ cu nefumătorii. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru pacienții care încep sau se opresc din fumat în timpul tratamentului cu riociguat (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea concomitentă împreună cu alte medicamente

- Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) și glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP – breast cancer resistance protein) cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir), din cauza creșterii pronunțate a expunerii la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2).
- Administrarea concomitentă de riociguat împreună cu inhibitori puternici ai CYPA1, cum este erlotinib, un inhibitor al tirozin kinazei, și cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cum este ciclosporina A, un medicament imunosupresor, poate crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie avută în vedere scăderea dozei de riociguat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere.

Informații cu privire la excipienți

Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține lactoză 37,2 mg.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

În cadrul unui studiu clinic, doza maximă de Adempas (comprimate de 2,5 mg de trei ori pe zi) a potențat efectul hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) la 4 până la 8 ore după administrare. Prin urmare, administrarea concomitentă a Adempas împreună cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai PDE 5

Studiile preclinice cu modele animale au demonstrat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale sistemice atunci când riociguat a fost asociat cu sildenafil sau cu vardenafil. În cazul creșterii dozelor, în unele cazuri s-au observat efecte suplimentare excesive asupra tensiunii arteriale sistemice. În cadrul unui studiu explorator, la care au participat 7 pacienți cu HAP cărora li s-a administrat tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi), dozele unice de riociguat (0,5 mg și ulterior 1 mg) au prezentat efecte hemodinamice suplimentare. Dozele de riociguat mai mari de 1 mg nu au fost investigate în cadrul acestui studiu.

S-a efectuat un studiu de asociere cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 18 pacienți cu HAP și cu tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și riociguat (1,0 mg până la 2,5 mg de trei ori pe zi) comparativ cu sildenafil administrat în monoterapie. În partea de extensie pe termen lung a

acestui studiu (necontrolat), administrarea concomitentă de sildenafil și riociguat a dus la o frecvență crescută a întreruperilor tratamentului, în principal din cauza hipotensiunii arteriale. Nu au existat dovezi privind un efect clinic favorabil al acestei asocieri la grupul de pacienți studiat. Administrarea concomitentă a riociguat împreună cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Warfarină/fenprocumonă

Administrarea concomitentă de riociguat și warfarină nu a modificat timpul de protrombină indus de către anticoagulant. Nu se anticipează ca administrarea concomitentă de riociguat împreună cu alți derivați cumarinici (de exemplu fenprocumonă) să modifice timpul de protrombină. S-a demonstrat absența interacțiunilor farmacocinetice între riociguat și substratul CYP2C9 al warfarinei *in vivo*.

Acid acetilsalicilic

Riociguat nu potențează timpul de sângerare provocată prin administrarea de acid acetilsalicilic sau nu afectează agregarea plachetară la om.

Efectele altor medicamente asupra riociguat

Riociguat este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă mediată pe calea citocromului P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreție directă biliară/prin materii fecale a riociguat nemodificat și excreție renală a riociguat nemodificat prin filtrare glomerulară.

In vitro, ketoconazolul, clasificat ca un inhibitor puternic al CYP3A4 și al glicoproteinei P (gp-P) s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP și al gp-P/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) cu căi metabolice multiple pentru metabolismul și excreția riociguat (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de ketoconazol în doză de 400 mg o dată pe zi a dus la o creștere cu 150% (până la 370%) a ASC medii de riociguat și cu 46% a C_{max} medii. Timpul de înjumătățire plamatică prin eliminare a crescut de la 7,3 ore la 9,2 ore, iar clearance-ul total al organismului a scăzut de la 6,1 l/oră la 2,4 l/oră.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă împreună cu inhibitori puternici ai CYP și gp-P/BCRP cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Administrarea medicamentelor care inhibă puternic gp-P/BCRP, cum este ciclosporina A cu acțiune imunosupresoare, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferaza (UGT) 1A1 și 1A9 pot crește expunerea metabolitului M1 de riociguat, care este farmacologic activ (activitate farmacologică: 1/10 la 1/3 din activitatea riociguat).

Dintre izoenzimele recombinante ale CYP investigate *in vitro*, CYP1A1 a catalizat în modul cel mai eficace, formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor tirozin kinazei a fost identificată ca fiind alcătuită din inhibitori puternici ai CYP1A1, erlotinib și gefitinib prezentând potența inhibitorie maximă *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o creștere a expunerii la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.1). Inhibitorii puternici CYP1A1 trebuie utilizați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Riociguat prezintă o solubilitate scăzută la pH neutru față de mediul acid. Administrarea concomitentă a medicamentelor care măresc pH-ul tractului gastro-intestinal superior pot duce la o scădere a biodisponibilității orale.

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2). Administrarea riociguat și a antiacidelor trebuie separată prin intervale de cel puțin 1 oră.

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Administrarea concomitentă a riociguat cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de riociguat.

Fumatul

La fumătorii de țigări, expunerea la riociguat este redusă cu 50 - 60% (vezi pct. 5.2). Prin urmare, se recomandă ca pacienții să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.2).

Efectele riociguat asupra altor substanțe

Riociguatul și metabolitul său principal nu sunt inhibitori sau inductori ai izoenzimelor majore ale CYP (incluzând CYP3A4) sau a transportorilor (de exemplu gp-P/BCRP) *in vitro*, la concentrații plasmatice terapeutice.

In vitro, riociguat și metabolitul său principal sunt inhibitori puternici ai CYP1A1. Prin urmare, nu se pot exclude interacțiunile medicamentoase, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente care sunt eliminate în mod semnificativ prin metabolizare mediată de CYP1A1, cum sunt erlotinib sau granisetron.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea de riociguat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și transferului placentar (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Adempas este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Sunt recomandate teste de sarcină lunare.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Adempas.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea riociguat la femeile care alăptează. Datele provenite de la animale indică faptul că riociguat se excretă în lapte. Din cauza potențialelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, Adempas nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor date în ceea ce privește riscul la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adempas are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli și acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct 4.8). Înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Adempas a fost evaluată în cadrul unor studii de fază III la care au participat 681 pacienți cu CTEPH și HAP cărora li s-a administrat cel puțin o doză de riociguat (vezi pct. 5.1).

Majoritatea reacțiilor adverse sunt provocate de relaxarea celulelor musculare netede de la nivel vascular sau de la nivelul tractului gastro-intestinal.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Adempas (cel mult 2,5 mg de trei ori pe zi), au fost cefalee, amețeli, dispepsie, edem periferic, greață, diaree și vărsături.

La pacienții cu CTEPH sau HAP cărora li s-a administrat tratament cu Adempas s-au observat hemoptizie gravă și hemoragie pulmonară, incluzând cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță al Adempas la pacienții cu CTEPH și HAP a părut a fi similar, prin urmare reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 12 și 16 săptămâni sunt prezentate sub formă de frecvență cumulată în tabelul de mai jos (vezi tabelul 1).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul Adempas sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul administrării Adempas în studiile de fază III

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Gastroenterită	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie (inclusiv parametrii de laborator respectivi)	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee		
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie Epistaxis Congestie nazală	Hemoragie pulmonară*
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Diaree Greață Vărsături	Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian, Disfagie, Dureri gastro-intestinale și abdominale, Constipație, Distensie abdominală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic		

* în cadrul studiilor de extensie de lungă durată, necontrolate, s-a raportat hemoragie pulmonară letală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9. Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj accidental cu doze zilnice totale de riociguat cuprinse între 9 mg și 25 mg, între 2 și 32 zile. Reacțiile adverse au fost similare celor observate la doze mai mici (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.

În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.

Pe baza legării intense de proteinele plasmatică, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive pentru hipertensiunea arterială pulmonară, codul ATC: C02KX05

Mecanism de acțiune

Riociguatul este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația. Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguatul prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguatul stimulează direct GCs, independent de ON. Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc

Efecte farmacodinamice

Riociguat restabilește calea ON-GCs-GMFc, determinând o ameliorare semnificativă a hemodinamicii vasculare pulmonare și o creștere a capacității de efort fizic.

Există o relație directă între concentrația plasmatică de riociguat și parametrii hemodinamici, cum sunt rezistența vasculară pulmonară și sistemică, tensiunea arterială sistolică și debitul cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu CTEPH

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, placebo-controlat, de fază III (CHEST-1) la care au participat 261 pacienți adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă (CTEPH) (72%) sau CTEPH persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (EAP; 28%). Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguatul a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 8 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a distanței parcurse în decurs de 6 minute (DP6M), la ultima vizită (săptămâna 16).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu riociguat a fost de 46 m (interval de încredere (ÎI) 95%): 25 m până la 67 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo.

Rezultatele au fost consistente în principalele subgrupuri evaluate (analiza IdT, vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Efectele riociguatului asupra DP6M în studiul CHEST-1 la ultima vizită

Grup total de pacienți	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Momentul inițial (m) [DS]	342 [82]	356 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ, [valoare p]	46 25 - 67 [$<0,0001$]	
Grup de pacienți CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Momentul inițial (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	56 29 - 83	
Grup de pacienți CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Momentul inițial (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	25 -10 - 61	
Grup de pacienți inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Momentul inițial (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	54 29 - 79	
Grup de pacienți cu CTEPH post-EAP	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Momentul inițial (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [68]	1,8 [73]
Diferența în ceea ce privește media celor mai mici pătrate (CMMP) ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	27 -10 - 63	

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici.

Tabelul 3: Efectele riociguat asupra rezistenței vasculare pulmonare (RVP), asupra pro-hormonului N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale (NT -proPNC) și asupra clasei funcționale OMS în studiul CHEST-1 la ultima vizită

RVP	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Modificarea medie față de momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% ÎÎ, [valoare p]	-246,4 -303,3 și -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proPNC	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% ÎÎ, [valoare p]	-444,0 -843,0 și -45,0 [$<0,0001$]	
Modificarea în clasa funcțională OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Ameliorat	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deteriorat	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valoare p	0,0026	

RVP= rezistența vasculară pulmonară

NT-proPNC= prohormonul N-terminal al peptidului natriuretic cerebral

Efectele adverse (EA) care au dus la întreruperea tratamentului au apărut cu o frecvență similară în ambele grupe de tratament (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Tratament de lungă durată:

Un studiu de extensie în regim deschis (CHEST-2) a inclus 237 pacienți care au completat anterior studiul CHEST-1. În studiul CHEST-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi.

Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul CHEST-2 (o perioadă de studiu de 28 săptămâni pentru CHEST-1 și CHEST-2) a fost de 63 m în grupul precedent, la care s-a administrat riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg și de 35 m în grupul precedent la care s-a administrat placebo.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 94%, iar la 3 ani de 88%.

Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 97%, 94% și respectiv 88%, iar a pacienților cu clasă funcțională III la momentul inițial a fost de 97%, 94% și respectiv 87%.

Eficacitatea în HAP

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multi-național, placebo-controlat, de fază III (PATENT-1), la care au participat 443 pacienți adulți cu HAP (cu ajustare treptată a dozelor individuale de riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi: n=254, placebo: n=126, ajustarea treptată a dozei limită de riociguat până la 1,5 mg (la grupul cu doză de explorare, nu s-a efectuat testare statistică; n=63)). Pacienții erau, fie fără tratament anterior (50%), sau cu tratament prealabil cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE; 43%) sau cu un analog de prostaciclina (administrat pe cale inhalatorie (iloprost), orală (beraprost) sau subcutanată (treprostinil); 7%) și fuseseră diagnosticați cu HAP idiopatică sau familială (63,4%), HAP asociată cu o boală de țesut conjunctiv (25,1%) și cardiopatie congenitală (7,9%).

Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a DP6M la ultima vizită (săptămâna 12).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (Î) 95%): 20 m până la 52 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 4). O altă analiză exploratorie de subgrup a evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (Î 95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (Î 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclina (n=27).

Tabelul 4: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1 la ultima vizită

Grup total de pacienți	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Momentul inițial (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ, [valoare p]	36 20 - 52 [$<0,0001$]		
Grup de pacienți CF III	ATD de Riociguat (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat TC (n=39)
Momentul inițial (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	58 35 - 81		
Grup de pacienți CF II	ATD de Riociguat (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=19)
Momentul inițial (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	10 -11 - 31		
Grup de pacienți fără tratament anterior	ATD de Riociguat (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat TC (n=32)
Momentul inițial (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	38 14 - 62		
Grup de pacienți cu tratament prealabil	ATD de Riociguat (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=31)
Momentul inițial (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m)	36 15 - 56		

95% Î		
-------	--	--

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP și asupra NT-proPNC, la ultima vizită

RVP	ATD de Riociguat (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat TC (n=58)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Modificarea medie față de RVP la momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% Î, [valoare p]	-225,7 -281,4 până la -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proPNC	ATD de Riociguat (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat TC (n=54)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% Î, [valoare p]	-431,8 (-781,5 până la -82,1) [$<0,0001$]		
Modificarea în clasa funcțională OMS	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat TC (n=63)
Ameliorat	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Deteriorat	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
valoare p	0,0033		

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p = 0,0046$; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

Evenimente de agravare a stării clinice	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Pacienți cu orice agravare a stării clinice	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Deces	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Spitalizare cauzată de HP	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Scăderea DP6M cauzate de HP	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Înrăutățire persistentă a Clasei funcționale din cauza HP	0	1 (0,8%)	0
Începerea unui nou tratament pentru HP	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacienții tratați cu riociguat au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de dispnee Borg CR 10 (modificarea medie față de momentul inițial (DS): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Efectele adverse (EA) care au condus la întreruperea tratamentului au apărut mai puțin frecvent în ambele grupe de tratament cu riociguat, comparativ cu grupul cu placebo (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 3,1%; riociguat TC 1,6%; placebo, 7,1%).

Tratament de lungă durată

Un studiu de extensie în regim deschis (PATENT-2) a inclus 363 pacienți, care au completat anterior studiul PATENT-1 la data de referință. În studiul PATENT-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi. Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul PATENT-2 (24 de săptămâni de studiu pentru PATENT-1 și PATENT-2) a fost de 53 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg, de 42 m în grupul precedent cu placebo și de 54 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 - 1,5 mg.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 93%, iar la 3 ani de 91%. Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 98%, 96% și respectiv 96%, și a pacienților cu clasă funcțională III conform clasificării OMS la momentul inițial a fost de 96%, 91% și respectiv 87%.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Adempas la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a riociguat este crescută (94%). Riociguat este absorbit rapid cu concentrații maxime (C_{max}) care apar la 1 - 1,5 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimentele reduce ușor ASC a riociguat, C_{max} a scăzut cu 35%.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este crescută la aproximativ 95%, componentele principale de legare fiind albumina serică și alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul de distribuție este moderat, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 l.

Metabolizare

N-demetilarea, catalizată prin intermediul CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 și CYP2J2, este calea principală de metabolizare a riociguat, care conduce la formarea metabolitului activ circulant principal al acestuia, M-1 (activitate farmacologică: 1/10 - 1/3 față de cea a riociguat), care este metabolizat ulterior la N-glucuronidul inactiv din punct de vedere farmacologic.

CYP1A1 catalizează formarea metabolitului principal al riociguat în ficat și plămâni și se cunoaște faptul că poate fi indus prin intermediul hidrocarburilor aromatice policiclice prezente, de exemplu, în fumul de țigară.

Eliminare

Riociguat total (compusul de origine și metaboliții) se excretă atât pe cale renală (33 - 45%) cât și pe cale biliară/prin materii fecale (48 - 59%). Aproximativ 4 - 19% din doza administrată a fost excretată sub formă de riociguat nemodificat prin rinichi. Aproximativ 9 - 44% din doza administrată a fost regăsită sub formă de riociguat nemodificat în materii fecale.

Pe baza datelor *in vitro*, riociguatul și metabolitul principal al acestuia sunt substraturi ale proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina P) și BCRP (proteina de rezistență la cancerul de sân). Având un clearance sistemic de aproximativ 3 - 6 l/oră, riociguat poate fi clasificat ca un medicament cu clearance scăzut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 7 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 12 ore la pacienți.

Linearitate

Farmacocinetica riociguat este lineară pentru doze cuprinse între 0,5 și 2,5 mg. Variabilitatea interindividuală (CV) a expunerii la riociguat (ASC) pentru toate dozele este de aproximativ 60%.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește sexul cu privire la expunerea la riociguat.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica riociguat la pacienții copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici (65 ani sau peste) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, cu valori ale ASC medii cu aproximativ 40% mai mare la vârstnici, în principal din cauza clearance-ului scăzut (aparent) total și renal.

Diferențe interetnice:

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește greutatea cu privire la expunerea la riociguat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child Pugh A) ASC medie a riociguat a crescut cu 35% comparativ cu subiecții sănătoși de control, care se află în intervalul de variabilitate intra-individual normal. La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child Pugh B) ASC medie a riociguat a crescut cu 51% comparativ cu subiecții sănătoși de control. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C) și, prin urmare, administrarea Adempas este contraindicată (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Nu au fost studiați pacienții cu valori ale ALT >3 LSVN și valori ale bilirubinei >2 LSVN (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

În general, valorile medii ale expunerii la riociguat, normalizate în funcție de doză și greutate corporală, au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare pentru metabolitul principal au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții nefumători cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 80 - 50 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei <50 - 30 ml/min)

sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale riociguat (ASC) au fost crescute cu 53%, 139% sau, respectiv, cu 54%.

Datele la pacienții cu un clearance al creatininei <30 ml/min sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Pe baza legării crescute de proteinele plasmatiche, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o doză unică, fototoxicitatea, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

Efectele observate în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate au fost în principal cauzate de activitatea farmacodinamică intensă a riociguat (efecte hemodinamice și relaxante ale musculaturii netede).

La șobolanii în etapa de creștere, tineri și adolescenți s-au observat efecte asupra formării osului. La șobolanii tineri, modificările au constatat în îngroșarea osului trabecular și hiperostoza și remodelarea metafizelor și diafizelor osoase, în timp ce la șobolanii adolescenți s-a observat o creștere generală a masei osoase. Aceste efecte nu au fost observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, s-au observat scăderi ale greutateii testiculare la expuneri sistemice de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. S-a observat un transfer moderat prin bariera placentară. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au arătat toxicitatea riociguatului asupra funcției de reproducere. La șobolan, s-a observat o frecvență crescută a malformațiilor cardiace și o frecvență scăzută a gestațiilor din cauza resorbției precoce la expuneri sistemice materne de aproximativ 7 ori mai mari comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi). La iepure s-au observat avorturi și toxicitate fetală începând de la o expunere sistemică de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină
crospovidonă
hipromeloză
stearat de magneziu
lactoză monohidrat
laurilsulfat de sodiu

Înveliș filmat:

hidroxipropilceluloză
hipromeloză
propilenglicol
dioxid de titan (E 171)
oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie de aluminiu/PP.

Mărimile de ambalaj: 42, 84 sau 90 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 1,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 36,8 mg, vezi pct. 4.4.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de culoare galben-portocaliu, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 1,5 și „R“ pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Adempas este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS cu

- CTEPH inoperabilă,
- CTEPH persistentă sau recurentă după un tratament chirurgical, pentru ameliorarea capacității de efort fizic (vezi pct. 5.1.).

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Adempas, administrat în monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor de endotelină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS pentru ameliorarea capacității de efort fizic.

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienți cu HAP inclusiv etiologii de HAP idiopatică sau ereditară sau HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul CTEPH sau HAP.

Doze

Ajustarea treptată a dozei

Doza inițială recomandată este de 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Comprimatele trebuie administrate de trei ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore (vezi pct. 5.2).

Doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi, la intervale de 2 săptămâni, până la maximum 2,5 mg de trei ori pe zi, dacă tensiunea arterială sistolică este ≥ 95 mmHg, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială. La unii pacienți cu HAP, un răspuns adecvat cu privire la distanța parcursă în interval de 6 minute (DP6M) poate fi atins în cazul administrării unei doze de 1,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, iar pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi.

Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială. Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi). Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă nu este tolerată, reducerea dozei trebuie avută în vedere în orice moment.

Alimente

Comprimatele pot fi în general luate cu sau fără alimente. Pentru pacienții predispuși la hipotensiune arterială, ca o măsură de precauție, nu sunt recomandate modificările între perioadele de alimentație și cele de post în timpul administrării Adempas, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de vârf ale riociguat pe perioada de post, comparativ cu perioada de alimentație (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt timp de 3 sau mai multe zile, se reîncepe tratamentul cu 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni, și se continuă tratamentul cu schema de creștere treptată a dozei, conform descrierii de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Ajustarea treptată a dozei pentru fiecare pacient, la începutul tratamentului, permite ajustarea dozei în funcție de nevoile pacientului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici (65 ani sau peste) există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C) nu au fost studiați și, prin urmare, administrarea Adempas este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). Se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Insuficiență renală

Datele provenite de la pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă. Prin urmare, administrarea Adempas nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 - 50 ml/min) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Fumători

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de riociguat la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care încetează să fumeze poate fi necesară o scădere a dozei.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu tensiune arterială sistolică <95 mmHg la începerea tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Studiile cu riociguat au fost în principal efectuate în formele de HAP idiopatică sau ereditară și HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv. Administrarea riociguat nu este recomandată în alte forme nestudiate de HAP (vezi pct. 5.1).

În hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică, tratamentul de elecție este endarterectomia pulmonară deoarece este o opțiune cu potențial curativ. Conform practicii medicale standard, înainte de tratamentul cu riociguat, trebuie să se realizeze o evaluare din partea unui expert cu privire la o intervenție chirurgicală.

Boală veno-ocluzivă pulmonară

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava în mod semnificativ, statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Prin urmare, administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți. Dacă apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea de asociere a BVOP și tratamentul cu riociguat trebuie întrerupt.

Hemoragie la nivelul tractului respirator

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară există probabilitatea crescută de apariție a hemoragiei la nivelul tractului respirator, în special la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cărora li se administrează medicamente anticoagulante, conform practicii medicale uzuale.

Riscul hemoragiilor grave și letale la nivelul tractului respirator poate fi mai crescut în timpul tratamentului cu riociguat, în special în prezența factorilor de risc, cum sunt episoade recente de hemoptizie gravă, incluzând cele tratate prin embolizare arterială bronșică. Riociguat trebuie evitat la pacienții cu hemoptizie gravă sau la care s-a efectuat embolizare arterială bronșică în antecedente. În cazul hemoragiilor la nivelul tractului respirator, medicul prescriptor trebuie să evalueze periodic raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului.

Hemoragia gravă a apărut la 2,4% (12/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cu placebo. Hemoptizia gravă a apărut la 1% (5/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, incluzând un eveniment cu evoluție letală. Evenimente hemoragice grave au inclus 2 pacienți cu hemoragie vaginală, 2 cu hemoragie la locul cateterului, și câte 1 cu hematom subdural, hematemeză, și hemoragie intra-abdominală.

Hipotensiune arterială

Riociguat prezintă proprietăți vasodilatatoare care pot determina scăderea tensiunii arteriale. Înainte de a prescrie riociguat, medicii trebuie să evalueze atent dacă pacienții cu anumite tulburări subiacente ar putea prezenta reacții adverse din cauza efectelor vasodilatatoare (de exemplu pacienții cărora li se administrează tratament antihipertensiv sau cu hipotensiune arterială în condiții de repaus, hipovolemie, obstrucție severă a debitului sanguin la nivelul ventriculului stâng sau disfuncție vegetativă).

Riociguatul nu trebuie administrat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg (vezi pct. 4.3). Pacienții cu vârstă peste 65 ani prezintă un risc crescut de hipotensiune arterială. Prin urmare se impune prudență când se administrează riociguat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate, iar pacienții care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați, și prin urmare riociguat nu este recomandat la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au fost incluși în studiile pivot. Există o expunere crescută la riociguat la acești pacienți (vezi pct. 5.2). Există un risc mai mare de hipotensiune arterială la acești pacienți, se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C); administrarea riociguat este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Datele FC au arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) s-a observat o expunere mai mare la riociguat (vezi pct. 5.2). Se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Nu există experiență clinică privind administrarea riociguat la pacienții cu concentrații crescute ale aminotransferazelor hepatice (>3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) sau cu concentrații crescute ale bilirubinei directe (>2 x LSVN) înainte de începerea tratamentului; administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți.

Fumători

Concentrațiile plasmatice la fumători sunt reduse comparativ cu nefumătorii. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru pacienții care încep sau se opresc din fumat în timpul tratamentului cu riociguat (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea concomitentă împreună cu alte medicamente

- Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) și glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP – breast cancer resistance protein) cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir), din cauza creșterii pronunțate a expunerii la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2).
- Administrarea concomitentă de riociguat împreună cu inhibitori puternici ai CYPA1, cum este erlotinib, un inhibitor al tirozin kinazei, și cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cum este ciclosporina A, un medicament imunosupresor, poate crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie avută în vedere scăderea dozei de riociguat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere.

Informații cu privire la excipienți

Fiecare comprimat filmat de 1,5 mg conține lactoză 36,8 mg.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

În cadrul unui studiu clinic, doza maximă de Adempas (comprimate de 2,5 mg de trei ori pe zi) a potențat efectul hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) la 4 până la 8 ore după administrare. Prin urmare, administrarea concomitentă a Adempas împreună cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai PDE 5

Studiile preclinice cu modele animale au demonstrat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale sistemice atunci când riociguat a fost asociat cu sildenafil sau cu vardenafil. În cazul creșterii dozelor, în unele cazuri s-au observat efecte suplimentare excesive asupra tensiunii arteriale sistemice. În cadrul unui studiu explorator la care au participat 7 pacienți cu HAP cărora li s-a administrat tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi), dozele unice de riociguat (0,5 mg și ulterior 1 mg) au prezentat efecte hemodinamice suplimentare. Dozele de riociguat mai mari de 1 mg nu au fost investigate în cadrul acestui studiu.

S-a efectuat un studiu de asociere cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 18 pacienți cu HAP și cu tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și riociguat (1,0 mg până la 2,5 mg de trei ori pe zi) comparativ cu sildenafil administrat în monoterapie. În partea de extensie pe termen lung a

acestui studiu (necontrolat), administrarea concomitentă de sildenafil și riociguat a dus la o frecvență crescută a întreruperilor tratamentului, în principal din cauza hipotensiunii arteriale. Nu au existat dovezi privind un efect clinic favorabil al acestei asocieri la grupul de pacienți studiat. Administrarea concomitentă a riociguat împreună cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Warfarină/fenprocumonă

Administrarea concomitentă de riociguat și warfarină nu a modificat timpul de protrombină indus de către anticoagulant. Nu se anticipează ca administrarea concomitentă de riociguat împreună cu alți derivați cumarinici (de exemplu fenprocumonă) să modifice timpul de protrombină.

S-a demonstrat absența interacțiunilor farmacocinetice între riociguat și substratul CYP2C9 al warfarinei *in vivo*.

Acid acetilsalicilic

Riociguat nu potențează timpul de sângerare provocată prin administrarea de acid acetilsalicilic sau nu afectează agregarea plachetară la om.

Efectele altor medicamente asupra riociguat

Riociguat este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă mediată pe calea citocromului P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreție directă biliară/prin materii fecale a riociguat nemodificat și excreție renală a riociguat nemodificat prin filtrare glomerulară.

In vitro, ketoconazolul, clasificat ca un inhibitor puternic al CYP3A4 și al glicoproteinei P (gp-P) s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP și al gp-P/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) cu căi metabolice multiple, pentru metabolismul și excreția riociguat (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de ketoconazol în doză de 400 mg o dată pe zi a dus la o creștere cu 150% (până la 370%) a ASC medii de riociguat și cu 46% a C_{max} medii. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de la 7,3 ore la 9,2 ore, iar clearance-ul total al organismului a scăzut de la 6,1 l/oră la 2,4 l/oră.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă împreună cu inhibitori puternici ai CYP și gp-P/BCRP cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Administrarea medicamentelor care inhibă puternic gp-P/BCRP, cum este ciclosporina A cu acțiune imunosupresoare, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferaza (UGT) 1A1 și 1A9 pot crește expunerea metabolitului M1 de riociguat, care este farmacologic activ (activitate farmacologică: 1/10 la 1/3 din activitatea riociguat).

Dintre izoenzimele recombinante ale CYP investigate *in vitro*, CYP1A1 a catalizat în modul cel mai eficace, formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor tirozin kinazei a fost identificată ca fiind alcătuită din inhibitori puternici ai CYP1A1, erlotinib și gefitinib prezentând potența inhibitorie maximă *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o creștere a expunerii la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.1). Inhibitorii puternici CYP1A1 trebuie utilizați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Riociguatul prezintă o solubilitate scăzută la pH neutru față de mediul acid. Administrarea concomitentă a medicamentelor care măresc pH-ul tractului gastro-intestinal superior pot duce la o scădere a biodisponibilității orale.

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2). Administrarea riociguat și a antiacidelor trebuie separată prin intervale de cel puțin 1 oră.

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Administrarea concomitentă a riociguat cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de riociguat.

Fumatul

La fumătorii de țigări, expunerea la riociguat este redusă cu 50 - 60% (vezi pct. 5.2). Prin urmare, se recomandă ca pacienții să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.2).

Efectele riociguat asupra altor substanțe

Riociguat și metabolitul său principal nu sunt inhibitori sau inductori ai izoenzimelor majore ale CYP (incluzând CYP3A4) sau a transportorilor (de exemplu gp-P/BCRP) *in vitro*, la concentrații plasmatice terapeutice.

In vitro, riociguat și metabolitul său principal sunt inhibitori puternici ai CYP1A1. Prin urmare, nu se pot exclude interacțiunile medicamentoase, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente care sunt eliminate în mod semnificativ prin metabolizare mediată de CYP1A1, cum sunt erlotinib sau granisetron.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea riociguat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și transferului placentar (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Adempas este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Sunt recomandate teste de sarcină lunare.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Adempas.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea riociguat la femeile care alăptează. Datele provenite de la animale indică faptul că riociguat se excretă în lapte. Din cauza potențialelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, Adempas nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor date în ceea ce privește riscul la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adempas are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli și acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct 4.8). Înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Adempas a fost evaluată în cadrul unor studii de fază III la care au participat 681 pacienți cu CTEPH și HAP, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de riociguat (vezi pct. 5.1).

Majoritatea reacțiilor adverse sunt provocate de relaxarea celulelor musculare netede de la nivel vascular sau de la nivelul tractului gastro-intestinal.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Adempas (cel mult 2,5 mg de trei ori pe zi), au fost cefalee, amețeli, dispepsie, edem periferic, greață, diaree și vărsături.

La pacienții cu CTEPH sau HAP cărora li s-a administrat tratament cu Adempas s-au observat hemoptizie gravă și hemoragie pulmonară, incluzând cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță al Adempas la pacienții cu CTEPH și HAP a părut a fi similar, prin urmare reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 12 și 16 săptămâni sunt prezentate sub formă de frecvență cumulată în tabelul de mai jos (vezi tabelul 1).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul Adempas sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul administrării Adempas în studiile de fază III

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Gastroenterită	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie (inclusiv parametrii de laborator respectivi)	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee		
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie Epistaxis Congestie nazală	Hemoragie pulmonară*
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Diaree Greață Vărsături	Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian, Disfagie, Dureri gastro-intestinale și abdominale, Constipație, Distensie abdominală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic		

* în cadrul studiilor de extensie de lungă durată, necontrolate, s-a raportat hemoragie pulmonară letală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9. Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj accidental cu doze zilnice totale de riociguat cuprinse între 9 mg și 25 mg, între 2 și 32 zile. Reacțiile adverse au fost similare celor observate la doze mai mici (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.

În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.

Pe baza legării intense de proteinele plasmatică, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive pentru hipertensiunea arterială pulmonară, codul ATC: C02KX05

Mecanism de acțiune

Riociguatul este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația. Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguatul prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguatul stimulează direct GCs, independent de ON. Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc.

Efecte farmacodinamice

Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc, determinând o ameliorare semnificativă a hemodinamicii vasculare pulmonare și o creștere a capacității de efort fizic.

Există o relație directă între concentrația plasmatică de riociguat și parametrii hemodinamici, cum sunt rezistența vasculară pulmonară și sistemică, tensiunea arterială sistolică și debitul cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu CTEPH

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, placebo-controlat, de fază III (CHEST-1) la care au participat 261 pacienți adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă (CTEPH) (72%) sau CTEPH persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (EAP; 28%). Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 8 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a distanței parcurse în decurs de 6 minute (DP6M) la ultima vizită (săptămâna 16).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu riociguat a fost de 46 m (interval de încredere (ÎÎ) 95%): 25 m până la 67 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo.

Rezultatele au fost consistente în principalele subgrupuri evaluate (analiza IdT, vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul CHEST-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți în totalitate	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Momentul inițial (m) [DS]	342 [82]	356 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î, [valoare p]	46 25 - 67 [$<0,0001$]	
Grup de pacienți CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Momentul inițial (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	56 29 - 83	
Grup de pacienți CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Momentul inițial (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	25 -10 - 61	
Grup de pacienți inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Momentul inițial (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	54 29 - 79	
Grup de pacienți cu CTEPH post-EAP	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Momentul inițial (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [68]	1,8 [73]
Diferența în ceea ce privește media celor mai mici pătrate (CMMP) ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	27 -10 - 63	

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici.

Tabelul 3: Efectele riociguat asupra rezistenței vasculare pulmonare (RVP), asupra pro-hormonului N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale (NT -proPNC) și asupra clasei funcționale OMS în studiul CHEST-1 la ultima vizită

RVP	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Modificarea medie față de momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% Î, [valoare p]	-246,4 -303,3 și -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proPNC	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% Î, [valoare p]	-444,0 -843,0 și -45,0 [$<0,0001$]	
Modificarea în clasa funcțională OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Ameliorat	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deteriorat	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valoare p	0,0026	

RVP= rezistența vasculară pulmonară

NT-proPNC= prohormonul N-terminal al peptidului natriuretic cerebral

Efectele adverse (EA), care au dus la întreruperea tratamentului au apărut cu o frecvență similară în ambele grupe de tratament (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Tratament de lungă durată:

Un studiu de extensie în regim deschis (CHEST-2) a inclus 237 pacienți care au completat anterior studiul CHEST-1. În studiul CHEST-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi.

Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul CHEST-2 (o perioadă de studiu de 28 săptămâni pentru CHEST-1 și CHEST-2) a fost de 63 m în grupul precedent, la care s-a administrat riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg și de 35 m în grupul precedent la care s-a administrat placebo.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 94% iar la 3 ani de 88%.

Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 97%, 94% și respectiv 88%, iar a pacienților cu clasă funcțională III la momentul inițial a fost de 97%, 94% și respectiv 87%.

Eficacitatea în HAP

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multi-național, placebo-controlat, de fază III (PATENT-1), la care au participat 443 pacienți adulți cu HAP (cu ajustare treptată a dozelor individuale de riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi: n=254, placebo: n=126, ajustarea treptată a dozei limită de riociguat până la 1,5 mg (la grupul cu doză de explorare, nu s-a efectuat testare statistică; n=63)). Pacienții erau, fie fără tratament anterior (50%), sau cu tratament prealabil cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE; 43%) sau cu un analog de prostaciclina (administrat pe cale inhalatorie (iloprost), orală (beraprost) sau subcutanată (treprostinil); 7%) și fuseseră diagnosticați cu HAP idiopatică sau familială (63,4%), HAP asociată cu o boală de țesut conjunctiv (25,1%) și cardiopatie congenitală (7,9%).

Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza individuală optimă (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a DP6M la ultima vizită (săptămâna 12).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (Î) 95%): 20 m până la 52 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 4). O altă analiză exploratorie de subgrup a evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (Î 95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (Î 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclina (n=27).

Tabelul 4: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Momentul inițial (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ, [valoare p]	36 20 - 52 ; [$<0,0001$]		
Grup de pacienți CF III	ATD de Riociguat (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat TC (n=39)
Momentul inițial (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	58 35 - 81		
Grup de pacienți CF II	ATD de Riociguat (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=19)
Momentul inițial (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	10 -11 - 31		
Grup de pacienți fără tratament anterior	ATD de Riociguat (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat TC (n=32)
Momentul inițial (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	38 14 - 62		
Grup de pacienți cu tratament prealabil	ATD de Riociguat (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=31)
Momentul inițial (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m)	36 15 - 56		

95% Î		
-------	--	--

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP și asupra NT-proPNC, la ultima vizită

RVP	ATD de Riociguat (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat TC (n=58)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Modificarea medie față de RVP la momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% Î, [valoare p]	-225,7 -281,4 până la -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proPNC	ATD de Riociguat (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat TC (n=54)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% Î, [valoare p]	-431,8 (-781,5 până la -82,1) [$<0,0001$]		
Modificarea în clasa funcțională OMS	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat TC (n=63)
Ameliorat	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Deteriorat	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
valoare p	0,0033		

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p = 0,0046$; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

Evenimente de agravare a stării clinice	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Pacienți cu orice agravare a stării clinice	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Deces	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Spitalizare cauzată de HP	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Scăderea DP6M cauzate de HP	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Înrăutățire persistentă a Clasei funcționale din cauza HP	0	1 (0,8%)	0
Începerea unui nou tratament pentru HP	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacienții tratați cu riociguat au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de dispnee Borg CR 10 (modificarea medie față de momentul inițial (DS): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Efectele adverse (EA) care au condus la întreruperea tratamentului au apărut mai puțin frecvent în ambele grupe de tratament cu riociguat, comparativ cu grupul cu placebo (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 3,1%; riociguat TC 1,6%; placebo, 7,1%).

Tratament de lungă durată

Un studiu de extensie în regim deschis (PATENT-2) a inclus 363 pacienți, care au completat anterior studiul PATENT-1 la data de referință. În studiul PATENT-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi. Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul PATENT-2 (24 de săptămâni de studiu pentru PATENT-1 și PATENT-2) a fost de 53 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg, de 42 m în grupul precedent cu placebo și de 54 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 - 1,5 mg.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 93%, iar la 3 ani de 91%.

Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 98%, 96% și respectiv 96%, și a pacienților cu clasă funcțională III conform clasificării OMS la momentul inițial a fost de 96%, 91% și respectiv 87%.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Adempas la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a riociguat este crescută (94%). Riociguat este absorbit rapid cu concentrații maxime (C_{max}) care apar la 1 - 1,5 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimentele reduce ușor ASC a riociguat, C_{max} a scăzut cu 35%.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este crescută la aproximativ 95%, componentele principale de legare fiind albumina serică și alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul de distribuție este moderat, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 l.

Metabolizare

N-demetilarea, catalizată prin intermediul CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 și CYP2J2, este calea principală de metabolizare a riociguat, care conduce la formarea metabolitului activ circulant principal al acestuia, M-1 (activitate farmacologică: 1/10 - 1/3 față de cea a riociguat), care este metabolizat ulterior la N-glucuronidul inactiv din punct de vedere farmacologic.

CYP1A1 catalizează formarea metabolitului principal al riociguat în ficat și plămâni și se cunoaște faptul că poate fi indus prin intermediul hidrocarburilor aromatice policiclice prezente, de exemplu, în fumul de țigară.

Eliminare

Riociguat total (compusul de origine și metaboliții) se excretă atât pe cale renală (33 - 45%) cât și pe cale biliară/prin materii fecale (48 - 59%). Aproximativ 4 - 19% din doza administrată a fost excretată sub formă de riociguat nemodificat prin rinichi. Aproximativ 9 - 44% din doza administrată a fost regăsită sub formă de riociguat nemodificat în materii fecale.

Pe baza datelor *in vitro*, riociguat și metabolitul principal al acestuia sunt substraturi ale proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina P) și BCRP (proteina de rezistență la cancerul de sân). Având un clearance sistemic de aproximativ 3 - 6 l/oră, riociguat poate fi clasificat ca un medicament cu clearance scăzut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 7 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 12 ore la pacienți.

Linearitate

Farmacocinetica riociguat este lineară pentru doze cuprinse între 0,5 și 2,5 mg. Variabilitatea interindividuală (CV) a expunerii la riociguat (ASC) pentru toate dozele este de aproximativ 60%.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește sexul cu privire la expunerea la riociguat.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica riociguat la pacienții copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici (65 ani sau peste) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, cu valori ale ASC medii cu aproximativ 40% mai mare la vârstnici, în principal din cauza clearance-ului scăzut (aparent) total și renal.

Diferențe interetnice

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește greutatea cu privire la expunerea la riociguat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child Pugh A) ASC medie a riociguat a crescut cu 35% comparativ cu subiecții sănătoși de control, care se află în intervalul de variabilitate intra-individual normal. La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child Pugh B) ASC medie a riociguat a crescut cu 51% comparativ cu subiecții sănătoși de control. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C).

Nu au fost studiați pacienții cu valori ale ALT >3 LSVN și valori ale bilirubinei >2 LSVN (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

În general, valorile medii ale expunerii la riociguat, normalizate în funcție de doză și greutate corporală, au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare pentru metabolitul principal au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții nefumători cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 80 - 50 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei <50 - 30 ml/min)

sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), concentrațiile plasmaticice ale riociguat (ASC) au fost crescute cu 53%, 139% sau, respectiv, cu 54%.

Datele la pacienții cu un clearance al creatininei <30 ml/min sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă

Pe baza legării crescute de proteinele plasmaticice, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o doză unică, fototoxicitatea, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

Efectele observate în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate au fost în principal cauzate de activitatea farmacodinamică intensă a riociguat (efecte hemodinamice și relaxante ale musculaturii netede).

La șobolanii în etapa de creștere, tineri și adolescenți, s-au observat efecte asupra formării osului. La șobolanii tineri, modificările au constatat în îngroșarea osului trabecular și hiperostoza și remodelarea metafizelor și diafizelor osoase, în timp ce la șobolanii adolescenți s-a observat o creștere generală a masei osoase. Aceste efecte nu au fost observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, s-au observat scăderi ale greutateii testiculare la expuneri sistemice de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. S-a observat un transfer moderat prin bariera placentară. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au arătat toxicitatea riociguatului asupra funcției de reproducere. La șobolan, s-a observat o frecvență crescută a malformațiilor cardiace și o frecvență scăzută a gestațiilor din cauza resorbției precoce la expuneri sistemice materne de aproximativ 7 ori mai mari comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi). La iepure s-au observat avorturi și toxicitate fetală începând de la o expunere sistemică de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină
crospovidonă
hipromeloză
stearat de magneziu
lactoză monohidrat
laurilsulfat de sodiu

Înveliș filmat:

hidroxipropilceluloză
hipromeloză
propilenglicol
dioxid de titan (E 171)
oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie de aluminiu/PP.

Mărimile de ambalaj: 42, 84 sau 90 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 36,3 mg, vezi pct. 4.4.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de culoare portocaliu deschis, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 2 și „R“ pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Adempas este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS cu

- CTEPH inoperabilă,
- CTEPH persistentă sau recurentă după un tratament chirurgical, pentru ameliorarea capacității de efort fizic (vezi pct. 5.1.)

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Adempas, administrat în monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor de endotelină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS pentru ameliorarea capacității de efort fizic.

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienți cu HAP inclusiv etiologii de HAP idiopatică sau ereditară sau HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul CTEPH sau HAP.

Doze

Ajustarea treptată a dozei

Doza inițială recomandată este de 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Comprimatele trebuie administrate de trei ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore (vezi pct. 5.2).

Doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi, la intervale de 2 săptămâni, până la maximum 2,5 mg de trei ori pe zi, dacă tensiunea arterială sistolică este ≥ 95 mmHg, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială. La unii pacienți cu HAP, un răspuns adecvat cu privire la distanța parcursă în interval de 6 minute (DP6M) poate fi atins în cazul administrării unei doze de 1,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, iar pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi.

Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială. Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi). Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă nu este tolerată, reducerea dozei trebuie avută în vedere în orice moment.

Alimente

Comprimatele pot fi în general luate cu sau fără alimente. Pentru pacienții predispuși la hipotensiune arterială, ca o măsură de precauție, nu sunt recomandate modificările între perioadele de alimentație și cele de post în timpul administrării Adempas, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de vârf ale riociguat pe perioada de post, comparativ cu perioada de alimentație (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt timp de 3 sau mai multe zile, se reîncepe tratamentul cu 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni, și se continuă tratamentul cu schema de creștere treptată a dozei, conform descrierii de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Ajustarea treptată a dozei pentru fiecare pacient, la începutul tratamentului, permite ajustarea dozei în funcție de nevoile pacientului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici (65 ani sau peste) există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C) nu au fost studiați și, prin urmare, administrarea Adempas este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). Se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Insuficiență renală

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă. Prin urmare, administrarea Adempas nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 - 50 ml/min) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Fumători

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de riociguat la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care încetează să fumeze poate fi necesară o scădere a dozei.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu tensiune arterială sistolică <95 mmHg la începerea tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Studiile cu riociguat au fost în principal efectuate în formele de HAP idiopatică sau ereditară și HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv. Administrarea riociguat nu este recomandată în alte forme nestudiate de HAP (vezi pct. 5.1).

În hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică, tratamentul de elecție este endarterectomia pulmonară deoarece este o opțiune cu potențial curativ. Conform practicii medicale standard, înainte de tratamentul cu riociguat, trebuie să se realizeze o evaluare din partea unui expert cu privire la o intervenție chirurgicală.

Boală veno-ocluzivă pulmonară

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava în mod semnificativ, statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Prin urmare, administrarea riociguatului nu este recomandată la acești pacienți. Dacă apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea de asociere a BVOP și tratamentul cu riociguat trebuie întrerupt.

Hemoragie la nivelul tractului respirator

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară există probabilitatea crescută de apariție a hemoragiei la nivelul tractului respirator, în special la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cărora li se administrează medicamente anticoagulante, conform practicii medicale uzuale.

Riscul hemoragiilor grave și letale la nivelul tractului respirator poate fi mai crescut în timpul tratamentului cu riociguat, în special în prezența factorilor de risc, cum sunt episoade recente de hemoptizie gravă, incluzând cele tratate prin embolizare arterială bronșică. Riociguat trebuie evitat la pacienții cu hemoptizie gravă sau la care s-a efectuat embolizare arterială bronșică în antecedente. În cazul hemoragiilor la nivelul tractului respirator, medicul prescriptor trebuie să evalueze periodic raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului.

Hemoragia gravă a apărut la 2,4% (12/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cu placebo. Hemoptizia gravă a apărut la 1% (5/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, incluzând un eveniment cu evoluție letală. Evenimente hemoragice grave au inclus 2 pacienți cu hemoragie vaginală, 2 cu hemoragie la locul cateterului, și câte 1 cu hematom subdural, hematemeză, și hemoragie intra-abdominală.

Hipotensiune arterială

Riociguat prezintă proprietăți vasodilatatoare care pot determina scăderea tensiunii arteriale. Înainte de a prescrie riociguat, medicii trebuie să evalueze atent dacă pacienții cu anumite tulburări subiacente ar putea prezenta reacții adverse din cauza efectelor vasodilatatoare (de exemplu pacienții cărora li se administrează tratament antihipertensiv sau cu hipotensiune arterială în condiții de repaus, hipovolemie, obstrucție severă a debitului sanguin la nivelul ventriculului stâng sau disfuncție vegetativă).

Riociguatul nu trebuie administrat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg (vezi pct. 4.3). Pacienții cu vârstă peste 65 ani prezintă un risc crescut de hipotensiune arterială. Prin urmare se impune prudență când se administrează riociguat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate, iar pacienții care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați și prin urmare riociguat nu este recomandat la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au fost incluși în studiile pivot. Există o expunere crescută la riociguat la acești pacienți (vezi pct. 5.2). Există un risc mai mare de hipotensiune arterială la acești pacienți, se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C); administrarea riociguat este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Datele FC au arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) s-a observat o expunere mai mare la riociguat (vezi pct. 5.2). Se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Nu există experiență clinică privind administrarea riociguat la pacienții cu concentrații crescute ale aminotransferazelor hepatice (>3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) sau cu concentrații crescute ale bilirubinei directe (>2 x LSVN) înainte de începerea tratamentului; administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți.

Fumători

Concentrațiile plasmatice la fumători sunt reduse comparativ cu nefumătorii. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru pacienții care încep sau se opresc din fumat în timpul tratamentului cu riociguat (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea concomitentă împreună cu alte medicamente

- Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) și glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP – breast cancer resistance protein) cu căi metabolice multiple, inhibitori cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir), din cauza creșterii pronunțate a expunerii la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2).
- Administrarea concomitentă de riociguat împreună cu inhibitori puternici ai CYPA1, cum este erlotinib, un inhibitor al tirozin kinazei, și cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cum este ciclosporina A, un medicament imunosupresor, poate crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie avută în vedere scăderea dozei de riociguat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere.

Informații cu privire la excipienți

Fiecare comprimat filmat de 2 mg conține lactoză 36,3 mg.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

În cadrul unui studiu clinic, doza maximă de Adempas (comprimate de 2,5 mg de trei ori pe zi) a potențat efectul hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) la 4 până la 8 ore după administrarea. Prin urmare, administrarea concomitentă a Adempas împreună cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai PDE 5

Studiile preclinice cu modele animale au demonstrat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale sistemice atunci când riociguat a fost asociat cu sildenafil sau cu vardenafil. În cazul creșterii dozelor, în unele cazuri s-au observat efecte suplimentare excesive asupra tensiunii arteriale sistemice. În cadrul unui studiu explorator, la care au participat 7 pacienți cu HAP cărora li s-a administrat tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi), dozele unice de riociguat (0,5 mg și ulterior 1 mg) au prezentat efecte hemodinamice suplimentare. Dozele de riociguat mai mari de 1 mg nu au fost investigate în cadrul acestui studiu.

S-a efectuat un studiu de asociere cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 18 pacienți cu HAP și cu tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și riociguat (1,0 mg până la 2,5 mg de trei

ori pe zi) comparativ cu sildenafil administrat în monoterapie. În partea de extensie pe termen lung a acestui studiu (necontrolat), administrarea concomitentă de sildenafil și riociguat a dus la o frecvență crescută a întreruperilor tratamentului, în principal din cauza hipotensiunii arteriale. Nu au existat dovezi privind un efect clinic favorabil al acestei asocieri la grupul de pacienți studiat. Administrarea concomitentă a riociguat împreună cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Warfarină/fenprocumonă

Administrarea concomitentă de riociguat și warfarină nu a modificat timpul de protrombină indus de către anticoagulant. Nu se anticipează ca administrarea concomitentă de riociguat împreună cu alți derivați cumarinici (de exemplu fenprocumonă) să modifice timpul de protrombină. S-a demonstrat absența interacțiunilor farmacocinetice între riociguat și substratul CYP2C9 al warfarinei *in vivo*.

Acid acetilsalicilic

Riociguat nu potențează timpul de sângerare provocată prin administrarea de acid acetilsalicilic sau nu afectează agregarea plachetară la om.

Efectele altor medicamente asupra riociguat

Riociguat este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă mediată pe calea citocromului P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreție directă biliară/prin materii fecale a riociguat nemodificat și excreție renală a riociguat nemodificat prin filtrare glomerulară.

In vitro, ketoconazolul, clasificat ca un inhibitor puternic al CYP3A4 și al glicoproteinei P (gp-P) s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP și al gp-P/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) cu căi metabolice multiple, pentru metabolismul și excreția riociguat (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de ketoconazol în doză de 400 mg o dată pe zi a dus la o creștere cu 150% (până la 370%) a ASC medii de riociguat și cu 46% a C_{max} medii. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de la 7,3 ore la 9,2 ore, iar clearance-ul total al organismului a scăzut de la 6,1 l/oră la 2,4 l/oră.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă împreună cu inhibitori puternici ai CYP și gp-P/BCRP cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Administrarea medicamentelor care inhibă puternic gp-P/BCRP, cum este ciclosporina A cu acțiune imunosupresoare, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferaza (UGT) 1A1 și 1A9 pot crește expunerea metabolitului M1 de riociguat, care este farmacologic activ (activitate farmacologică: 1/10 la 1/3 din activitatea riociguat).

Dintre izoenzimele recombinante ale CYP investigate *in vitro*, CYP1A1 a catalizat în modul cel mai eficace, formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor tirozinkinazei a fost identificată ca fiind alcătuită din inhibitori puternici ai CYP1A1, erlotinib și gefitinib prezentând potența inhibitorie maximă *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o creștere a expunerii la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.1). Inhibitorii puternici CYP1A1 trebuie utilizați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Riociguatul prezintă o solubilitate scăzută la pH neutru față de mediul acid. Administrarea concomitentă a medicamentelor care măresc pH-ul tractului gastro-intestinal superior pot duce la o scădere a biodisponibilității orale.

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2). Administrarea riociguatului și a antiacidelor trebuie separată prin intervale de cel puțin 1 oră.

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Administrarea concomitentă a riociguat cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de riociguat.

Fumatul

La fumătorii de țigări, expunerea la riociguat este redusă cu 50 - 60% (vezi pct. 5.2). Prin urmare, se recomandă ca pacienții să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.2).

Efectele riociguat asupra altor substanțe

Riociguat și metabolitul său principal nu sunt inhibitori sau inductori ai izoenzimelor majore ale CYP (incluzând CYP3A4) sau a transportorilor (de exemplu gp-P/BCRP) *in vitro*, la concentrații plasmatice terapeutice.

In vitro, riociguat și metabolitul său principal sunt inhibitori puternici ai CYP1A1. Prin urmare, nu se pot exclude interacțiunile medicamentoase, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente care sunt eliminate în mod semnificativ prin metabolizare mediată de CYP1A1, cum sunt erlotinib sau granisetron.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea de riociguat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și transferului placentar (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Adempas este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Sunt recomandate teste de sarcină lunare.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Adempas.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea riociguat la femeile care alăptează. Datele provenite de la animale indică faptul că riociguatul se excretă în lapte. Din cauza potențialelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, Adempas nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor date în ceea ce privește riscul la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adempas are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli și acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi

pct 4.8). Înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Adempas a fost evaluată în cadrul unor studii de fază III la care au participat 681 pacienți cu CTEPH și HAP cărora li s-a administrat cel puțin o doză de riociguat (vezi pct. 5.1).

Majoritatea reacțiilor adverse sunt provocate de relaxarea celulelor musculare netede de la nivel vascular sau de la nivelul tractului gastro-intestinal.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Adempas (cel mult 2,5 mg de trei ori pe zi), au fost cefalee, amețeli, dispepsie, edem periferic, greață, diaree și vărsături.

La pacienții cu CTEPH sau HAP cărora li s-a administrat tratament cu Adempas s-au observat hemoptizie gravă și hemoragie pulmonară, incluzând cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță al Adempas la pacienții cu CTEPH și HAP a părut a fi similar, prin urmare reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 12 și 16 săptămâni sunt prezentate sub formă de frecvență cumulată în tabelul de mai jos (vezi tabelul 1).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul Adempas sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul administrării Adempas în studiile de fază III

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Gastroenterită	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie (inclusiv parametrii de laborator respectivi)	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee		
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie Epistaxis Congestie nazală	Hemoragie pulmonară*
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Diaree Greață Vărsături	Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian, Disfagie, Dureri gastro-intestinale și abdominale, Constipație, Distensie abdominală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic		

* în cadrul studiilor de extensie de lungă durată, necontrolate, s-a raportat hemoragie pulmonară letală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9. Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj accidental cu doze zilnice totale de riociguat cuprinse între 9 mg și 25 mg, între 2 și 32 zile. Reacțiile adverse au fost similare celor observate la doze mai mici (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.

În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.

Pe baza legării intense de proteinele plasmatică, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive pentru hipertensiunea arterială pulmonară, codul ATC: C02KX05

Mecanism de acțiune

Riociguatul este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația. Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguatul prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguatul stimulează direct GCs, independent de ON. Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMPc.

Efecte farmacodinamice

Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc, determinând o ameliorare semnificativă a hemodinamicii vasculare pulmonare și o creștere a capacității de efort fizic.

Există o relație directă între concentrația plasmatică de riociguat și parametrii hemodinamici, cum sunt rezistența vasculară pulmonară și sistemică, tensiunea arterială sistolică și debitul cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu CTEPH

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, placebo-controlat, de fază III (CHEST-1) la care au participat 261 pacienți adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă (CTEPH) (72%) sau CTEPH persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (EAP, 28%). Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguatul a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 8 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a distanței parcurse în decurs de 6 minute (DP6M) la ultima vizită (săptămâna 16).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu riociguat a fost de 46 m (interval de încredere (ÎÎ) 95%): 25 m până la 67 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo.

Rezultatele au fost consistente în principalele subgrupuri evaluate (analiza IdT, vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul CHEST-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Momentul inițial [DS]	342 [82]	356 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î, [valoare p]	46 25 - 67 [$<0,0001$]	
Grup de pacienți CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Momentul inițial (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	56 29 - 83	
Grup de pacienți CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Momentul inițial (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	25 -10 - 61	
Grup de pacienți inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Momentul inițial (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	54 29 - 79	
Grup de pacienți cu CTEPH post-EAP	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Momentul inițial (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [68]	1,8 [73]
Diferența în ceea ce privește media celor mai mici pătrate (CMMP) ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	27 -10 - 63	

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici.

Tabelul 3: Efectele riociguat asupra rezistenței vasculare pulmonare (RVP), asupra pro-hormonului N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale (NT -proPNC) și asupra clasei funcționale OMS, în studiul CHEST-1, la ultima vizită

RVP	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Modificarea medie față de momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% ÎÎ, [valoare p]	-246,4 -303,3 și -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proPNC	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% ÎÎ, [valoare p]	-444,0 -843,0 și -45,0 [$<0,0001$]	
Modificarea în clasa funcțională OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Ameliorat	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deteriorat	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valoare p	0,0026	

RVP= rezistența vasculară pulmonară

NT-proPNC= prohormonul N-terminal al peptidului natriuretic cerebral

Efectele adverse (EA) care au dus la întreruperea tratamentului au apărut cu o frecvență similară în ambele grupe de tratament (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Tratament de lungă durată:

Un studiu de extensie în regim deschis (CHEST-2) a inclus 237 pacienți, care au completat anterior studiul CHEST-1. În studiul CHEST-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi.

Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul CHEST-2 (o perioadă de studiu de 28 săptămâni pentru CHEST-1 și CHEST-2) a fost de 63 m în grupul precedent la care s-a administrat riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg și de 35 m în grupul precedent la care s-a administrat placebo.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 94% iar la 3 ani de 88%. Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 97%, 94% și respectiv 88%, iar a pacienților cu clasă funcțională III la momentul inițial a fost de 97%, 94% și respectiv 87%.

Eficacitatea în HAP

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multi-național, placebo-controlat, de fază III (PATENT-1), la care au participat 443 pacienți adulți cu HAP (cu ajustare treptată a dozelor individuale de riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi: n=254, placebo: n=126, ajustarea treptată a dozei limită de riociguat până la 1,5 mg (la grupul cu doză de explorare, nu s-a efectuat testare statistică; n=63)). Pacienții erau, fie fără tratament anterior (50%), sau cu tratament prealabil cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE; 43%) sau cu un analog de prostaciclina (administrat pe cale inhalatorie (iloprost), orală (beraprost) sau subcutanată (treprostinil); 7%) și fuseseră diagnosticați cu HAP idiopatică sau familială (63,4%), HAP asociată cu o boală de țesut conjunctiv (25,1%) și cardiopatie congenitală (7,9%).

Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza individuală optimă (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a DP6M la ultima vizită (săptămâna 12).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (Î) 95%): 20 m până la 52 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 4). O altă analiză exploratorie de subgrup a evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (Î 95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (Î 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclina (n=27).

Tabelul 4: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Momentul inițial (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ, [valoare p]	36 20 - 52 [$<0,0001$]		
Grup de pacienți CF III	ATD de Riociguat (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat TC (n=39)
Momentul inițial (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	58 35 - 81		
Grup de pacienți CF II	ATD de Riociguat (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=19)
Momentul inițial (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	10 -11 - 31		
Grup de pacienți fără tratament anterior	ATD de Riociguat (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat TC (n=32)
Momentul inițial (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	38 14 - 62		
Grup de pacienți cu tratament prealabil	ATD de Riociguat (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=31)
Momentul inițial (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m)	36 15 - 56		

95% Î		
-------	--	--

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP și asupra NT-proPNC, la ultima vizită

RVP	ATD de Riociguat (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat TC (n=58)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Modificarea medie față de RVP la momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% Î, [valoare p]	-225,7 -281,4 până la -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proPNC	ATD de Riociguat (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat TC (n=54)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% Î, [valoare p]	-431,8 (-781,5 până la -82,1) [$<0,0001$]		
Modificarea în clasa funcțională OMS	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat TC (n=63)
Ameliorat	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Deteriorat	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
valoare p	0,0033		

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p = 0,0046$; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

Evenimente de agravare a stării clinice	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Pacienți cu orice agravare a stării clinice	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Deces	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Spitalizare cauzată de HP	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Scăderea DP6M cauzate de HP	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Înrăutățire persistentă a Clasei funcționale din cauza HP	0	1 (0,8%)	0
Începerea unui nou tratament pentru HP	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacienții tratați cu riociguat au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de dispnee Borg CR 10 (modificarea medie față de momentul inițial (DS): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Efectele adverse (EA) care au condus la întreruperea tratamentului au apărut mai puțin frecvent în ambele grupe de tratament cu riociguat comparativ cu grupul cu placebo (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 3,1%; riociguat TC 1,6%; placebo, 7,1%).

Tratament de lungă durată

Un studiu de extensie în regim deschis (PATENT-2) a inclus 363 pacienți care au completat studiul PATENT-1 la data de referință. În studiul PATENT-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi. Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul PATENT-2 (24 de săptămâni de studiu pentru PATENT-1 și PATENT-2) a fost de 53 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg, de 42 m în grupul precedent cu placebo și de 54 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 - 1,5 mg.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 93%, iar la 3 ani de 91%. Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 98%, 96% și respectiv 96%, și a pacienților cu clasă funcțională III conform clasificării OMS la momentul inițial a fost de 96%, 91% și respectiv 87%.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Adempas la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a riociguat este crescută (94%). Riociguat este absorbit rapid cu concentrații maxime (C_{max}) care apar la 1 - 1,5 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimentele reduce ușor ASC a riociguat, C_{max} a scăzut cu 35%.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este crescută la aproximativ 95%, componentele principale de legare fiind albumina serică și alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul de distribuție este moderat, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 l.

Metabolizare

N-demetilarea, catalizată prin intermediul CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 și CYP2J2, este calea principală de metabolizare a riociguat, care conduce la formarea metabolitului activ circulant principal al acestuia, M-1 (activitate farmacologică: 1/10 - 1/3 față de cea a riociguat), care este metabolizat ulterior la N-glucuronidul inactiv din punct de vedere farmacologic.

CYP1A1 catalizează formarea metabolitului principal al riociguat în ficat și plămâni și se cunoaște faptul că poate fi indus prin intermediul hidrocarburilor aromatice policiclice prezente, de exemplu, în fumul de țigară.

Eliminare

Riociguat total (compusul de origine și metaboliții) se excretă atât pe cale renală (33 - 45%) cât și pe cale biliară/prin materii fecale (48 - 59%). Aproximativ 4 - 19% din doza administrată a fost excretată sub formă de riociguat nemodificat prin rinichi. Aproximativ 9 - 44% din doza administrată a fost regăsită sub formă de riociguat nemodificat în materii fecale.

Pe baza datelor *in vitro*, riociguatul și metabolitul principal al acestuia sunt substraturi ale proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina P) și BCRP (proteina de rezistență la cancerul de sân). Având un clearance sistemic de aproximativ 3 - 6 l/oră, riociguat poate fi clasificat ca un medicament cu clearance scăzut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 7 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 12 ore la pacienți.

Linearitate

Farmacocinetica riociguat este lineară pentru doze cuprinse între 0,5 și 2,5 mg. Variabilitatea interindividuală (CV) a expunerii la riociguat (ASC) pentru toate dozele este de aproximativ 60%.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește sexul cu privire la expunerea la riociguat.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica riociguat la pacienții copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici (65 ani sau peste) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, cu valori ale ASC medii cu aproximativ 40% mai mare la vârstnici, în principal din cauza clearance-ului scăzut (aparent) total și renal.

Diferențe interetnice

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește greutatea cu privire la expunerea la riociguat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child Pugh A) ASC medie a riociguat a crescut cu 35% comparativ cu subiecții sănătoși de control, care se află în intervalul de variabilitate intra-individual normal. La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child Pugh B) ASC medie a riociguat a crescut cu 51% comparativ cu subiecții sănătoși de control. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C).

Nu au fost studiați pacienții cu valori ale ALT >3 LSVN și valori ale bilirubinei >2 LSVN (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

În general, valorile medii ale expunerii la riociguat, normalizate în funcție de doză și greutate corporală, au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare pentru metabolitul principal au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții nefumători cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 80 - 50 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei <50 - 30 ml/min)

sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), concentrațiile plasmatice ale riociguat (ASC) au fost crescute cu 53%, 139% sau, respectiv, cu 54%.

Datele la pacienții cu un clearance al creatininei <30 ml/min sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Pe baza legării crescute de proteinele plasmatice, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o doză unică, fototoxicitatea, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

Efectele observate în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate au fost în principal cauzate de activitatea farmacodinamică intensă a riociguat (efecte hemodinamice și relaxante ale musculaturii netede).

La șobolanii în etapa de creștere, tineri și adolescenți s-au observat efecte asupra formării osului. La șobolanii tineri, modificările au constatat în îngroșarea osului trabecular și hiperostoza și remodelarea metafizelor și diafizelor osoase, în timp ce la șobolanii adolescenți s-a observat o creștere generală a masei osoase. Aceste efecte nu au fost observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, s-au observat scăderi ale greutatei testiculare la expuneri sistemice de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. S-a observat un transfer moderat prin bariera placentară. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au arătat toxicitatea riociguatului asupra funcției de reproducere. La șobolan, s-a observat o frecvență crescută a malformațiilor cardiace și o frecvență scăzută a gestațiilor din cauza resorbției precoce la expuneri sistemice materne de aproximativ 7 ori mai mari comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi). La iepure s-au observat avorturi și toxicitate fetală începând de la o expunere sistemică de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină
crospovidonă
hipromeloză
stearat de magneziu
lactoză monohidrat
laurilsulfat de sodiu

Înveliș filmat:

hidroxipropilceluloză
hipromeloză
propilenglicol
dioxid de titan (E 171)
oxid roșu de fer (E 172)
oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie de aluminiu/PP.

Mărimile de ambalaj: 42, 84 sau 90 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 35,8 mg, vezi pct. 4.4. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate de culoare roșu-portocaliu, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 2,5 și „R” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

Adempas este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS cu

- CTEPH inoperabilă,
- CTEPH persistentă sau recurentă după un tratament chirurgical, pentru ameliorarea capacității de efort fizic (vezi pct. 5.1.).

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Adempas, administrat în monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor de endotelină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS pentru ameliorarea capacității de efort fizic.

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienți cu HAP inclusiv etiologii de HAP idiopatică sau ereditară sau HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul CTEPH sau HAP.

Doze

Ajustarea treptată a dozei

Doza inițială recomandată este de 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Comprimatele trebuie administrate de trei ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore (vezi pct. 5.2).

Doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi, la intervale de 2 săptămâni, până la maximum 2,5 mg de trei ori pe zi, dacă tensiunea arterială sistolică este ≥ 95 mmHg, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială. La unii pacienți cu HAP, un răspuns adecvat cu privire la distanța parcursă în interval de 6 minute (DP6M) poate fi atins în cazul administrării unei doze de 1,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, iar pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de trei ori pe zi.

Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială. Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi). Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă nu este tolerată, reducerea dozei trebuie avută în vedere în orice moment.

Alimente

Comprimatele pot fi în general luate cu sau fără alimente. Pentru pacienții predispuși la hipotensiune arterială, ca o măsură de precauție, nu sunt recomandate modificările între perioadele de alimentație și cele de post în timpul administrării Adempas, din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de vârf ale riociguat pe perioada de post, comparativ cu perioada de alimentație (vezi pct. 5.2).

Întreruperea tratamentului

În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt timp de 3 sau mai multe zile, se reîncepe tratamentul cu 1 mg de trei ori pe zi, timp de 2 săptămâni, și se continuă tratamentul cu schema de creștere treptată a dozei, conform descrierii de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Ajustarea treptată a dozei pentru fiecare pacient, la începutul tratamentului, permite ajustarea dozei în funcție de nevoile pacientului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici (65 ani sau peste) există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C) nu au fost studiați și, prin urmare, administrarea Adempas este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). Se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Insuficiență renală

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă. Prin urmare, administrarea Adempas nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 - 50 ml/min) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Fumători

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de riociguat la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de trei ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

La pacienții care încetează să fumeze poate fi necesară o scădere a dozei.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă (vezi pct. 4.5).
- Pacienții cu tensiune arterială sistolică <95 mmHg la începerea tratamentului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Studiile cu Riociguat au fost în principal efectuate în formele de HAP idiopatică sau ereditară și HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv. Administrarea riociguat nu este recomandată în alte forme nestudiate de HAP (vezi pct. 5.1).

În hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică, tratamentul de elecție este endarterectomia pulmonară deoarece este o opțiune cu potențial curativ. Conform practicii medicale standard, înainte de tratamentul cu riociguat, trebuie să se realizeze o evaluare din partea unui expert cu privire la o intervenție chirurgicală.

Boală veno-ocluzivă pulmonară

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava în mod semnificativ, statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Prin urmare, administrarea riociguatului nu este recomandată la acești pacienți. Dacă apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea de asociere a BVOP și tratamentul cu riociguat trebuie întrerupt.

Hemoragie la nivelul tractului respirator

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară există probabilitatea crescută de apariție a hemoragiei la nivelul tractului respirator, în special la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cărora li se administrează medicamente anticoagulante, conform practicii medicale uzuale.

Riscul hemoragiilor grave și letale la nivelul tractului respirator poate fi mai crescut în timpul tratamentului cu riociguat, în special în prezența factorilor de risc, cum sunt episoade recente de hemoptizie gravă, incluzând cele tratate prin embolizare arterială bronșică. Riociguat trebuie evitat la pacienții cu hemoptizie gravă sau la care s-a efectuat embolizare arterială bronșică în antecedente. În cazul hemoragiilor la nivelul tractului respirator, medicul prescriptor trebuie să evalueze periodic raportul beneficiu-risc al continuării tratamentului.

Hemoragia gravă a apărut la 2,4% (12/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cu placebo. Hemoptizia gravă a apărut la 1% (5/490) dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat comparativ cu 0/214 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo, incluzând un eveniment cu evoluție letală. Evenimente hemoragice grave au inclus 2 pacienți cu hemoragie vaginală, 2 cu hemoragie la locul cateterului, și câte 1 cu hematom subdural, hematemeză, și hemoragie intra-abdominală.

Hipotensiune arterială

Riociguat prezintă proprietăți vasodilatatoare care pot determina scăderea tensiunii arteriale. Înainte de a prescrie riociguat, medicii trebuie să evalueze atent dacă pacienții cu anumite tulburări subiacente ar putea prezenta reacții adverse din cauza efectelor vasodilatatoare (de exemplu pacienții cărora li se administrează tratament antihipertensiv sau cu hipotensiune arterială în condiții de repaus, hipovolemie, obstrucție severă a debitului sanguin la nivelul ventriculului stâng sau disfuncție vegetativă).

Riociguatul nu trebuie administrat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg (vezi pct. 4.3). Pacienții cu vârstă peste 65 ani prezintă un risc crescut de hipotensiune arterială. Prin urmare se impune prudență când se administrează riociguat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sunt limitate, iar pacienții care efectuează ședințe de dializă nu au fost studiați și prin urmare riociguat nu este recomandat la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată au fost incluși în studiile pivot. Există o expunere crescută la riociguat la acești pacienți (vezi pct. 5.2). Există un risc mai mare de hipotensiune arterială la acești pacienți, se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C); administrarea riociguat este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3). Datele FC au arătat că la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child Pugh B) s-a observat o expunere mai mare la riociguat (vezi pct. 5.2). Se impune o atenție deosebită în timpul ajustării treptate a dozei pentru fiecare pacient.

Nu există experiență clinică privind administrarea riociguat la pacienții cu concentrații crescute ale aminotransferazelor hepatice (>3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)) sau cu concentrații crescute ale bilirubinei directe (>2 x LSVN) înainte de începerea tratamentului; administrarea riociguat nu este recomandată la acești pacienți.

Fumători

Concentrațiile plasmatice la fumători sunt reduse comparativ cu nefumătorii. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru pacienții care încep sau se opresc din fumat în timpul tratamentului cu riociguat (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrarea concomitentă împreună cu alte medicamente

- Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori puternici ai citocromului P450 (CYP) și glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP – breast cancer resistance protein) cu căi metabolice multiple, inhibitori cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir), din cauza creșterii pronunțate a expunerii la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2).
- Administrarea concomitentă de riociguat împreună cu inhibitori puternici ai CYPA1, cum este erlotinib, un inhibitor al tirozin kinazei, și cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cum este ciclosporina A, un medicament imunosupresor, poate crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie avută în vedere scăderea dozei de riociguat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Datele non-clinice au demonstrat o reacție adversă asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3). Până în momentul în care se vor cunoaște date suplimentare cu privire la implicațiile acestor efecte, administrarea riociguat trebuie evitată la copii și la adolescenții aflați în perioada de creștere.

Informații cu privire la excipienți

Fiecare comprimat filmat de 2,5 mg conține lactoză 35,8 mg.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

În cadrul unui studiu clinic, doza maximă de Adempas (comprimate de 2,5 mg de trei ori pe zi) a potențat efectul hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) la 4 până la 8 ore după administrare. Prin urmare, administrarea concomitentă a Adempas împreună cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori ai PDE 5

Studiile preclinice cu modele animale au demonstrat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale sistemice atunci când riociguat a fost asociat cu sildenafil sau cu vardenafil. În cazul creșterii dozelor, în unele cazuri s-au observat efecte suplimentare excesive asupra tensiunii arteriale sistemice. În cadrul unui studiu explorator la care au participat 7 pacienți cu HAP cărora li s-a administrat tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi), dozele unice de riociguat (0,5 mg și ulterior 1 mg) au prezentat efecte hemodinamice suplimentare. Dozele de riociguat mai mari de 1 mg nu au fost investigate în cadrul acestui studiu.

S-a efectuat un studiu de asociere cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 18 pacienți cu HAP și cu tratament stabil cu sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) și riociguat (1,0 mg până la 2,5 mg de trei

ori pe zi) comparativ cu sildenafil administrat în monoterapie. În partea de extensie pe termen lung a acestui studiu (necontrolat), administrarea concomitentă de sildenafil și riociguat a dus la o frecvență crescută a întreruperilor tratamentului, în principal din cauza hipotensiunii arteriale. Nu au existat dovezi privind un efect clinic favorabil al acestei asocieri la grupul de pacienți studiat. Administrarea concomitentă a riociguat împreună cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Warfarină/fenprocumonă

Administrarea concomitentă de riociguat și warfarină nu a modificat timpul de protrombină indus de către anticoagulant. Nu se anticipează ca administrarea concomitentă de riociguat împreună cu alți derivați cumarinici (de exemplu fenprocumonă) să modifice timpul de protrombină. S-a demonstrat absența interacțiunilor farmacocinetice între riociguat și substratul CYP2C9 al warfarinei *in vivo*.

Acid acetilsalicilic

Riociguat nu potențează timpul de sângerare provocată prin administrarea de acid acetilsalicilic sau nu afectează agregarea plachetară la om.

Efectele altor medicamente asupra riociguat

Riociguatul este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă mediată pe calea citocromului P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2), excreție directă biliară/prin materii fecale a riociguat nemodificat și excreție renală a riociguat nemodificat prin filtrare glomerulară.

In vitro, ketoconazolul, clasificat ca un inhibitor puternic al CYP3A4 și al glicoproteinei P (gp-P) s-a dovedit a fi un inhibitor al CYP și al gp-P/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) cu căi metabolice multiple, pentru metabolismul și excreția riociguat (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de ketoconazol în doză de 400 mg o dată pe zi a dus la o creștere cu 150% (până la 370%) a ASC medii de riociguat și cu 46% a C_{max} medii. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a crescut de la 7,3 ore la 9,2 ore, iar clearance-ul total al organismului a scăzut de la 6,1 l/oră la 2,4 l/oră.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă împreună cu inhibitori puternici ai CYP și gp-P/BCRP cu căi metabolice multiple, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) (vezi pct. 4.4).

Administrarea medicamentelor care inhibă puternic gp-P/BCRP, cum este ciclosporina A cu acțiune imunosupresoare, trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferaza (UGT) 1A1 și 1A9 pot crește expunerea metabolitului M1 de riociguat, care este farmacologic activ (activitate farmacologică: 1/10 la 1/3 din activitatea riociguat).

Dintre izoenzimele recombinante ale CYP investigate *in vitro*, CYP1A1 a catalizat în modul cel mai eficace, formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor tirozin kinazei a fost identificată ca fiind alcătuită din inhibitori puternici ai CYP1A1, erlotinib și gefitinib prezentând potența inhibitorie maximă *in vitro*. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o creștere a expunerii la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.1). Inhibitorii puternici CYP1A1 trebuie utilizați cu prudență (vezi pct. 4.4).

Riociguatul prezintă o solubilitate scăzută la pH neutru față de mediul acid. Administrarea concomitentă a medicamentelor care măresc pH-ul tractului gastro-intestinal superior pot duce la o scădere a biodisponibilității orale.

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2). Administrarea riociguat și a antiacidelor trebuie separată prin intervale de cel puțin 1 oră.

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Administrarea concomitentă a riociguat cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de riociguat.

Fumatul

La fumătorii de țigări, expunerea la riociguat este redusă cu 50 - 60% (vezi pct. 5.2). Prin urmare, se recomandă ca pacienții să întrerupă fumatul (vezi pct. 4.2).

Efectele riociguat asupra altor substanțe

Riociguat și metabolitul său principal nu sunt inhibitori sau inductori ai izoenzimelor majore ale CYP (incluzând CYP3A4) sau a transportorilor (de exemplu gp-P/BCRP) *in vitro*, la concentrații plasmatice terapeutice.

In vitro, riociguatul și metabolitul său principal sunt inhibitori puternici ai CYP1A1. Prin urmare, nu se pot exclude interacțiunile medicamentoase, relevante din punct de vedere clinic, cu medicamente care sunt eliminate în mod semnificativ prin metabolizare mediată de CYP1A1, cum sunt erlotinib sau granisetron.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea de riociguat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și transferului placentar (vezi pct. 5.3). Prin urmare, Adempas este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Sunt recomandate teste de sarcină lunare.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Adempas.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind utilizarea riociguat la femeile care alăptează. Datele provenite de la animale indică faptul că riociguat se excretă în lapte. Din cauza potențialelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, Adempas nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor date în ceea ce privește riscul la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adempas are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli și acestea pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi

pct 4.8). Înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Adempas a fost evaluată în cadrul unor studii de fază III la care au participat 681 pacienți cu CTEPH și HAP cărora li s-a administrat cel puțin o doză de riociguat (vezi pct. 5.1).

Majoritatea reacțiilor adverse sunt provocate de relaxarea celulelor musculare netede de la nivel vascular sau de la nivelul tractului gastro-intestinal.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, apărute la $\geq 10\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat Adempas (cel mult 2,5 mg de trei ori pe zi), au fost cefălee, amețeli, dispepsie, edem periferic, greață, diaree și vărsături.

La pacienții cu CTEPH sau HAP cărora li s-a administrat tratament cu Adempas s-au observat hemoptizie gravă și hemoragie pulmonară, incluzând cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Profilul de siguranță al Adempas la pacienții cu CTEPH și HAP a părut a fi similar, prin urmare reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 12 și 16 săptămâni sunt prezentate sub formă de frecvență cumulată în tabelul de mai jos (vezi tabelul 1).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul Adempas sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cazul administrării Adempas în studiile de fază III

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Gastroenterită	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie (inclusiv parametrii de laborator respectivi)	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli Cefalee		
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hemoptizie Epistaxis Congestie nazală	Hemoragie pulmonară*
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie Diaree Greață Vărsături	Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian, Disfagie, Dureri gastro-intestinale și abdominale, Constipație, Distensie abdominală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic		

* în cadrul studiilor de extensie de lungă durată, necontrolate, s-a raportat hemoragie pulmonară letală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9. Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj accidental cu doze zilnice totale de riociguat cuprinse între 9 mg și 25 mg, între 2 și 32 zile. Reacțiile adverse au fost similare celor observate la doze mai mici (vezi pct. 4.8).

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.

În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.

Pe baza legării intense de proteinele plasmatică, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive pentru hipertensiunea arterială pulmonară, codul ATC: C02KX05

Mecanism de acțiune

Riociguatul este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația. Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguatul prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguatul stimulează direct GCs, independent de ON. Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc.

Efecte farmacodinamice

Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc, determinând o ameliorare semnificativă a hemodinamicii vasculare pulmonare și o creștere a capacității de efort fizic.

Există o relație directă între concentrația plasmatică de riociguat și parametrii hemodinamici, cum sunt rezistența vasculară pulmonară și sistemică, tensiunea arterială sistolică și debitul cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu CTEPH

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, placebo-controlat, de fază III (CHEST-1) la care au participat 261 pacienți adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă (CTEPH) (72%) sau CTEPH persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (EAP, 28%). Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguatul a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 8 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a distanței parcurse în decurs de 6 minute (DP6M) la ultima vizită (săptămâna 16).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu riociguat a fost de 46 m (interval de încredere (ÎÎ) 95%): 25 m până la 67 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo.

Rezultatele au fost consistente în principalele subgrupuri evaluate (analiza IdT, vezi tabelul 2).

Tabelul 2: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul CHEST-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Momentul inițial (m) [DS]	342 [82]	356 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î, [valoare p]	46 25 - 67 [$<0,0001$]	
Grup de pacienți CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Momentul inițial (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	56 29 - 83	
Grup de pacienți CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Momentul inițial (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	25 -10 - 61	
Grup de pacienți inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Momentul inițial (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	54 29 - 79	
Grup de pacienți cu CTEPH post-EAP	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Momentul inițial (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [68]	1,8 [73]
Diferența în ceea ce privește media celor mai mici pătrate (CMMP) ajustată în funcție de placebo (m) 95% Î	27 -10 - 63	

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici.

Tabelul 3: Efectele riociguat asupra rezistenței vasculare pulmonare (RVP), asupra pro-hormonului N-terminal al peptidei natriuretice cerebrale (NT -proPNC) și asupra clasei funcționale OMS în studiul CHEST-1, la ultima vizită

RVP	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Modificarea medie față de momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% ÎÎ, [valoare p]	-246,4 -303,3 și -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proPNC	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% ÎÎ, [valoare p]	-444,0 -843,0 și -45,0 [$<0,0001$]	
Modificarea în clasa funcțională OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Ameliorat	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabil	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deteriorat	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valoare p	0,0026	

RVP= rezistența vasculară pulmonară

NT-proPNC= prohormonul N-terminal al peptidului natriuretic cerebral

Efectele adverse (EA) care au dus la întreruperea tratamentului au apărut cu o frecvență similară în ambele grupe de tratament (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Tratament de lungă durată:

Un studiu de extensie în regim deschis (CHEST-2) a inclus 237 pacienți, care au completat anterior studiul CHEST-1. În studiul CHEST-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi.

Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul CHEST-2 (o perioadă de studiu de 28 săptămâni pentru CHEST-1 și CHEST-2) a fost de 63 m în grupul precedent, la care s-a administrat riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg și de 35 m în grupul precedent la care s-a administrat placebo.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 94%, iar la 3 ani de 88%. Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 97%, 94% și respectiv 88%, iar a pacienților cu clasă funcțională III la momentul inițial a fost de 97%, 94% și respectiv 87%.

Eficacitatea în HAP

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multi-național, placebo-controlat, de fază III (PATENT-1) la care au participat 443 pacienți adulți cu HAP (cu ajustare treptată a dozelor individuale de riociguat până la 2,5 mg de trei ori pe zi: n=254, placebo: n=126, ajustarea treptată a dozei limită de riociguat până la 1,5 mg (la grupul cu doză de explorare, nu s-a efectuat testare statistică; n=63)). Pacienții erau, fie fără tratament anterior (50%), sau cu tratament prealabil cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE; 43%) sau cu un analog de prostaciclina (administrat pe cale inhalatorie (iloprost), orală (beraprost) sau subcutanată (treprostinil); 7%) și fuseseră diagnosticați cu HAP idiopatică sau familială (63,4%), HAP asociată cu o boală de țesut conjunctiv (25,1%) și cardiopatie congenitală (7,9%).

Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de trei ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a DP6M la ultima vizită (săptămâna 12).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (Î) 95%): 20 m până la 52 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 4). O altă analiză exploratorie de subgrup a evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (Î 95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (Î 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclina (n=27).

Tabelul 4: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1, la ultima vizită

Grup total de pacienți	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Momentul inițial (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ, [valoare p]	36 20 - 52 [$<0,0001$]		
Grup de pacienți CF III	ATD de Riociguat (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat TC (n=39)
Momentul inițial (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	58 35 - 81		
Grup de pacienți CF II	ATD de Riociguat (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=19)
Momentul inițial (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	10 -11 - 31		
Grup de pacienți fără tratament anterior	ATD de Riociguat (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat TC (n=32)
Momentul inițial (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m) 95% ÎÎ	38 14 - 62		
Grup de pacienți cu tratament prealabil	ATD de Riociguat (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat TC (n=31)
Momentul inițial (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Modificarea medie față de momentul inițial (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Diferența ajustată în funcție de placebo (m)	36 15 - 56		

95% Î		
-------	--	--

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP și asupra NT-proPNC, la ultima vizită

RVP	ATD de Riociguat (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat TC (n=58)
Momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Modificarea medie față de RVP la momentul inițial (din·s·cm ⁻⁵) [DS]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Diferența ajustată în funcție de placebo (din·s·cm ⁻⁵) 95% Î, [valoare p]	-225,7 -281,4 până la -170,1 [$<0,0001$]		
NT-proPNC	ATD de Riociguat (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat TC (n=54)
Momentul inițial (ng/l) [DS]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Modificarea medie față de momentul inițial (ng/l) [DS]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Diferența ajustată în funcție de placebo (ng/l) 95% Î, [valoare p]	-431,8 (-781,5 până la -82,1) [$<0,0001$]		
Modificarea în clasa funcțională OMS	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat TC (n=63)
Ameliorat	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabil	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Deteriorat	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
valoare p	0,0033		

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo ($p = 0,0046$; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

Evenimente de agravare a stării clinice	ATD de Riociguat (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat TC (n=63)
Pacienți cu orice agravare a stării clinice	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%) [‡]
Deces	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Spitalizare cauzată de HP	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Scăderea DP6M cauzate de HP	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Înrăutățire persistentă a Clasei funcționale din cauza HP	0	1 (0,8%)	0
Începerea unui nou tratament pentru HP	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Pacienții tratați cu riociguat au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a scorului de dispnee Borg CR 10 (modificarea medie față de momentul inițial (DS): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Efecetele adverse (EA) care au condus la întreruperea tratamentului au apărut mai puțin frecvent în ambele grupe de tratament cu riociguat comparativ cu grupul cu placebo (ajustarea treptată a dozei de riociguat (ATD) 1,0 - 2,5 mg, 3,1%; riociguat TC 1,6%; placebo, 7,1%).

Tratament de lungă durată

Un studiu de extensie în regim deschis (PATENT-2) a inclus 363 pacienți care au completat studiul PATENT-1 la data de referință. În studiul PATENT-2, toți pacienții au primit o doză individualizată de riociguat, de până la 2,5 mg de trei ori pe zi. Modificarea medie față de momentul inițial în săptămâna 12 (ultima observație până în săptămâna 12) în studiul PATENT-2 (24 de săptămâni de studiu pentru PATENT-1 și PATENT-2) a fost de 53 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 mg - 2,5 mg, de 42 m în grupul precedent cu placebo și de 54 m în grupul precedent cu riociguat în doză de 1,0 - 1,5 mg.

Probabilitatea de supraviețuire la 1 an a fost de 97%, la 2 ani de 93% iar la 3 ani de 91%. Supraviețuirea pacienților cu clasă funcțională II conform clasificării OMS la momentul inițial la 1, 2 și 3 ani a fost de 98%, 96% și respectiv 96%, și a pacienților cu clasă funcțională III conform clasificării OMS la momentul inițial a fost de 96%, 91% și respectiv 87%.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Adempas la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare.

Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a riociguat este crescută (94%). Riociguat este absorbit rapid cu concentrații maxime (C_{max}) care apar la 1 - 1,5 ore după administrarea comprimatului. Administrarea împreună cu alimentele reduce ușor ASC a riociguat, C_{max} a scăzut cu 35%.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică la om este crescută la aproximativ 95%, componentele principale de legare fiind albumina serică și alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul de distribuție este moderat, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 30 l.

Metabolizare

N-demetilarea, catalizată prin intermediul CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8 și CYP2J2, este calea principală de metabolizare a riociguat, care conduce la formarea metabolitului activ circulant principal al acestuia, M-1 (activitate farmacologică: 1/10 - 1/3 față de cea a riociguat), care este metabolizat ulterior la N-glucuronidul inactiv din punct de vedere farmacologic.

CYP1A1 catalizează formarea metabolitului principal al riociguat în ficat și plămâni și se cunoaște faptul că poate fi indus prin intermediul hidrocarburilor aromatice policiclice prezente, de exemplu, în fumul de țigară.

Eliminare

Riociguat total (compusul de origine și metaboliții) se excretă atât pe cale renală (33 - 45%) cât și pe cale biliară/prin materii fecale (48 - 59%). Aproximativ 4 - 19% din doza administrată a fost excretată sub formă de riociguat nemodificat prin rinichi. Aproximativ 9 - 44% din doza administrată a fost regăsită sub formă de riociguat nemodificat în materii fecale.

Pe baza datelor *in vitro*, riociguatul și metabolitul principal al acestuia sunt substraturi ale proteinelor transportoare gp-P (glicoproteina P) și BCRP (proteina de rezistență la cancerul de sân). Având un clearance sistemic de aproximativ 3 - 6 l/oră, riociguat poate fi clasificat ca un medicament cu clearance scăzut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 7 ore la subiecții sănătoși și de aproximativ 12 ore la pacienți.

Linearitate

Farmacocinetica riociguat este lineară pentru doze cuprinse între 0,5 și 2,5 mg. Variabilitatea interindividuală (CV) a expunerii la riociguat (ASC) pentru toate dozele este de aproximativ 60%.

Grupe speciale de pacienți

Sex

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește sexul cu privire la expunerea la riociguat.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii pentru a investiga farmacocinetica riociguat la pacienții copii și adolescenți.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici (65 ani sau peste) au prezentat concentrații plasmatice mai mari decât pacienții mai tineri, cu valori ale ASC medii cu aproximativ 40% mai mare la vârstnici, în principal din cauza clearance-ului scăzut (aparent) total și renal.

Diferențe interetnice

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

Datele farmacocinetice nu au evidențiat diferențe relevante în ceea ce privește greutatea cu privire la expunerea la riociguat.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică ușoară (clasificare Child Pugh A) ASC medie a riociguat a crescut cu 35% comparativ cu subiecții sănătoși de control, care se află în intervalul de variabilitate intra-individual normal. La pacienții cu ciroză hepatică (nefumători) cu insuficiență hepatică moderată (clasificare Child Pugh B) ASC medie a riociguat a crescut cu 51% comparativ cu subiecții sănătoși de control. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child Pugh C).

Nu au fost studiați pacienții cu valori ale ALT >3 LSVN și valori ale bilirubinei >2 LSVN (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

În general, valorile medii ale expunerii la riociguat, normalizate în funcție de doză și greutate corporală, au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare pentru metabolitul principal au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții nefumători cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 80 - 50 ml/min), moderată (clearance-ul creatininei <50 - 30 ml/min)

sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), concentrațiile plasmatiche ale riociguat (ASC) au fost crescute cu 53%, 139% sau, respectiv, cu 54%.

Datele la pacienții cu un clearance al creatininei <30 ml/min sunt limitate și nu există date privind pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Pe baza legării crescute de proteinele plasmatiche, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după o doză unică, fototoxicitatea, genotoxicitatea și carcinogenicitatea.

Efectele observate în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate au fost în principal cauzate de activitatea farmacodinamică intensă a riociguat (efecte hemodinamice și relaxante ale musculaturii netede).

La șobolanii în etapa de creștere, tineri și adolescenți s-au observat efecte asupra formării osului. La șobolanii tineri, modificările au constatat în îngroșarea osului trabecular și hiperostoza și remodelarea metafizelor și diafizelor osoase, în timp ce la șobolanii adolescenți s-a observat o creștere generală a masei osoase. Aceste efecte nu au fost observate la șobolani adulți.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, s-au observat scăderi ale greutatei testiculare la expuneri sistemice de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. S-a observat un transfer moderat prin bariera placentară. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au arătat toxicitatea riociguatului asupra funcției de reproducere. La șobolan, s-a observat o frecvență crescută a malformațiilor cardiace și o frecvență scăzută a gestațiilor din cauza resorbției precoce la expuneri sistemice materne de aproximativ 7 ori mai mari comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi). La iepure s-au observat avorturi și toxicitate fetală începând de la o expunere sistemică de aproximativ 3 ori mai mare comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de trei ori pe zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină
crospovidonă
hipromeloză
stearat de magneziu
lactoză monohidrat
laurilsulfat de sodiu

Înveliș filmat:

hidroxipropilceluloză
hipromeloză
propilenglicol
dioxid de titan (E 171)
oxid roșu de fer (E 172)
oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie de aluminiu/PP.

Mărimile de ambalaj: 42, 84 sau 90 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer Pharma AG

13342 Berlin

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alienatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Adempas 0,5 mg comprimate filmate
Adempas 1 mg comprimate filmate
Adempas 1,5 mg comprimate filmate
Adempas 2 mg comprimate filmate
Adempas 2,5 mg comprimate filmate
riociguat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg sau 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

42 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Bayer (siglă)

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/003
Adempas 1 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/006
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/009
Adempas 2 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/012
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/015

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg sau 2,5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – AMBALAJE CU 42, 84, 90 COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 0,5 mg comprimate filmate
Adempas 1 mg comprimate filmate
Adempas 1,5 mg comprimate filmate
Adempas 2 mg comprimate filmate
Adempas 2,5 mg comprimate filmate
riociguat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

LU
MA
MI
JO
VI
SB
DU



B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Adempas 0,5 mg comprimate filmate

Adempas 1 mg comprimate filmate

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

Adempas 2 mg comprimate filmate

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

Riociguat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Adempas și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Adempas
3. Cum să luați Adempas
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Adempas
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Adempas și pentru ce se utilizează

Adempas conține substanța activă riociguat. Riociguat este un tip de medicament numit stimulator de guanilat ciclază (sGC). Acesta acționează prin lărgirea arterelor pulmonare (vasele sanguine care conectează inima și plămâni), facilitând pomparea sângelui de la inimă la plămâni. Adempas poate fi utilizat pentru a trata adulții cu anumite forme de hipertensiune pulmonară, o afecțiune în care vasele de sânge se îngustează, făcând mai dificilă activitatea inimii de a pompa sângele prin ele și ducând la creșterea presiunii sângelui în vase. Deoarece inima trebuie să lucreze mai greu decât în mod normal, persoanele cu hipertensiune arterială pulmonară se simt obosiți, au amețeli și senzația de lipsă de aer. Prin lărgirea arterelor îngustate, Adempas duce la o îmbunătățire a capacității dumneavoastră de a efectua activități fizice.

Adempas este utilizat în oricare din cele două forme de hipertensiune arterială:

- **hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension).**
În CTEPH, vasele de sânge din plămâni sunt blocate sau îngustate din cauza prezenței cheagurilor de sânge. Adempas poate fi utilizat la pacienți cu CTEPH care nu pot fi operați sau după o intervenție chirurgicală, la pacienții la care tensiunea arterială crescută în plămâni se menține sau revine.

- **anumite tipuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP).**
În HAP, vasele de sânge din plămâni sunt îngroșate și devin înguste. Adempas este prescris doar pentru anumite forme de HAP, de exemplu HAP idiopatică (cauza HAP este necunoscută), HAP ereditară și HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv. Medicul dumneavoastră va verifica acest lucru. Adempas poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente utilizate în tratamentul HAP.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Adempas

NU luați Adempas:

- dacă luați anumite medicamente numite **inhibitori ai PDE-5** (de exemplu: sildenafil, tadalafil, vardenafil). Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute în arterele pulmonare (HAP) sau tratamentul disfuncției erectile
- dacă aveți **probleme severe ale ficatului** (insuficiență hepatică severă, clasificare Child Pugh C)
- **dacă sunteți alergic** la riociguat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6)
- dacă sunteți **gravidă**
- dacă **luați nitrați** sau **donori de oxid nitric** în orice formă, cum este nitritul de amil („medicamente recreaționale”); medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, durerilor în piept sau afecțiunilor inimii
- dacă aveți **tensiune arterială mică** (tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg) înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Dacă oricare din situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, **discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră** și nu luați Adempas.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Adempas adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- ați prezentat recent o **sângerare pulmonară** gravă, sau dacă vi s-a efectuat un tratament pentru a opri **tusea cu sânge** (embolizare arterială bronșică).
- vi se administrează **medicamente care subțiază sângele** (anticoagulante), deoarece acest lucru poate provoca sângerare la nivelul plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic.
- prezentați **respirație dificilă** în timpul tratamentului cu acest medicament, aceasta poate fi provocată de o acumulare de lichide în plămâni. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă se întâmplă acest lucru.
- aveți **probleme cu inima sau cu circulația**.
- aveți **vârsta peste 65 ani**.
- **rinichii** dumneavoastră **nu funcționează corespunzător** (clearance-ul creatininei <30 ml/min) sau efectuați ședințe de **dializă**, deoarece utilizarea acestui medicament nu este recomandată.
- aveți **probleme moderate ale ficatului** (o boală de ficat Child Pugh B).
- ați început sau ați renunțat la **fumat** în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece aceasta poate influența nivelul de riociguat din sânge.

Vi se va administra Adempas numai pentru anumite tipuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP), vezi punctul 1. Nu există experiență în utilizarea de Adempas în alte tipuri de HAP. Prin urmare utilizarea de Adempas în alte tipuri de HAP nu este recomandată. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Adempas este potrivit pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Trebuie evitată utilizarea Adempas la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Adempas împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special medicamente utilizate în tratamentul:

- tensiunii arteriale mari sau afecțiunilor inimii (cum sunt nitrații și nitritul de amidon) în orice formă, deoarece nu trebuie să luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
- tensiunii arteriale mari în vasele pulmonare (artere pulmonare), deoarece nu trebuie să luați unele dintre aceste medicamente (sildenafil și tadalafil) împreună cu Adempas. Se pot utiliza alte medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari în vasele pulmonare (HAP), cum sunt bosentan și iloprost, dar trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră.
- disfuncției erectile (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil), deoarece nu trebuie să luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
- infecțiilor fungice (cum sunt ketoconazol, itraconazol).
- infecției cu HIV (cum este ritonavir).
- epilepsiei (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital)
- depresiei (sunătoare).
- pentru prevenirea rejecției de organe transplantate (ciclosporină).
- durerilor articulare și musculare (acid niplumic).
- cancerului (cum sunt erlotinib, gefitinib).
- bolilor de stomac sau senzației de arsură în capul pieptului (antiacide cum sunt hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu). Aceste medicamente antiacide trebuie luate la cel puțin 1 oră după administrarea Adempas.
- greață, vărsături (senzație de rău sau stare de rău) (cum este granisetron).

Fumatul

Dacă fumați, vi se recomandă să întrerupeți fumatul, deoarece acesta poate scădea eficacitatea acestor comprimate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă fumați sau dacă întrerupeți fumatul în timpul tratamentului.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu luați Adempas în timpul sarcinii. Dacă există riscul să rămâneți gravidă, utilizați forme sigure de contracepție în timp ce luați aceste comprimate. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament, deoarece acest lucru poate dăuna copilului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă trebuie să opriți alăptarea sau tratamentul cu Adempas.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Adempas are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acesta poate provoca reacții adverse cum sunt amețelile. Trebuie să cunoașteți reacțiile adverse ale acestui medicament înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4).

Adempas conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua aceste comprimate.

3. Cum să luați Adempas

Luati întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul trebuie început și monitorizat doar de către un medic cu experiență în tratamentul CTEPH sau HAP. În primele săptămâni de tratament, va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă măsoare tensiunea arterială la intervale regulate. Adempas este disponibil în diferite concentrații și prin verificarea regulată a tensiunii dumneavoastră arteriale la începutul tratamentului, medicul dumneavoastră se va asigura că vi se administrează doza corespunzătoare.

Doză

Doza inițială recomandată este de 1 comprimat de 1 mg administrat de 3 ori pe zi, timp de 2 săptămâni.

Comprimatele trebuie administrate de 3 ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Cu toate acestea, dacă sunteți predispuși la a avea tensiune arterială mică (hipotensiune arterială), nu ar trebui să treceți de la a lua Adempas cu alimente pentru a lua Adempas fără alimente, deoarece aceasta modifică modul în care reacționați la acest medicament.

Medicul dumneavoastră va crește doza la intervale de 2 săptămâni, până la un maximum de 2,5 mg de 3 ori pe zi (doza zilnică maximă de 7,5 mg), cu excepția cazului în care prezentați orice reacții adverse sau valori foarte mici ale tensiunii arteriale. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va prescrie Adempas în doza maximă confortabilă pentru dumneavoastră. Pentru unii pacienți, dozele mai mici administrate de trei ori pe zi ar putea fi suficiente, doza optimă va fi selectată de către medicul dumneavoastră.

Considerații speciale privind pacienții cu probleme de rinichi sau ficat

Dacă prezentați probleme cu rinichii sau cu ficatul, trebuie să vă informați medicul. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei dumneavoastră. Dacă aveți probleme severe ale ficatului (Child Pugh C), nu luați Adempas.

Pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste

Dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste, medicul dumneavoastră va ajusta cu precauție doza de Adempas, deoarece ați putea avea un risc mai mare de tensiune arterială mică.

Considerații speciale privind pacienții care fumează

Trebuie să-i spuneți medicul dumneavoastră dacă ați început sau ați renunțat la fumat în timpul tratamentului cu acest medicament. Doza dumneavoastră ar putea fi ajustată.

Dacă luați mai mult Adempas decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie și prezentați orice reacții adverse (vezi pct. 4), adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă tensiunea dumneavoastră arterială scade (ceea ce vă poate face să vă simțiți amețit), este posibil să aveți nevoie de tratament medical imediat.

Dacă uitați să luați Adempas

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă omiteți o doză, continuați cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă încetați să luați Adempas

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece acest medicament previne evoluția bolii. Dacă tratamentul dumneavoastră trebuie oprit timp de 3 zile sau mai mult, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt:

- **tuse cu sânge** (reacție adversă frecventă)
- **sângerare acută la nivelul plămânilor** care poate duce la tuse cu sânge (reacție adversă mai puțin frecventă).

Dacă se întâmplă acest lucru, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră**, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Lista generală a reacțiilor adverse posibile:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere de cap
- amețeli
- indigestie
- umflare a membrelor
- diaree
- senzație de rău sau stare de rău

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a sistemului digestiv
- reducerea numărului de globule roșii din sânge (anemie), care se manifestă prin paloare a pielii, slăbiciune sau respirație dificilă
- senzație de bătaii ale inimii neregulate, puternice sau rapide
- senzație de amețeli sau leșin când vă ridicați în picioare (provocată de tensiunea arterială mică)
- tuse cu sânge
- sângerare din nas
- dificultate de respirație prin nas
- durere la nivelul stomacului, intestinului sau abdomenului
- senzație de arsură în capul pieptului
- dificultate la înghițire
- constipație
- senzație de balonare

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- sângerare acută la nivelul plămânilor. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Adempas

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Adempas

- **Substanța activă** este riociguat.
Fiecare comprimat conține riociguat 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg sau 2,5 mg.
- **Celelalte componente** sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, cros повідonă, hipromeloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu și laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind lactoza).
Înveliș filmat:* hidroxipropilceluloză, hipromeloză, propilenglicol și dioxid de titan (E 171)
*comprimatele de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg și 2,5 mg au de asemenea: oxid galben de fer (E 172)
*comprimatele de 2 mg și 2,5 mg au de asemenea: oxid roșu de fer (E 172)

Cum arată Adempas și conținutul ambalajului

Adempas este un comprimat filmat:

- *comprimate de 0,5 mg:* comprimate de culoare albă, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 0,5 și „R” pe cealaltă parte.
- *comprimate de 1 mg:* comprimate culoare galben deschis, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 1 și „R” pe cealaltă parte.
- *comprimate de 1,5 mg:* comprimate de culoare galben-portocaliu, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 1,5 și „R” pe cealaltă parte.
- *comprimate de 2 mg:* comprimate de culoare portocaliu deschis, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 2 și „R” pe cealaltă parte.
- *comprimate de 2,5 mg:* comprimate de culoare roșu-portocaliu, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 2,5 și „R” pe cealaltă parte.

Acestea sunt disponibile în ambalaje de:

- 42 comprimate: două blistere calendar transparente conținând fiecare câte 21 comprimate.
- 84 comprimate: patru blistere calendar transparente conținând fiecare câte 21 comprimate.
- 90 comprimate: cinci blistere calendar transparente conținând fiecare câte 18 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germania

Fabricantul

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață (lista reprezentanțelor locale este prezentată la sfârșitul acestui prospect).

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.