

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film
Adempas 1 mg compresse rivestite con film
Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film
Adempas 2 mg compresse rivestite con film
Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di riociguat.

Adempas 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di riociguat.

Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,5 mg di riociguat.

Adempas 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di riociguat.

Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di riociguat.

Eccipiente con effetti noti

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 0,5 mg contiene 37,8 mg di lattosio (come monoidrato).

Adempas 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 1 mg contiene 37,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 1,5 mg contiene 36,8 mg di lattosio (come monoidrato).

Adempas 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 2 mg contiene 36,3 mg di lattosio (come monoidrato).

Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 2,5 mg contiene 35,8 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

- *Compressa da 0,5 mg*: compresse di colore bianco, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 0,5 e "R" sull'altro lato.
- *Compressa da 1 mg*: compresse di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 1 e "R" sull'altro lato.

- *Compressa da 1,5 mg*: compresse di colore giallo-arancio, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 1,5 e “R” sull’altro lato.
- *Compressa da 2 mg*: compresse di colore arancio chiaro, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 2 e “R” sull’altro lato.
- *Compressa da 2,5 mg*: compresse di colore rosso-arancio, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 2,5 e “R” sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione polmonare tromboembolica cronica (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH*)

Adempas è indicato per il trattamento di pazienti adulti di classe funzionale (CF) OMS da II a III affetti da

- CTEPH inoperabile,
- CTEPH persistente o recidivante dopo trattamento chirurgico, per migliorare la capacità di esercizio fisico (vedere paragrafo 5.1).

Ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension, PAH*)

Adempas, come monoterapia o in combinazione con antagonisti del recettore dell’endotelina, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) con classe funzionale (CF) OMS da II a III per migliorare la capacità di esercizio fisico.

L’efficacia è stata evidenziata in pazienti affetti da PAH idiopatica o ereditaria oppure PAH associata a patologie del tessuto connettivo (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e controllato esclusivamente da un medico esperto nel trattamento di CTEPH o PAH.

Posologia

Aumento graduale della dose

La dose iniziale raccomandata è 1 mg tre volte al giorno per 2 settimane. Le compresse devono essere assunte tre volte al giorno a distanza di circa 6-8 ore (vedere paragrafo 5.2).

La dose deve essere aumentata di 0,5 mg tre volte al giorno ogni due settimane fino a un massimo di 2,5 mg tre volte al giorno se la pressione arteriosa sistolica è ≥ 95 mm Hg e il paziente non presenta segni o sintomi di ipotensione. In alcuni pazienti con PAH è possibile ottenere una risposta adeguata in termini di distanza percorsa a piedi in sei minuti (*6-minute walk distance, 6MWD*) con una dose di 1,5 mg tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). Se la pressione arteriosa sistolica scende sotto 95 mm Hg la dose deve essere mantenuta, a condizione che il paziente non mostri alcun segno o sintomo di ipotensione. Se, in un qualsiasi momento della fase di incremento della dose, la pressione arteriosa sistolica scende sotto 95 mm Hg e il paziente mostra segni o sintomi di ipotensione, la dose attuale deve essere ridotta di 0,5 mg tre volte al giorno.

Dose di mantenimento

La dose individuale stabilita deve essere mantenuta fino alla comparsa di segni e sintomi di ipotensione. La massima dose totale giornaliera ammonta a 7,5 mg, corrispondenti a 2,5 mg tre volte al giorno. In caso di dimenticanza di una dose, il trattamento deve proseguire con la dose successiva, come pianificato.

Se la dose non è tollerata, una riduzione della dose deve essere presa in considerazione in qualsiasi momento.

Cibo

Le compresse possono generalmente essere assunte con o senza cibo. Per pazienti predisposti all'ipotensione, come misura precauzionale si raccomanda di non cambiare da un regime di assunzione di Adempas dopo i pasti ad un regime a digiuno, a causa di un aumentato picco di livello plasmatico di riociguat nella condizione di digiuno rispetto alla condizione dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2).

Interruzione del trattamento

Se il trattamento viene interrotto per 3 giorni o più, il trattamento deve essere ripreso con 1 mg tre volte al giorno per 2 settimane per poi proseguire con il regime di aumento graduale della dose descritto sopra.

Transizione tra inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5) e riociguat

Il trattamento con sildenafil deve essere interrotto almeno 24 ore prima dell'assunzione di riociguat. Il trattamento con tadalafil deve essere interrotto almeno 48 ore prima dell'assunzione di riociguat. Il trattamento con riociguat deve essere interrotto almeno 24 ore prima dell'assunzione di un inibitore di PDE5.

Si raccomanda di monitorare i segni e i sintomi di ipotensione dopo qualsiasi transizione (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 5.1).

Popolazioni particolari

L'aumento graduale della dose personalizzato all'inizio del trattamento consente di adattare la dose alle esigenze del paziente.

Anziani

Nei pazienti anziani (65 anni o più) aumenta il rischio di ipotensione e quindi l'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono stati studiati pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) e quindi l'uso di Adempas è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) hanno presentato un'esposizione maggiore a questo medicinale (vedere paragrafo 5.2). L'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione.

Compromissione renale

I dati relativi ai pazienti con severa compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) sono limitati e non vi sono dati riguardo ai pazienti in dialisi. Pertanto, l'uso di Adempas non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con lieve e moderata compromissione renale (clearance della creatinina <80 – 30 mL/min) hanno presentato un'esposizione maggiore a questo medicinale (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione renale è più elevato il rischio di ipotensione e quindi l'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di riociguat nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili. I dati preclinici mostrano un effetto avverso

sull'osso in fase di crescita (vedere paragrafo 5.3). Fintanto che non si ottengano ulteriori informazioni sulle conseguenze di questi risultati, l'uso di riociguat deve essere evitato nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita.

Fumatori

I fumatori devono essere avvertiti di smettere di fumare a causa del rischio di risposta ridotta. Le concentrazioni plasmatiche di riociguat nei fumatori sono ridotte in confronto ai non fumatori. Nei pazienti che fumano o che iniziano a fumare durante il trattamento può essere necessario aumentare la dose fino alla massima dose giornaliera di 2,5 mg tre volte al giorno (vedere paragrafo 4.5 e 5.2). Nei pazienti che smettono di fumare può essere necessaria una riduzione della dose.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Compresse frantumate

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire compresse intere, le compresse di Adempas possono essere frantumate e mescolate con acqua o con cibi morbidi come la composta di mele, subito prima dell'uso, e somministrate per via orale (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Co-somministrazione di inibitori di PDE 5 (come sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- Severa compromissione epatica (Child Pugh C).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6).
- Co-somministrazione di nitrati o donatori di ossido d'azoto (come nitrito d'amile) in qualsiasi forma, incluse le droghe voluttuarie, ad es. i cosiddetti "poppers" (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con pressione arteriosa sistolica <95 mm Hg all'inizio del trattamento.
- Pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a polmonite interstiziale idiopatica (PH-IIP) (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nell'ipertensione arteriosa polmonare sono stati condotti studi con riociguat soprattutto in forme correlate a PAH idiopatica o ereditaria e PAH associata a patologie del tessuto connettivo. L'uso di riociguat non è raccomandato in altre forme di PAH che non sono state oggetto di studio (vedere paragrafo 5.1).

Nell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica, l'endoarteriectomia polmonare è il trattamento di scelta perché rappresenta un'opzione potenzialmente curativa. In accordo con la pratica medica standard, una valutazione esperta dell'operabilità deve essere condotta prima di iniziare il trattamento con riociguat.

Malattia veno-occlusiva polmonare

I vasodilatatori polmonari possono peggiorare in misura significativa le condizioni cardiovascolari dei pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare (*pulmonary veno-occlusive disease*, PVOD). Pertanto, la somministrazione di riociguat a questi pazienti non è raccomandata. Qualora dovessero manifestarsi segni di edema polmonare deve essere considerata la possibilità di PVOD associata e il trattamento con riociguat deve essere interrotto.

Emorragie delle vie respiratorie

I pazienti con ipertensione polmonare hanno una maggiore probabilità di emorragie delle vie respiratorie, in particolare quelli trattati con anticoagulanti. Nei pazienti trattati con anticoagulanti si raccomanda un attento monitoraggio secondo la pratica clinica abituale.

Il rischio di emorragie gravi e fatali delle vie respiratorie può aumentare ulteriormente in corso di trattamento con riociguat, specialmente in presenza di fattori di rischio come recenti episodi di emottisi grave, compresi quelli gestiti tramite embolizzazione dell'arteria bronchiale. Riociguat deve essere evitato nei pazienti con anamnesi di emottisi grave o precedentemente sottoposti a embolizzazione dell'arteria bronchiale. In caso di emorragia delle vie respiratorie, il prescrittore deve valutare regolarmente il rapporto beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento.

Emorragie gravi si sono verificate nel 2,4% (12/490) dei pazienti che assumevano riociguat in confronto a 0/214 dei pazienti del gruppo placebo. Emottisi gravi si sono verificate nell'1% (5/490) dei pazienti che assumevano riociguat in confronto a 0/214 dei pazienti del gruppo placebo e un evento ha avuto esito fatale. Gli eventi emorragici gravi hanno riguardato anche 2 pazienti con emorragia vaginale, 2 con emorragia nel luogo del catetere ed un paziente rispettivamente con ematoma subdurale, ematemesi ed emorragia intra-addominale.

Ipotensione

Riociguat possiede proprietà vasodilatatorie che possono ridurre la pressione arteriosa. Prima di prescrivere riociguat, i medici devono valutare con attenzione se i pazienti affetti da determinate patologie sottostanti possano subire effetti negativi dovuti all'azione vasodilatatoria (ad es. i pazienti sottoposti a terapia antipertensiva o con ipotensione a riposo, ipovolemia, severa ostruzione al deflusso ventricolare sinistro o disfunzione autonoma).

Riociguat non deve essere usato in pazienti con pressione arteriosa sistolica inferiore a 95 mm Hg (vedere paragrafo 4.3). I pazienti di età superiore ai 65 anni presentano un rischio aumentato di ipotensione. Deve quindi essere esercitata cautela nella somministrazione di riociguat a questi pazienti.

Compromissione renale

I dati relativi ai pazienti con severa compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) sono limitati e non vi sono dati riguardo ai pazienti in dialisi. Pertanto riociguat non è raccomandato in questi pazienti. Negli studi registrativi sono stati inclusi pazienti con compromissione renale lieve e moderata. In questi pazienti, l'esposizione a riociguat è maggiore (vedere paragrafo 5.2). Il rischio di ipotensione è più elevato in questi pazienti e quindi l'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione.

Compromissione epatica

Non vi è alcuna esperienza in pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C); riociguat è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). I dati farmacocinetici evidenziano che nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) è stata osservata un'esposizione maggiore a riociguat (vedere paragrafo 5.2). L'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione.

Non vi è alcuna esperienza clinica con riociguat in pazienti con aminotransferasi epatiche elevate (>3 volte il limite superiore della norma (LSN)) o con bilirubina diretta elevata (>2 volte il LSN) prima dell'inizio del trattamento; riociguat non è raccomandato in questi pazienti.

Gravidanza/contraccezione

Adempas è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, le pazienti a potenziale rischio di gravidanza devono usare un efficace metodo contraccettivo. Si raccomanda di effettuare mensilmente test di gravidanza.

Fumatori

Le concentrazioni plasmatiche di riociguat nei fumatori sono ridotte rispetto ai non fumatori. Nei pazienti che iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con riociguat può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Uso concomitante con altri medicinali

- L'uso concomitante di riociguat con potenti inibitori di vie multiple del citocromo P450 (CYP) e della P-glicoproteina (P-gp)/proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), come gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo) o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir), non è raccomandato a causa del pronunciato aumento dell'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5 e 5.2).
- L'uso concomitante di riociguat con potenti inibitori di CYP1A1, come l'inibitore della tirosin-chinasi erlotinib, e con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp)/proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), come l'immunosoppressore ciclosporina A, può aumentare l'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5 e 5.2). Questi medicinali devono essere utilizzati con cautela. La pressione arteriosa deve essere monitorata e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di riociguat.

Adempas contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Adempas contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Nitrati

In uno studio clinico, la dose più alta di Adempas (compresse da 2,5 mg tre volte al giorno) ha potenziato l'effetto ipotensivo della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg) quando somministrata 4 e 8 ore dopo l'assunzione. Pertanto, la co-somministrazione di Adempas con nitrati o donatori di ossido d'azoto (come nitrito d'amile) in qualsiasi forma, incluse le droghe voluttuarie, ad es. i cosiddetti "poppers", è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Inibitori di PDE 5

Gli studi preclinici in modelli animali hanno evidenziato un effetto additivo di riduzione della pressione arteriosa sistemica in caso di associazione di riociguat con sildenafil o vardenafil. Con dosi maggiori, in alcuni casi sono stati osservati effetti sinergici sulla pressione arteriosa sistemica. In uno studio esplorativo d'interazione, condotto in 7 pazienti con PAH in trattamento stabile con sildenafil (20 mg tre volte al giorno), dosi singole di riociguat (0,5 mg e 1 mg consecutivamente) hanno mostrato effetti emodinamici additivi. In questo studio non sono state valutate dosi superiori a 1 mg di riociguat.

È stato condotto uno studio di combinazione di 12 settimane in 18 pazienti con PAH in trattamento stabile con sildenafil (20 mg tre volte al giorno) e riociguat (da 1,0 mg a 2,5 mg tre volte al giorno) in confronto al solo sildenafil. Nella parte di estensione a lungo termine di questo studio (non controllato), con l'uso concomitante di sildenafil e riociguat è stata riscontrata una percentuale elevata di interruzione dello studio, prevalentemente dovuta all'ipotensione. Nella popolazione studiata non è stato evidenziato alcun effetto clinico favorevole da parte dell'associazione in oggetto.

L'uso concomitante di riociguat e inibitori di PDE 5 (come sildenafil, tadalafil, vardenafil) è controindicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

RESPITE era uno studio di 24 settimane, non controllato, per valutare il passaggio da inibitori di PDE 5 a riociguat, in 61 pazienti adulti affetti da PAH con inibitori di PDE 5 stabili. Tutti i pazienti erano di classe funzionale III dell'OMS e l'82% ha ricevuto una terapia di base con un antagonista del recettore dell'endotelina (*endothelin receptor antagonist*, ERA). Per il passaggio da inibitori di PDE5 a riociguat, il tempo mediano senza trattamento per sildenafil è stato di 1 giorno e per tadalafil di 3 giorni. Complessivamente, il profilo di sicurezza osservato nello studio era paragonabile a quello osservato negli studi registrativi, senza eventi avversi gravi riportati durante il periodo di transizione. Sei pazienti (10%) hanno manifestato almeno un evento clinico di peggioramento, inclusi 2 decessi non correlati al farmaco in studio. I cambiamenti rispetto al basale hanno indicato effetti benefici in pazienti selezionati, ad es.: miglioramento della 6MWD (+ 31 m), livelli di frammento N-terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (-347 pg / mL) e OMS FC I/II/III/IV,% (2/52/46/0), indice cardiaco (+0,3 L / min / m²).

Warfarin/fenprocumone

Il trattamento concomitante con riociguat e warfarin non ha modificato il tempo di protrombina indotto dall'anticoagulante. Ci si attende che anche l'uso concomitante di riociguat con altri derivati cumarinici (ad es. fenprocumone) non alteri il tempo di protrombina.

L'assenza di interazioni farmacocinetiche tra riociguat e il substrato di CYP2C9 warfarin è stata dimostrata *in vivo*.

Acido acetilsalicilico

Riociguat non ha allungato il tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico e non ha modificato l'aggregazione piastrinica nell'uomo.

Effetti di altre sostanze su riociguat

Riociguat è eliminato principalmente tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), escrezione diretta biliare/fecale di riociguat immodificato ed escrezione renale di riociguat immodificato tramite filtrazione glomerulare.

In vitro è stato evidenziato che ketoconazolo, classificato come potente inibitore di CYP3A4 e P-glicoproteina (P-gp), è un inibitore di vie multiple CYP e P-gp/proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) per il metabolismo e l'escrezione di riociguat (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno ha indotto un aumento del 150% (intervallo fino a 370%) dell'AUC media di riociguat e un aumento del 46% della C_{max} media. L'emivita terminale è aumentata da 7,3 a 9,2 ore e la clearance totale è diminuita da 6,1 a 2,4 L/h.

Pertanto, l'uso concomitante con potenti inibitori di vie multiple CYP e P-gp/BCRP, come gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo) o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir), non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

I medicinali che sono potenti inibitori di P-gp/BCRP, come l'immunosoppressore ciclosporina A, devono essere usati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Gli inibitori delle UDP-Glicosiltransferasi (UGT) 1A1 e 1A9 possono potenzialmente aumentare l'esposizione del metabolita di riociguat M1, che è farmacologicamente attivo (attività farmacologica: da 1/10 a 1/3 di riociguat). Per la co-somministrazione con queste sostanze seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2).

Tra le isoforme CYP ricombinanti analizzate *in vitro*, CYP1A1 è stato il più efficace nel catalizzare la formazione del metabolita principale di riociguat. È stato evidenziato che la classe di inibitori della tirosin-chinasi è composta da potenti inibitori di CYP1A1, ed erlotinib e gefitinib mostrano la più alta potenza inibitoria *in vitro*. Pertanto, le interazioni farmacologiche con inibizione di CYP1A1 potrebbero aumentare l'esposizione a riociguat, soprattutto nei fumatori (vedere paragrafo 5.2). I potenti inibitori di CYP1A1 devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Riociguat presenta una solubilità ridotta a pH neutro in confronto ai mezzi acidi. La co-somministrazione di medicinali che innalzano il pH del tratto gastrointestinale superiore possono ridurre la biodisponibilità orale.

La co-somministrazione dell'antiacido idrossido di alluminio/idrossido di magnesio ha ridotto del 34% l'AUC media di riociguat e la C_{max} del 56% (vedere paragrafo 4.2). Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o 1 ora dopo riociguat.

Bosentan, un induttore moderato di CYP3A4, ha ridotto del 27% le concentrazioni plasmatiche di riociguat allo stato stazionario in pazienti con PAH (vedere paragrafi 4.1 e 5.1). Per la co-somministrazione con bosentan seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2).

Anche l'uso concomitante di riociguat con induttori potenti di CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di S. Giovanni) può ridurre la concentrazioni plasmatica di riociguat. Per la co-somministrazione con induttori potenti di CYP3A4 seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2).

Fumo

Nei fumatori di sigarette, l'esposizione a riociguat è ridotta del 50-60% (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, si consiglia ai pazienti di smettere di fumare (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di riociguat su altre sostanze

Riociguat e il suo metabolita principale sono potenti inibitori di CYP1A1 *in vitro*. Pertanto, non possono essere escluse interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti in caso di co-somministrazione con medicinali eliminati in misura significativa tramite biotrasformazione mediata da CYP1A1, come erlotinib o granisetron.

Riociguat e il suo metabolita principale non sono inibitori o induttori delle principali isoforme di CYP (compreso CYP 3A4) o delle proteine di trasporto (ad es. P-gp/BCRP) *in vitro* a concentrazioni plasmatiche terapeutiche.

Le pazienti non devono rimanere incinta durante la terapia con Adempas (vedere paragrafo 4.3). Riociguat (2,5 mg tre volte al giorno) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sui livelli plasmatici dei contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel ed etinilestradiolo, quando co-somministrato in soggetti sani di sesso femminile. Sulla base di questo studio e poiché riociguat non è un induttore di nessuno degli enzimi metabolici rilevanti, non si prevede alcuna interazione farmacocinetica con altri contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contracezione

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Adempas.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di riociguat in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva e il passaggio attraverso la placenta (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, Adempas è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda l'esecuzione mensile di test di gravidanza.

Allattamento

Non sono disponibili dati sull'uso di riociguat in donne che allattano. I dati negli animali indicano che riociguat è escreto nel latte. A causa delle possibili reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno, Adempas non deve essere usato durante l'allattamento al seno. Il rischio per il lattante non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con questo medicinale.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con riociguat nell'uomo per determinare gli effetti sulla fertilità. In uno studio di tossicità della riproduzione nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli, ma non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Adempas altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato capogiro, che può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere consapevoli del proprio modo di reagire a questo medicinale prima di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Adempas è stata determinata in studi di fase III condotti in oltre 681 pazienti con CTEPH e PAH che ricevevano almeno una dose di riociguat (vedere paragrafo 5.1).

La maggior parte delle reazioni avverse è dovuta al rilassamento delle cellule muscolari lisce nei vasi o nel tratto gastrointestinale.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente, presenti in $\geq 10\%$ dei pazienti trattati con Adempas (fino a 2,5 mg tre volte al giorno), sono state cefalea, capogiro, dispepsia, edema periferico, nausea, diarrea e vomito.

Episodi di grave emottisi ed emorragia polmonare, compresi casi con esito fatale, sono stati osservati in pazienti con CTEPH o PAH trattati con Adempas (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo di sicurezza di Adempas è apparso simile in pazienti con CTEPH e PAH e pertanto le reazioni avverse riscontrate negli studi clinici controllati verso placebo di 12 e 16 settimane sono presentate come frequenze cumulative nella tabella in basso (vedere tabella 1).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con Adempas sono riportate nella tabella seguente in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate con Adempas negli studi di fase III

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Gastroenterite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia (incl. rispettivi parametri di laboratorio)	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, Cefalea		
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie vascolari		Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi, Epistassi, Congestione nasale	Emorragia polmonare*
Patologie gastrointestinali	Dispepsia, Diarrea, Nausea, Vomito	Gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, disfagia, dolore gastrointestinale e addominale, stipsi, dilatazione addominale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico		

* Negli studi di estensione non controllati a lungo termine sono state segnalate emorragie polmonari fatali

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio accidentale con dosi giornaliere totali di 9-25 mg di riociguat tra 2 e 32 giorni. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosi inferiori (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le misure standard di supporto secondo necessità. In caso di ipotensione pronunciata può essere necessario un supporto cardiovascolare attivo. A causa dell'alto legame con le proteine plasmatiche si ritiene che riociguat non sia dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi (antipertensivi per l'ipertensione arteriosa polmonare)
codice ATC: C02KX05

Meccanismo d'azione

Riociguat stimola la guanilato-ciclastasi solubile (*soluble guanylate cyclase*, sGC), un enzima del sistema cardiopolmonare e recettore dell'ossido di azoto (NO). Quando NO si lega a sGC, l'enzima catalizza la sintesi del messaggero guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP intracellulare svolge un ruolo importante nella regolazione dei processi che influiscono sul tono vascolare, sulla proliferazione, sulla fibrosi e sull'infiammazione.

L'ipertensione polmonare è associata a disfunzione endoteliale, alterazione della sintesi di NO e stimolazione insufficiente della via NO-sGC-cGMP.

Riociguat ha un duplice modo d'azione. Sensibilizza sGC al NO endogeno in quanto stabilizza il legame NO-sGC e inoltre, riociguat stimola direttamente sGC indipendentemente da NO.

Riociguat ripristina la via NO-sGC-cGMP e aumenta la generazione di cGMP.

Effetti farmacodinamici

Riociguat ripristina la via NO-sGC-cGMP, migliorando in misura significativa l'emodinamica vascolare polmonare e la capacità di esercizio fisico.

Esiste una correlazione diretta tra la concentrazione plasmatica di riociguat e i parametri emodinamici, come resistenza vascolare sistemica e polmonare, pressione arteriosa sistolica e gittata cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia nei pazienti con CTEPH

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, multinazionale, controllato verso placebo, di fase III (CHEST-1) è stato condotto in 261 pazienti adulti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica inoperabile (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) (72%) o CTEPH persistente o recidivante dopo endoarteriectomia polmonare (*pulmonary endarterectomy*, PEA; 28%). Durante le prime 8 settimane, la dose di riociguat è stata aumentata gradualmente ogni 2 settimane in base alla pressione arteriosa sistolica del paziente e ai segni o sintomi di ipotensione fino a determinare la dose individuale ottimale (intervallo da 0,5 mg a 2,5 mg tre volte al giorno), che è stata mantenuta per altre 8 settimane. L'endpoint primario dello studio è stata la variazione dal basale aggiustata per il placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute walk distance*, 6MWD) all'ultima visita (settimana 16).

All'ultima visita, l'aumento della 6MWD nei pazienti trattati con riociguat è stato di 46 m (intervallo di confidenza (IC) al 95%: da 25 m a 67 m; $p < 0,0001$) in confronto al placebo. I risultati sono stati coerenti nei principali sottogruppi analizzati (analisi ITT, vedere tabella 2).

Tabella 2: Effetti di riociguat sulla 6MWD in CHEST-1 all'ultima visita

Popolazione totale di pazienti	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Basale (m) [DS]	342 [82]	356 [75]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%, [valore p]	46 da 25 a 67 [<0.0001]	
Popolazione di pazienti CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Basale (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	56 da 29 a 83	
Popolazione pazienti CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Basale (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	25 da -10 a 61	
Popolazione di pazienti inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Basale (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	54 da 29 a 79	
Popolazione di pazienti con CTEPH post-PEA	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Basale (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	27 [68]	1.8 [73]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	27 da -10 a 63	

Il miglioramento della capacità di esercizio fisico è stato accompagnato da un miglioramento di endpoint secondari multipli clinicamente rilevanti. I risultati sono stati in accordo con il miglioramento di ulteriori parametri emodinamici.

Tabella 3: Effetti di riociguat in CHEST-1 su PVR, NT-proBNP e classe funzionale OMS all'ultima visita

PVR	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Basale (dyn·s·cm ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Variazione media rispetto al basale (dyn·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Differenza aggiustata per il placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) IC 95%, [valore p]	-246,4 da -303,3 a -189,5 [$<0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Basale (ng/L) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Variazione media rispetto al basale (ng/L) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Differenza aggiustata per il placebo (ng/L) IC 95%, [valore p]	-444,0 da -843,0 a -45,0 [$<0,0001$]	
Variazione della classe funzionale OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Miglioramento	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabile	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deterioramento	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valore p	0,0026	

PVR= pulmonary vascular resistance

Eventi avversi che hanno indotto a interrompere la terapia si sono verificati con frequenze simili in entrambi i gruppi di trattamento (aumento graduale della dose personalizzato (IDT) di riociguat 1,0-2,5 mg, 2,9%; placebo 2,3%).

Trattamento a lungo termine

Uno studio di estensione in aperto (CHEST-2) ha incluso 237 pazienti che avevano completato CHEST-1. In CHEST-2, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose personalizzata di riociguat, fino a 2,5 mg tre volte al giorno.

La variazione media della 6MWD dal basale alla settimana 12 (ultima osservazione fino alla settimana 12) in CHEST-2 (28 settimane in studio per CHEST-1 + CHEST-2) è stata di 57 m nel gruppo precedentemente trattato con 1,0-2,5 mg di riociguat e di 43 m nel gruppo precedentemente trattato con placebo. I miglioramenti della 6MWD persistevano a 2 anni in CHEST-2.

La variazione media dal basale per tutta la popolazione (N=237) è stata di 57 m a 6 mesi (n=218), di 51 m a 9 mesi (n=219), di 52 m a 12 mesi (n=209) e di 48 m a 24 mesi (n=193).

La probabilità di sopravvivenza a 1 anno è stata del 97%, a 2 anni del 93% e a 3 anni dell'89%. La sopravvivenza per pazienti di classe funzionale OMS II al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 97%, del 94% e del 90%, mentre per pazienti di classe funzionale OMS III al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 97%, del 93% e dell'88%.

Efficacia in pazienti con PAH

È stato condotto uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, multi-nazionale, controllato verso placebo (PATENT-1) in 443 pazienti adulti con PAH (aumento graduale della dose personalizzato di riociguat fino a 2,5 mg tre volte al giorno: n=254, placebo: n=126, aumento graduale

della dose di riociguat limitato (CT, *Capped Titration*) a un massimo di 1,5 mg (braccio della dose esplorativa, nessuna analisi statistica; n=63)). I pazienti erano naïve al trattamento (50%) o pretrattati con ERA (43%) o un analogo della prostaciclina (inalato (iloprost), orale (beraprost) o sottocutaneo (treprostiril); 7%) e con diagnosi di PAH idiopatica o ereditaria (63,4%), PAH associata a malattia del tessuto connettivo (25,1%) e cardiopatia congenita (7,9%). Durante le prime 8 settimane, la dose di riociguat è stata aumentata gradualmente ogni 2 settimane in base alla pressione arteriosa sistolica del paziente e ai segni o sintomi di ipotensione fino a determinare la dose personalizzata ottimale (intervallo da 0,5 mg a 2,5 mg tre volte al giorno), che è stata mantenuta per altre 4 settimane. L'endpoint primario dello studio è stata la variazione dal basale aggiustata per il placebo della 6MWD all'ultima visita (settimana 12).

All'ultima visita, l'aumento della 6MWD con l'aumento graduale della dose personalizzato (*individual dose titration*, IDT) di riociguat è stato di 36 m (IC 95%: da 20 m a 52 m; $p < 0,0001$) in confronto al placebo. I pazienti naïve al trattamento (n=189) sono migliorati di 38 m e i pazienti pretrattati (n=191) di 36 m (analisi ITT, vedere tabella 4). Un'ulteriore analisi esplorativa dei sottogruppi ha evidenziato un effetto dovuto al trattamento di 26 m (IC 95%: da 5 m a 46 m) nei pazienti pretrattati con ERA (n=167) e un effetto dovuto al trattamento di 101 m (IC 95%: da 27 m a 176 m) nei pazienti pretrattati con analoghi della prostaciclina (n=27).

Tabella 4: Effetti di riociguat sulla 6MWD in PATENT-1 all'ultima visita

Popolazione totale di pazienti	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Basale (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%, [valore p]	36 da 20 a 52 [$<0,0001$]		
Pazienti CF III	Riociguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat CT (n=39)
Basale (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	58 da 35 a 81		
Pazienti CF II	Riociguat IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=19)
Basale (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	10 da -11 a 31		
Popolazione dei pazienti naïve al trattamento	Riociguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat CT (n=32)
Basale (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	38 da 14 a 62		
Popolazione dei pazienti pretrattati	Riociguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=31)
Basale (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	36 da 15 a 56		

Il miglioramento della capacità di esercizio fisico è stato accompagnato da un miglioramento costante degli endpoint secondari multipli clinicamente rilevanti. I risultati sono stati in accordo con il miglioramento di ulteriori parametri emodinamici (vedere tabella 5).

Tabella 5: Effetti di riociguat in PATENT-1 su PVR e NT-proBNP all'ultima visita

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
Basale (dyn·s·cm ⁻⁵) [DS]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Variazione media rispetto a PVR basale (dyn·s·cm ⁻⁵) [DS]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Differenza aggiustata per il placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) IC 95%, [valore p]	-225,7 da -281,4 a -170,1 [<0,0001]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
Basale (ng/L) [DS]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Variazione media rispetto al basale (ng/L) [DS]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Differenza aggiustata per il placebo (ng/L) IC 95%, [valore p]	-431,8 da -781,5 a -82,1 [<0,0001]		
Variazione della classe funzionale OMS	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Miglioramento	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabile	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Deterioramento	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
valore p	0,0033		

I pazienti trattati con riociguat hanno presentato un ritardo significativo del tempo alla comparsa del peggioramento clinico in confronto ai pazienti trattati con placebo (p=0,0046; log-rank test stratificato) (vedere tabella 6).

Tabella 6: Effetti di riociguat in PATENT-1 sugli eventi di peggioramento clinico

Eventi di peggioramento clinico	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Pazienti con un qualsiasi tipo di peggioramento clinico	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Decesso	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Ricovero dovuto all'ipertensione polmonare	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Riduzione della 6MWD dovuta all'ipertensione polmonare	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Peggioramento permanente della classe funzionale dovuto all'ipertensione polmonare	0	1 (0,8%)	0
Inizio di un nuovo trattamento per l'ipertensione polmonare	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

I pazienti trattati con riociguat hanno presentato un miglioramento significativo del punteggio Borg CR 10 per la dispnea (variazione media dal basale (DS): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); p=0,0022).

Eventi avversi che hanno indotto a interrompere la terapia si sono verificati meno frequentemente in entrambi i gruppi di trattamento con riociguat in confronto al gruppo del placebo (riociguat IDT 1,0-2,5 mg 3,1%; riociguat CT 1,6%; placebo 7,1%).

Trattamento a lungo termine

Uno studio di estensione in aperto (PATENT-2) ha incluso 396 pazienti che avevano completato PATENT-1 alla data di scadenza. In PATENT-2, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose personalizzata di riociguat, fino a 2,5 mg tre volte al giorno. La variazione media della 6MWD dal basale alla settimana 12 (ultima osservazione fino alla settimana 12) in PATENT-2 (24 settimane in studio per PATENT-1 + PATENT-2) è stata di 52 m nel gruppo precedentemente trattato con 1,0-2,5 mg di riociguat, di 45 m nel gruppo precedentemente trattato con placebo e di 52 m nel gruppo precedentemente trattato con 1,0-1,5 mg di riociguat. I miglioramenti della 6MWD persistevano a 2 anni in PATENT-2.

La variazione media dal basale per tutta la popolazione (N=396) è stata di 53 m a 6 mesi (n=366), di 52 m a 9 mesi (n=354), di 50 m a 12 mesi (n=351) e di 46 m a 24 mesi (n=316).

La probabilità di sopravvivenza a 1 anno è stata del 97%, a 2 anni del 93% e a 3 anni dell' 88%. La sopravvivenza per pazienti di classe funzionale OMS II al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 98%, del 96% e del 93%, mentre per pazienti di classe funzionale OMS III al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 96%, del 91% e dell' 84%.

Pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a polmonite interstiziale idiopatica (PH-IIP)

Lo studio RISE-IIP di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di riociguat in pazienti affetti da ipertensione polmonare sintomatica associata a polmonite interstiziale idiopatica (PH-IIP) è stato terminato anticipatamente a causa di un aumentato rischio di mortalità, di eventi avversi gravi in pazienti trattati con riociguat e di una mancanza di efficacia. Durante la fase principale dello studio un maggior numero di pazienti che assumeva riociguat è deceduto (11% vs. 4%) e ha subito gravi eventi avversi (37% vs. 23%). Nell'estensione a lungo termine, un maggior numero di pazienti passati dal gruppo placebo a riociguat (21%) è deceduto rispetto a quelli che hanno continuato nel gruppo riociguat (3%).

Riociguat è pertanto controindicato in pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a polmonite interstiziale idiopatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Adempas in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione polmonare.

Vedere paragrafo 4.2. per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di riociguat è elevata (94%). Riociguat è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime (C_{max}) si riscontrano 1-1,5 ore dopo l'assunzione della compressa. L'assunzione con il cibo ha leggermente diminuito l'AUC di riociguat e la C_{max} è stata ridotta del 35%.

La biodisponibilità (AUC e C_{max}) di Adempas è paragonabile sia che il farmaco venga somministrato oralmente come compressa frantumata in sospensione in composta di mele od in acqua, sia che venga somministrato come compressa intera (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è elevato e raggiunge il 95% circa; i componenti principali del legame sono l'albumina sierica e l'alfa 1-glicoproteina acida. Il volume di distribuzione è moderato e allo stato stazionario è di circa 30 L.

Biotrasformazione

La N-demetilazione, catalizzata da CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 e CYP2J2, è la principale via di biotrasformazione di riociguat e dà origine al suo principale metabolita attivo circolante M-1 (attività farmacologica: da 1/10 a 1/3 di riociguat), che a sua volta viene metabolizzato a N-glucuronide farmacologicamente inattivo.

CYP1A1 catalizza la formazione del principale metabolita di riociguat nel fegato e nei polmoni ed è inducibile da idrocarburi aromatici policiclici presenti, ad esempio, nel fumo di sigaretta.

Eliminazione

Riociguat totale (composto parentale e metaboliti) è escreto sia per via renale (33-45%), sia per via biliare/fecale (48-59%). Approssimativamente il 4-19% della dose somministrata è stato escreto sotto forma di riociguat immodificato per via renale. Approssimativamente il 9-44% della dose somministrata è stato riscontrato sotto forma di riociguat immodificato nelle feci.

In base ai dati ottenuti *in vitro*, riociguat e il suo metabolita principale sono substrati delle proteine di trasporto P-gp (P-glicoproteina P) e BCRP (proteina di resistenza del carcinoma mammario). Con una clearance sistemica di circa 3-6 L/h, riociguat può essere definito un farmaco a bassa clearance. L'emivita di eliminazione è di circa 7 ore nei soggetti sani e di circa 12 ore nei pazienti.

Linearità

La farmacocinetica di riociguat è lineare nell'intervallo compreso tra 0,5 e 2,5 mg. La variabilità tra individui (CV) dell'esposizione a riociguat (AUC) per tutte le dosi è del 60% circa.

Popolazioni particolari

Sesso

I dati di farmacocinetica non evidenziano differenze di rilievo dovute al sesso nell'esposizione a riociguat.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di riociguat in pazienti pediatrici.

Popolazione anziana

Nei pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni) sono state osservate concentrazioni plasmatiche più alte che nei pazienti giovani, con valori di AUC medi più elevati del 40% circa negli anziani, dovuti soprattutto alla ridotta clearance totale e renale (apparente).

Differenze interetniche

I dati di farmacocinetica non evidenziano differenze interetniche di rilievo.

Diverse categorie di peso

I dati di farmacocinetica non evidenziano differenze di rilievo dovute al peso nell'esposizione a riociguat.

Compromissione epatica

Nei pazienti cirrotici (non fumatori) con lieve compromissione epatica (classificata come Child Pugh A), l'AUC media di riociguat è stata aumentata del 35% in confronto ai controlli sani, che è un valore all'interno della normale variabilità nell'individuo. Nei pazienti cirrotici (non fumatori) con moderata compromissione epatica (classificata come Child Pugh B), l'AUC media di riociguat è

stata aumentata del 51% in confronto ai controlli sani. Non vi sono dati relativi ai pazienti con compromissione epatica severa (classificata come Child Pugh C).

Non sono stati studiati pazienti con ALT >3 volte il LSN e bilirubina >2 volte il LSN (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Complessivamente, i valori medi di esposizione a riociguat, normalizzati in base alla dose e al peso, sono stati più elevati nei soggetti con compromissione renale in confronto ai soggetti con funzione renale normale. I corrispondenti valori per il metabolita principale sono stati più elevati nei soggetti con compromissione renale in confronto ai soggetti sani. Nei soggetti non fumatori con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 80-50 mL/min), moderata (clearance della creatinina <50-30 mL/min) o severa (clearance della creatinina <30 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di riociguat (AUC) sono risultate aumentate, rispettivamente, del 53%, 139% o 54%.

I dati relativi ai pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min sono limitati e non vi sono dati per i pazienti in dialisi.

A causa dell'alto legame con le proteine plasmatiche si ritiene che riociguat non sia dializzabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole, fototossicità, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli effetti osservati negli studi di tossicità a dosi ripetute sono stati principalmente dovuti all'eccessiva attività farmacodinamica di riociguat (effetti emodinamici e di rilassamento della muscolatura liscia).

In ratti giovani e adolescenti in crescita sono stati osservati effetti sullo sviluppo osseo. Nei ratti giovani, le modifiche consistevano nell'ispessimento dell'osso trabecolare e in iperostosi e rimodellamento dell'osso metafisario e diafisario, mentre nei ratti adolescenti è stato osservato un aumento complessivo della massa ossea. Tali effetti non sono stati osservati nei ratti adulti.

In uno studio di fertilità nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli a un'esposizione sistemica circa 7 volte superiore all'esposizione nell'uomo, mentre non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile e femminile. È stato osservato un passaggio moderato attraverso la barriera placentare. Gli studi di tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio hanno mostrato una tossicità della riproduzione da parte di riociguat. Nel ratto sono stati osservati un aumento della percentuale di malformazioni cardiache e una riduzione della percentuale di gestazione dovuta a riassorbimento precoce a esposizioni materne sistemiche circa 7 volte superiori all'esposizione nell'uomo (2,5 mg tre volte al giorno). Nel coniglio, a partire da un'esposizione sistemica di circa 3 volte superiore all'esposizione nell'uomo (2,5 mg tre volte al giorno), sono stati osservati aborti e tossicità fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

cellulosa microcristallina
crospovidone (tipo B)
ipromellosa 5 cP
magnesio stearato
lattosio monoidrato
sodio laurilsolfato

Film di rivestimento:

idrossipropilcellulosa

ipromellosa 3 cP

glicole propilenico (E 1520)

biossido di titanio (E 171)

ossido di ferro giallo (E 172) (solo nelle compresse da 1 mg, 1,5mg, 2 mg e 2,5 mg)

ossido di ferro rosso (E 172) (solo nelle compresse da 2 mg e 2,5 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PP/alluminio.

Confezioni: 42, 84, 90 o 294 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Adempas compresse rivestite con film da 0,5 mg

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas compresse rivestite con film da 1 mg

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas compresse rivestite con film da 1,5 mg

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas compresse rivestite con film da 2 mg

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas compresse rivestite con film da 2,5 mg

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2014

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film
Adempas 1 mg compresse rivestite con film
Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film
Adempas 2 mg compresse rivestite con film
Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film
riociguat

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg di riociguat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

42 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
294 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell' uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Bayer (logo)

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Adempas 0,5 mg – confezione da 42 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg - confezione da 84 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg - confezione da 90 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg - confezione da 294 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg - confezione da 42 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg - confezione da 84 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg - confezione da 90 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg - confezione da 294 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg - confezione da 42 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg - confezione da 84 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg - confezione da 90 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg - confezione da 294 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg - confezione da 42 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg - confezione da 84 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/011
Adempas 2 mg - confezione da 90 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg - confezione da 294 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg - confezione da 42 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg - confezione da 84 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/014
Adempas 2,5 mg - confezione da 90 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg - confezione da 294 compresse rivestite con film - EU/1/13/907/020

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CONFEZIONI BLISTER DA 42, 84, 90, 294 COMPRESSE RIVESTITE CON FILM

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adempas 0,5 mg compresse
Adempas 1 mg compresse
Adempas 1,5 mg compresse
Adempas 2 mg compresse
Adempas 2,5 mg compresse
riociguat

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer (Logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

Adempas 1 mg compresse rivestite con film

Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

Adempas 2 mg compresse rivestite con film

Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

riociguat

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Adempas e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Adempas
3. Come prendere Adempas
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Adempas
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Adempas e a cosa serve

Adempas contiene il principio attivo riociguat. Riociguat è un tipo di medicinale chiamato stimolatore della guanilato-ciclastasi (sGC). La sua azione consiste nella dilatazione delle arterie polmonari (i vasi sanguigni che collegano il cuore ai polmoni): in tal modo, aiuta il cuore a pompare il sangue nei polmoni. Adempas può essere usato per trattare adulti affetti da certe forme di ipertensione polmonare, una condizione in cui questi vasi sanguigni si restringono, rendendo più difficile al cuore pompare sangue attraverso di essi e portando ad un aumento della pressione sanguigna nei vasi. Poiché il cuore deve lavorare più intensamente del normale, le persone con ipertensione polmonare provano stanchezza, capogiri e respiro affannoso. Allargando le arterie ristrette, Adempas porta ad un miglioramento della capacità di condurre attività fisiche.

Adempas è usato in ciascuna delle seguenti due forme di ipertensione polmonare:

- **ipertensione polmonare tromboembolica cronica (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension CTEPH*)**
Nella CTEPH, i vasi sanguigni del polmone sono bloccati o ristretti da coaguli di sangue. Adempas può essere utilizzato nei pazienti con CTEPH che non possono essere operati, oppure dopo l'intervento chirurgico nei pazienti nei quali l'aumentata pressione sanguigna nei polmoni persiste o si ripresenta.
- **certi tipi di ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension PAH*)**
Nella PAH, la parete dei vasi sanguigni dei polmoni è ispessita e i vasi si restringono. Adempas può essere prescritto solo per certe forme di PAH, come ad esempio la PAH idiopatica (la causa della PAH è sconosciuta), PAH ereditaria e PAH causata da patologia del tessuto connettivo. Il medico verificherà questi aspetti. Adempas può essere assunto da solo o insieme a determinati altri medicinali utilizzati per il trattamento della PAH.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Adempas

Non prenda Adempas:

- se sta assumendo determinati medicinali denominati **inibitori di PDE5** (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil). Questi medicinali sono utilizzati per il trattamento della pressione sanguigna elevata nelle arterie dei polmoni (PAH) o della disfunzione erettile.
- se ha **gravi problemi al fegato** (grave compromissione epatica, Child Pugh C).
- se è **allergico** a riociguat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è **in gravidanza**.
- se sta assumendo **nitrati** o **donatori di ossido d'azoto** (come il nitrito d'amile) sotto qualsiasi forma, medicinali utilizzati spesso per il trattamento della pressione sanguigna elevata, di dolori al torace o di malattie del cuore. Essi includono anche le droghe voluttuarie chiamate "poppers".
- se ha una **bassa pressione sanguigna** (pressione sanguigna sistolica inferiore a 95 mm Hg) prima di iniziare il primo trattamento con questo medicinale.
- in caso di aumento della pressione della circolazione polmonare associata a cicatrizzazione polmonare di causa non nota (polmonite interstiziale idiopatica).

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, **si rivolga innanzitutto al medico** e non prenda Adempas.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Adempas se:

- recentemente ha avuto una grave **perdita di sangue dai polmoni** o è stato sottoposto a un trattamento per arrestare l'**emissione di sangue con la tosse** (embolizzazione dell'arteria bronchiale).
- assume **medicinali che fluidificano il sangue** (anticoagulanti), perché questo può causare perdite di sangue dai polmoni. Il medico la sottoporrà a controlli a intervalli regolari.
- avverte **affanno** durante il trattamento con questo medicinale: ciò può essere dovuto all'accumulo di liquido nei polmoni. In tal caso, informi il medico.
- ha sintomi di **bassa pressione** (ipotensione) come vertigini, stordimento, o svenimento o se sta assumendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna o medicinali che causano un aumento della minzione o se ha problemi al cuore o di circolazione. Il medico può decidere di monitorare la sua pressione sanguigna. Se ha più di 65 anni vi è un rischio maggiore di abbassamento della pressione sanguigna.
- i **reni non funzionano come dovrebbero** (clearance della creatinina <30 ml/min) o se si sottopone a **dialisi**, perché l'uso di questo medicinale non è raccomandato.
- **ha problemi al fegato di entità moderata** (compromissione epatica, Child Pugh B).
- inizia o smette di **fumare** durante il trattamento con questo medicinale, perché questo può influenzare il livello di riociguat nel sangue.

Adempas le verrà somministrato solo per particolari tipi di ipertensione arteriosa polmonare (PAH), vedere paragrafo 1. Non c'è esperienza nell'uso di Adempas in altri tipi di PAH. Perciò non si raccomanda l'uso di Adempas in altri tipi di PAH. Il medico verificherà se Adempas è adatto a lei.

Bambini e adolescenti

L'uso di Adempas nei bambini e negli adolescenti (di età inferiore ai 18 anni) deve essere evitato perché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite per questa fascia di età.

Altri medicinali e Adempas

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare medicinali utilizzati per:

- pressione sanguigna elevata o malattie del cuore (come nitrati e nitrito d'amile) sotto qualsiasi forma, perché non deve assumere questi medicinali insieme ad Adempas.
- pressione sanguigna elevata nei vasi polmonari (le arterie polmonari), perché non deve assumere certi medicinali (sildenafil e tadalafil) insieme ad Adempas. Altri medicinali per la pressione sanguigna elevata nei vasi polmonari (PAH), come bosentan e iloprost, possono essere usati con Adempas, ma deve prima dirlo al medico.
- disfunzione erettile (come sildenafil, tadalafil, vardenafil), perché non deve assumere questi medicinali insieme ad Adempas.
- infezioni fungine (come ketoconazolo, itraconazolo).
- infezione da HIV (come ritonavir).
- epilessia (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitone).
- depressione (erba di S. Giovanni).
- prevenzione del rigetto di organi trapiantati (ciclosporine).
- dolore alle giunture ed ai muscoli (acido niflumico)
- cancro (come erlotinib, gefitinib).
- malattie dello stomaco o bruciore di stomaco (antiacidi come idrossido di alluminio/idrossido di magnesio). Gli antiacidi devono essere assunti almeno due ore prima o un'ora dopo l'assunzione di Adempas.
- nausea, vomito (sentirsi o stare male) (come granisetron).

Abitudine al fumo

Se fuma è opportuno che smetta, perché il fumo può ridurre l'efficacia di queste compresse. Informi il medico se fuma o se smette di fumare durante il trattamento.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non prenda Adempas durante la gravidanza. Se esiste la possibilità che inizi una gravidanza, adotti metodi contraccettivi affidabili finché assume queste compresse. Si consiglia di effettuare mensilmente test di gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Allattamento

Se sta allattando o desidera allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, perché potrebbe essere nocivo per il bambino. Non deve allattare con latte materno mentre prende questo medicinale. Il medico deciderà se deve smettere di allattare o interrompere il trattamento con Adempas.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Adempas altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Può causare effetti indesiderati come capogiro. Lei deve essere consapevole degli effetti indesiderati dovuti a questo medicinale prima di guidare o utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4).

Adempas contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Adempas contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Adempas

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il trattamento deve essere iniziato e controllato esclusivamente da un medico esperto nel trattamento della CTEPH o della PAH. Nelle prime settimane di trattamento, il medico dovrà misurare la pressione sanguigna a intervalli regolari. Adempas è disponibile in diversi dosaggi; con i controlli regolari della pressione sanguigna all'inizio del trattamento, il medico si assicurerà che lei stia assumendo la dose corretta.

Compresse frantumate:

Se ha problemi a deglutire le compresse intere, chiedi al medico in quale altro modo può prendere Adempas. La compressa può essere frantumata e mescolata con acqua o con un cibo morbido come della composta di mele subito prima di prenderla.

Dose

La dose iniziale raccomandata è 1 compressa da 1 mg da assumere 3 volte al giorno per 2 settimane. Le compresse devono essere assunte 3 volte al giorno, approssimativamente a distanza di 6-8 ore. Le compresse possono generalmente essere assunte con o senza cibo.

Comunque, se lei è predisposto all'ipotensione, come misura precauzionale si raccomanda di non cambiare da un regime di assunzione di Adempas dopo i pasti ad un regime a digiuno, perché questo può avere un effetto su come lei reagisce ad Adempas.

Il medico aumenterà la dose ogni 2 settimane fino a un massimo di 2,5 mg 3 volte al giorno (dose massima giornaliera pari a 7,5 mg), a meno che lei non manifesti un qualsiasi effetto indesiderato o abbia la pressione sanguigna molto bassa. In questo caso, il medico le prescriverà Adempas alla dose più alta che lei tollera bene. Per alcuni pazienti, dosi più basse tre volte al giorno possono essere sufficienti; il medico stabilirà la dose ottimale.

Note particolari per i pazienti con problemi ai reni o al fegato

Informi il medico se ha problemi ai reni o al fegato. È possibile che la dose che assume debba essere modificata. Se ha gravi problemi al fegato (Child Pugh C), non prenda Adempas.

Persone di 65 anni o più

Se ha 65 anni o più, il medico userà particolare cautela nell'aggiustare la dose di Adempas, perché esiste un rischio maggiore di abbassamento della pressione sanguigna.

Considerazioni particolari per pazienti che fumano

Deve informare il medico se inizia o smette di fumare durante il trattamento con questo medicinale. La dose può essere aggiustata.

Se prende più Adempas di quanto deve

Se ha preso più compresse di quanto deve e manifesta un qualsiasi effetto indesiderato (vedere paragrafo 4), contatti il medico. Se la pressione sanguigna si abbassa (il che può causare capogiro), può avere bisogno di cure mediche immediate.

Se dimentica di prendere Adempas

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica una dose, prosegua con la dose successiva secondo il programma stabilito.

Se interrompe il trattamento con Adempas

Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico, perché questo medicinale previene la progressione della malattia. Se il trattamento deve essere interrotto per 3 giorni o più, informi il medico prima di riprendere il trattamento.

Se sta passando tra sildenafil o tadalafil e Adempas

- se sta interrompendo il trattamento con sildenafil, deve aspettare almeno 24 ore prima di assumere Adempas
- se sta interrompendo il trattamento con tadalafil, deve aspettare almeno 48 ore prima di assumere Adempas
- se sta interrompendo Adempas per passare ad un altro medicinale denominato inibitore di PDE5 (ad esempio sildenafil o tadalafil), deve aspettare almeno 24 ore dall'ultima dose di Adempas prima di assumere l'inibitore di PDE5.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono:

- **emissione di sangue con la tosse** (emottisi) (effetto indesiderato comune, può interessare fino a 1 persona su 10),
- **una perdita di sangue acuta dai polmoni** (emorragia polmonare) può causare l'emissione di sangue con la tosse, sono stati osservati casi con esito fatale (effetto indesiderato non comune, può interessare fino a 1 persona su 100).

Se si verificano, **contatti immediatamente il medico**, perché può aver bisogno di cure mediche urgenti.

Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- mal di testa
- capogiro
- disturbi della digestione (dispepsia)
- gonfiore agli arti (edema periferico)
- diarrea
- sensazione di malessere (nausea e vomito)

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- infiammazione dello stomaco (gastrite)
- infiammazione dell'apparato digerente (gastroenterite)
- riduzione del numero di globuli rossi (anemia), che si manifesta con pallore, debolezza o mancanza di respiro
- consapevolezza del battito cardiaco irregolare, forte o rapido (palpitazione)
- bassa pressione sanguigna (ipotensione)
- perdita di sangue dal naso (epistassi)
- difficoltà a respirare attraverso il naso (congestione nasale)
- dolore allo stomaco, all'intestino o all'addome (dolore gastrointestinale e addominale)
- bruciore di stomaco (malattia da reflusso gastro-esofageo)
- difficoltà a deglutire (disfagia)
- stitichezza
- meteorismo (distensione addominale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Adempas

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Adempas

- Il **principio attivo** è riociguat. *Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film*
Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di riociguat.
- Adempas 1 mg compresse rivestite con film*
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di riociguat.
- Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film*
Ogni compressa rivestita con film contiene 1,5 mg di riociguat.
- Adempas 2 mg compresse rivestite con film*
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di riociguat.
- Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film*
Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di riociguat.

- **Gli altri componenti** sono:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, crospovidone (tipo B), ipromellosa 5 cP, lattosio monoidrato, magnesio stearato e sodio laurilsolfato (vedere al termine del paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul lattosio).

Film di rivestimento: idrossipropilcellulosa, ipromellosa 3 cP, glicole propilenico (E 1520) e biossido di titanio (E 171).

Adempas 1 mg, 1,5 mg compresse contengono anche ossido di ferro giallo (E 172).

Adempas 2 mg e 2,5 mg compresse contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Adempas e contenuto della confezione

Adempas è una compressa rivestita con film:

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

- *compressa da 0,5 mg:* compresse di colore bianco, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 0,5 e "R" sull'altro lato.

Adempas 1 mg compresse rivestite con film

- *compressa da 1 mg:* compresse di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 1 e "R" sull'altro lato.

Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

- *compressa da 1,5 mg:* compresse di colore giallo-arancio, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 1,5 e "R" sull'altro lato.

Adempas 2 mg compresse rivestite con film

- *compressa da 2 mg:* compresse di colore arancio chiaro, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 2 e "R" sull'altro lato.

Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

- *compressa da 2,5 mg:* compresse di colore rosso-arancio, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 2,5 e "R" sull'altro lato.

Le compresse sono disponibili in confezioni da:

- 42 compresse: due blister calendario trasparenti da 21 compresse ciascuno.
- 84 compresse: quattro blister calendario trasparenti da 21 compresse ciascuno.
- 90 compresse: cinque blister calendario trasparenti da 18 compresse ciascuno.
- 294 compresse: quattordici blister calendario trasparenti da 21 compresse ciascuno.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France Tél :+33(0) 01 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.