|  |
| --- |
| Ce document constitue les informations sur le produit approuvées pour Adempas, les modifications apportées depuis la procédure précédente qui ont une incidence sur les informations sur le produit (EMEA/H/C/002737/X/0041) étant mises en évidence.  Pour plus d’informations, voir le site web de l’Agence européenne des médicaments: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**ANNEXE I**

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de riociguat.

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de riociguat.

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1,5 mg de riociguat.

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de riociguat.

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de riociguat.

Excipient à effet notoire :

*Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé de 0,5 mg contient 37,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

*Adempas 1 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé de 1 mg contient 37,2 mg de lactose (sous forme monohydratée).

*Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé de 1,5 mg contient 36,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

*Adempas 2 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé de 2 mg contient 36,3 mg de lactose (sous forme monohydratée).

*Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé de 2,5 mg contient 35,8 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

* *Comprimé de 0,5 mg :* comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 0.5 » et de la lettre « R » sur l’autre face.
* *Comprimé de 1 mg :* comprimés jaune pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1 » et de la lettre « R » sur l’autre face.
* *Comprimé de 1,5 mg :* comprimés jaune orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1.5 » et de la lettre « R » sur l’autre face.
* *Comprimé de 2 mg :* comprimés orange pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2 » et de la lettre « R » sur l’autre face.
* *Comprimé de 2,5 mg :* comprimés rouge orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2.5 » et de la lettre « R » sur l’autre face.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

Adempas est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant

* une HTP-TEC inopérable,
* une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical,

dans le but d’améliorer la capacité à l’effort (voir rubrique 5.1).

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

*Adultes*

Adempas, en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l’endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d’améliorer la capacité à l’effort (voir rubrique 5.1).

*Population pédiatrique*

Adempas est indiqué en association avec un antagoniste des récepteurs de l’endothéline chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III (voir rubrique 5.1).

**4.2 Posologie et mode d’administration**

Le traitement doit être exclusivement initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l’HTP-TEC ou de l’HTAP.

Posologie

*Dose initiale*

La dose initiale recommandée est de 1 mg 3 fois par jour pendant 2 semaines en respectant un intervalle d’environ 6 à 8 heures entre chaque prise (voir rubrique 5.2).

*Phase d’adaptation de la posologie*

Patients adultes

La dose doit ensuite être augmentée de 0,5 mg 3 fois par jour en respectant un intervalle de 2 semaines, jusqu’à la dose maximale de 2,5 mg 3 fois par jour, si la pression artérielle systolique est ≥ 95 mmHg et si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d’hypotension.Chez certains patients présentant une HTAP, la dose de 1,5 mg 3 fois par jour peut suffire pour obtenir une réponse adéquate en termes de distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TDM6) (voir rubrique 5.1).

En cas de diminution de la pression artérielle systolique en dessous de 95 mmHg, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d’hypotension, la dose doit être maintenue. Si, à tout moment pendant la phase d’ajustement de la dose, le patient présente une pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg, et des signes ou des symptômes d’hypotension, la dose doit être réduite de 0,5 mg lors des 3 prises journalières.

Enfants et adolescents atteints d’HTAP âgés de 6 ans à < 18 ans et pesant ≥ 50 kg

Adempas, comprimé est disponible pour une utilisation pédiatrique chez les patients pesant ≥ 50 kg.

La dose de riociguat doit être ajustée en fonction de la pression artérielle systolique du patient et de la tolérance qui sera évaluée par le médecin traitant/professionnel de santé. Si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d’hypotension et si la pression artérielle systolique est ≥ 90 mmHg chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans ou ≥ 95 mmHg chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans, la dose pourra être augmentée de 0,5 mg 3 fois par jour en respectant un intervalle de 2 semaines jusqu’à la dose maximale de 2,5 mg 3 fois par jour.

En cas de baisse de la pression artérielle systolique en dessous de ces valeurs, tant que le patient ne présente aucun signe ou symptôme d’hypotension, la dose sera maintenue. Si à tout moment au cours de la phase d’ajustement de la dose le patient présente une pression artérielle systolique inférieure aux valeurs mentionnées ci-dessus, et s’il présente des signes ou symptômes d’hypotension, la dose doit être réduite de 0,5 mg lors des 3 prises journalières.

*Dose d’entretien*

La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique doit être maintenue, sauf si des signes et symptômes d’hypotension apparaissent.

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 7,5 mg (soit 2,5 mg 3 fois par jour) chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg.

En cas d’oubli, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante à l’heure habituelle.

En cas d’intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée à tout moment.

Enfants et adolescents atteints d’HTAP pesant moins de 50 kg

Adempas est disponible sous forme de granulés pour suspension buvable pour le traitement des patients pédiatriques atteints d’HTAP âgés d’au moins 6 ans et pesant moins de 50 kg – voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d’Adempas granulés pour suspension buvable pour plus d’information. En cas de changement du poids corporel, les patients peuvent passer d’une formulation à l’autre (comprimés ou suspension buvable).

*Interruption du traitement*

Si le traitement est interrompu pendant 3 jours ou plus, il sera réinstauré à la dose de 1 mg 3 fois par jour pendant 2 semaines et sera poursuivi selon le schéma d'adaptation de la posologie décrit ci-dessus.

*Relai entre les traitements par les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et le riociguat*

Le sildénafil doit être arrêté au moins 24 heures avant l'administration de riociguat chez les adultes, les adolescents et les enfants.

Le tadalafil doit être arrêté au moins 48 heures avant l'administration de riociguat chez les adultes et au moins 72 heures avant chez les adolescents et enfants.

Le riociguat doit être arrêté au moins 24 heures avant l'administration d’un inhibiteur de la PDE-5 chez les adultes et les enfants.

Il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hypotension à chaque changement de traitement (voir rubriques 4.3, 4.5 et 5.1).

Populations particulières

L’adaptation posologique individuelle lors de l’initiation du traitement permet d’ajuster la dose pour chaque patient.

*Sujets âgés*

Chez les sujets âgés (65 ans ou plus), le risque d’hypotension est plus élevé. Par conséquent, l’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*

Le riociguat n’a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Une augmentation de l’exposition systémique du riociguat a été observée chez les patients atteints d’une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (voir rubrique 5.2). Par conséquent, l’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence chez ces patients.

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique.

*Insuffisance rénale*

Les données sont limitées chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et aucune donnée n’est disponible chez les patients dialysés. En conséquence, l’utilisation du riociguat n’est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de < 80 à 30 mL/min), l’exposition systémique du riociguat observée était plus élevée (voir rubrique 5.2). Le risque d’hypotension est plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. L’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale.

*Traitements concomitants en doses stables par les inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)*

L’administration concomitante de riociguat et d’inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-gp ou de la BCRP, tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir), entraîne une augmentation de l’exposition du riociguat (voir rubrique 4.5). Chez les patients traités à doses stables avec des inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-gp ou de la BCRP, il est recommandé d’initier le traitement par riociguat à la dose de 0,5 mg 3 fois par jour afin de réduire le risque d’hypotension. Les signes et les symptômes d’hypotension doivent être surveillés à l’initiation et pendant le traitement.

Il est également recommandé de réduire la dose chez les patients traités avec des doses de riociguat supérieures ou égales à 1,0 mg en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'hypotension (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans recevant un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P‑gp ou de la BCRP.

*Population pédiatrique*

La tolérance et l’efficacité du riociguat n’ont pas été établies dans les populations pédiatriques suivantes :

* Enfants âgés de < 6 ans (voir rubrique 4.1), pour des raisons de sécurité. Des données non cliniques ont mis en évidence des effets indésirables sur la croissance osseuse (voir rubrique 5.3).
* Enfants âgés de 6 à < 12 ans présentant une HTAP et une pression artérielle systolique < 90 mmHg lors de l’initiation du traitement (voir rubrique 4.3)
* Enfants et adolescents âgés de 12 à < 18 ans présentant une HTAP et une pression artérielle systolique < 95 mmHg lors de l’initiation du traitement (voir rubrique 4.3)
* Enfants et adolescents âgés de < 18 ans présentant une HTP-TEC (voir rubrique 4.1).

Aucune donnée issue d’essai clinique n’est disponible. Par conséquent, l’utilisation du riociguat n’est pas recommandée dans ces populations.

*Tabagisme*

Il doit être conseillé aux fumeurs d’arrêter de fumer en raison du risque de réponse plus faible au traitement. Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Une augmentation de la posologie jusqu’à la dose maximale de 2,5 mg 3 fois par jour peut être nécessaire chez les fumeurs ou les patients qui commencent à fumer pendant le traitement (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients qui arrêtent de fumer.

Mode d’administration

Voie orale.

*Prise alimentaire*

Le riociguat peut être pris au cours ou en dehors des repas. Néanmoins, les concentrations plasmatiques de riociguat peuvent être plus élevées en cas de prise à jeun comparativement à une prise au cours du repas. Par conséquent, par mesure de précaution, les alternances entre une prise à jeun de riociguat et une prise au cours du repas de riociguat ne sont pas recommandées chez les patients sujets à l’hypotension (voir rubrique 5.2).

*Comprimés écrasés*

Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés entiers, les comprimés d’Adempas peuvent être écrasés et mélangés à de l’eau ou à des aliments semi liquides juste avant leur administration par voie orale (voir rubrique 5.2).

**4.3 Contre-indications**

* Traitement concomitant par les inhibiteurs de la phosphodiésterase-5 (IPDE-5) tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil (voir rubriques 4.2 et 4.5).
* Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).
* Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients (voir rubrique 6.1).
* Grossesse (voir rubriques 4.4 ; 4.5 et 4.6).
* Traitement concomitant par les dérivés nitrés ou les produits dits "donneurs de monoxyde d’azote" (ex : nitrite d’amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les "poppers" (voir rubrique 4.5).
* Traitement concomitant avec d’autres stimulateurs de la guanylate cyclase soluble.
* Initiation du traitement chez :
* les enfants âgés de 6 à < 12 ans présentant une pression artérielle systolique < 90 mmHg,
* les patients de ≥ 12 à < 18 ans présentant une pression artérielle systolique < 95 mmHg.
* Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) (voir rubrique 5.1).

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

Dans l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), les études avec riociguat ont été réalisées principalement chez des patients présentant une HTAP idiopathique ou héritable, ou une HTAP associée à une connectivite. L’utilisation de riociguat dans d’autres formes d’HTAP n'ayant pas été étudiée n’est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Dans l’HTP-TEC, la thromboendartériectomie constitue le seul traitement potentiellement curatif et doit rester le traitement envisagé en première intention. Avant d'initier un traitement par riociguat, l'opérabilité des patients présentant une HTP-TEC doit être évaluée dans un centre expert ayant compétence dans ce domaine.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver considérablement l'hémodynamique des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, l’administration de riociguat n’est pas recommandée chez ces patients. En cas d'apparition d’œdème aigu du poumon lors de l'administration de riociguat, l'existence d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être évoquée et le traitement par riociguat doit être interrompu.

Hémorragie pulmonaire

Chez les patients atteints d’hypertension pulmonaire, le risque d’hémorragie broncho-alvéolaire est accru, en particulier chez les patients sous traitement anticoagulant. Une surveillance attentive selon la pratique médicale conventionnelle est recommandée chez les patients sous anticoagulant.

Le risque d’hémorragie intra-alvéolaire grave pouvant engager le pronostic vital, peut être encore augmenté chez les patients traités par riociguat notamment en présence de facteurs de risque, tels que des épisodes d’hémoptysie grave récents même contrôlés par une embolisation artérielle bronchique. L’utilisation de riociguat doit être évitée chez les patients ayant des antécédents d’hémoptysie grave ou ayant déjà subi une embolisation artérielle bronchique. En cas d’hémorragie pulmonaire, le médecin prescripteur doit régulièrement évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par riociguat.

La proportion de patients ayant présenté des saignements graves a été de 2,4 % (12/490 patients) sous riociguat et 0/214 patients traités par placebo. 1 % (5/490) des patients traités par riociguat et 0/214 des patients traités par placebo ont présenté des hémoptysies graves, dont un évènement d'issue fatale.

Les hémorragies graves incluaient également 2 hémorragies vaginales, 2 hémorragies au site du cathéter, 1 hématome sous-dural, 1 hématémèse, et 1 hémorragie intra-abdominale.

Hypotension

Les propriétés vasodilatatrices du riociguat peuvent entrainer une diminution de la pression artérielle systémique. Avant de prescrire le riociguat, il convient de prendre en considération le risque potentiel d'effets délétères liés à la survenue d'une hypotension chez les patients à risque tels que les patients avec un traitement antihypertenseur concomitant, une hypotension de repos, une hypovolémie, une cardiopathie avec obstruction de la voie d’éjection ventriculaire gauche ou un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Le riociguat ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg (voir rubrique 4.3).

Les sujets âgés de plus de 65 ans présentent un risque plus élevé d’hypotension. Par conséquent, la prudence est requise chez ces patients.

Insuffisance rénale

Les données sont limitées chez les patients adultes atteints d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute) et aucune donnée n’est disponible chez les patients dialysés. L’utilisation de riociguat n’est donc pas recommandée chez ces patients.

Des patients atteints d’insuffisance rénale légère ou modérée ont été inclus dans les études pivots. Une augmentation de l’exposition au riociguat a été observée chez ces patients (voir rubrique 5.2). Le risque d’hypotension étant plus élevé chez ces patients, l’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.

Insuffisance hépatique

Le riociguat n’a pas été étudié chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3). Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l’exposition au riociguat chez les patients atteints d’insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (voir rubrique 5.2). L’adaptation posologique individuelle chez ces patients doit être effectuée avec prudence.

Le riociguat n’a pas été étudié chez les patients présentant une élévation des enzymes aminotransférases hépatiques de plus de 3 fois supérieure à la limite supérieure de la normale (> 3 x LSN) ou de la bilirubine directe (> 2 x LSN) avant l’initiation du traitement. L’utilisation de riociguat n’est donc pas recommandée chez ces patients.

Grossesse/contraception

Le riociguat est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Il est recommandé d’effectuer un test de grossesse tous les mois.

Fumeurs

Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Un ajustement de la dose peut être nécessaire chez les patients qui commencent ou qui arrêtent de fumer pendant le traitement par riociguat (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients à effet notoire

*Adempas contient du lactose*

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

*Adempas contient du sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

Les études d’interactions ont été réalisées uniquement chez l’adulte. Par conséquent, l’ampleur de ces interactions dans la population pédiatrique n’est pas connue. Les données obtenues chez l’adulte concernant les interactions et les mises en garde figurant dans la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Interactions pharmacodynamiques

*Dérivés nitrés*

Dans une étude clinique, la dose la plus élevée de riociguat (2,5 mg 3 fois par jour) a potentialisé l’effet hypotenseur de la nitroglycérine sublinguale (0,4 mg) administrée 4 et 8 heures après la prise de riociguat. Par conséquent, l’administration concomitante de riociguat et de dérivés nitrés ou de produits dits "donneurs de monoxyde d’azote" (ex : nitrite d’amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les "poppers", est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

*Inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (IPDE-5)*

Les études précliniques conduites sur les modèles animaux ont mis en évidence un effet hypotenseur systémique additif lorsque riociguat était associé au sildénafil ou au vardénafil. L’effet additif sur la pression artérielle systémique était majoré avec des doses plus élevées dans certains cas.

Dans une étude exploratoire sur les interactions, menée chez 7 patients présentant une HTAP et recevant un traitement par sildénafil à dose stable (20 mg 3 fois par jour), des doses uniques de riociguat (0,5 mg et 1 mg séquentiellement) ont produit un effet additif sur l’hémodynamique. Des doses supérieures à 1 mg de riociguat n’ont pas été évaluées dans cette étude.

Une étude sur 12 semaines menée chez 18 patients présentant une HTAP a comparé l'association de sildénafil à dose stable (20 mg 3 fois par jour) avec le riociguat (1,0 mg à 2,5 mg 3 fois par jour), par rapport au sildénafil utilisé seul. Lors de la phase d’extension à long terme de l’étude (étude non contrôlée), un taux élevé de sorties d'étude prématurées, principalement dues à une hypotension, a été observé avec l’association de sildénafil et de riociguat. Aucun bénéfice clinique n’a été mis en évidence avec l'association sildénafil/riociguat dans la population étudiée.

L’utilisation concomitante de riociguat avec les inhibiteurs de la PDE-5 (tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil) est contre-indiquée (voir rubriques 4.2 et 4.3).

RESPITE était une étude non contrôlée de 24 semaines visant à étudier le relai des traitements par inhibiteurs de la PDE-5 par le riociguat chez 61 patients adultes présentant une HTAP et en état stable sous traitement par inhibiteurs de la PDE-5. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle OMS III et 82% étaient traités par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE). Lors du relai des inhibiteurs de la PDE-5 par le riociguat, le temps médian sans traitement pour le sildénafil était de 1 jour et pour le tadalafil de 3 jours. Globalement, le profil de sécurité observé dans l'étude était comparable à celui observé dans les essais pivots, et aucun effet indésirable grave n'a été signalé pendant la période de transition. Six patients (10%) ont présenté au moins une aggravation clinique, dont 2 décès non liés au médicament de l’étude. Les modifications par rapport aux valeurs initiales des critères tels que l’amélioration du test de marche de 6 min (TDM6) (+ 31m), des taux de prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral (NT-proBNP) (-347 pg/mL), de la répartition, en pourcentage, de la classe fonctionnelle (CF) OMS I /II/III/IV (2 % / 52 % / 46 % / 0 %), et de l’index cardiaque (+0,3L/min/m2) ont suggeré un bénéfice chez des patients sélectionnés.

*Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble*

Le traitement concomitant par le riociguat et d’autres stimulateurs de la guanylate cyclase soluble est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

*Warfarine/Dérivés coumariniques*

Le traitement concomitant par le riociguat et la warfarine n’a pas modifié le temps de Quick induit par l’anticoagulant. L’utilisation concomitante de riociguat et d’autres dérivés coumariniques (ex : phenprocoumone) ne devrait pas non plus modifier le temps de Quick.

L’absence d’interactions pharmacocinétiques entre le riociguat et la warfarine, un substrat du cytochrome P2C9, a été démontrée *in vivo*.

*Acide acétylsalicylique*

Le riociguat n’a pas potentialisé l'effet de l’acide acétylsalicylique sur le temps de saignement et n’a pas modifié l’agrégation plaquettaire chez l’homme.

Effets d’autres substances sur le riociguat

Le riociguat est principalement éliminé par métabolisme oxydatif via le cytochrome P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) ainsi que sous forme inchangée par excrétion biliaire / fécale directe et par excrétion rénale par filtration glomérulaire.

*Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP*

L'utilisation concomitante du riociguat avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp et de la BCRP, tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, posaconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir) entraîne une augmentation marquée de l'exposition systémique du riociguat: L’administration concomitante de combinaisons HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) a entraîné une augmentation de l’ASC (Aire Sous la Courbe) moyenne du riociguat jusqu’à environ 160% et une augmentation d’environ 30 % de la Cmax moyenne. Le profil de sécurité observé chez des patients infectés par le VIH et recevant une dose unique de 0,5 mg de riociguat avec différentes associations de traitements contre le VIH dans le cadre d’une HAART est globalement comparable à celui des autres populations de patients. L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour a entraîné une augmentation de 150 % (intervalle allant jusqu'à 370 %) de l'ASC moyenne du riociguat et une augmentation de 46 % de la Cmax moyenne. La demi-vie terminale a augmenté de 7,3 à 9,2 heures et la clairance corporelle totale a diminué de 6,1 à 2,4 L/h.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas de façon individuelle avant de prescrire le riociguat à des patients recevant un traitement stable par les inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BRCP.

Pour réduire le risque d’hypotension lorsqu’un traitement par riociguat est débuté chez des patients traités avec des doses stables d’inhibiteurs puissants du cytochrome P (principalement CYP1A1 et CYP3A4) et de la P-gp ou de la BCRP, il est recommandé de réduire la dose d’initiation. Il est également recommandé de surveiller l’apparition de signes et symptômes d’hypotension chez ces patients (voir rubrique 4.2).

L’initiation d’un traitement par inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP n’est pas recommandée chez des patients traités avec des doses stables de riociguat, en raison du manque de données disponibles permettant d'établir la posologie adaptée. Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

*Utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP1A1, de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9*

Parmi les isoformes recombinantes du cytochrome P étudiées *in vitro*, le CYP1A1 s'est révélé le plus actif dans la formation du principal métabolite du riociguat. Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants du CYP1A1, l’erlotinib et le géfitinib étant ceux qui présentent le plus fort pouvoir inhibiteur *in vitro*. Par conséquent, les interactions médicamenteuses par inhibition du CYP1A1 peuvent entraîner une augmentation de l’exposition systémique du riociguat, en particulier chez les fumeurs (voir rubrique 5.2). Les inhibiteurs puissants du CYP1A1 doivent être utilisés avec prudence.

Les inhibiteurs des UDP-glycosyltransférases (UGT) 1A1 et 1A9 peuvent augmenter l’exposition systémique du métabolite pharmacologiquement actif M1 du riociguat (activité pharmacologique : 1/10e à 1/3e de celle du riociguat). En cas d’administration concomitante avec ces molécules, voir les recommandations concernant l’adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

*Utilisation concomitante avec d’autres inhibiteurs du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP*

Les médicaments inhibant fortement les protéines de transport P‑gp et BCRP, tels que la ciclosporine A (immunosuppresseur), doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique 5.2).

*Utilisation concomitante avec des médicaments augmentant le pH gastrique*

La solubilité du riociguat est réduite à pH neutre en comparaison avec un milieu acide. L’utilisation concomitante de médicaments augmentant le pH gastro-intestinal peut entrainer une diminution de la biodisponibilité orale.

L’administration concomitante d’hydroxyde d’aluminium ou d’hydroxyde de magnésium (antiacide) a réduit l’ASC moyenne du riociguat de 34 % et la Cmax moyenne de 56 % (voir rubrique 4.2*)*. Les antiacides doivent être pris au moins 2 heures avant ou 1 heure après le riociguat.

*Utilisation concomitante avec des inducteurs du cytochrome P3A4*

Le bosentan, décrit comme un inducteur modéré du CYP3A4, a entraîné une réduction de 27 % des concentrations plasmatiques à l’état d’équilibre du riociguat chez les patients atteints d’HTAP (voir rubriques 4.1 et 5.1). En cas d’administration concomitante avec le bosentan, voir les recommandations concernant l’adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

L’utilisation concomitante de riociguat et des inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis, p. ex.) peut également entraîner une diminution de la concentration plasmatique du riociguat. En cas d’administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4, voir les recommandations concernant l’adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

*Tabagisme*

Chez les fumeurs, l’exposition au riociguat est réduite de 50 à 60 % (voir rubrique 5.2*).* Il doit être donc conseillé aux patients d’arrêter de fumer (voir rubrique 4.2).

Effets du riociguat sur d’autres substances

Le riociguat et son principal métabolite sont des inhibiteurs puissants du CYP1A1 *in vitro*. Par conséquent, le risque d’interactions médicamenteuses cliniquement significatives lors de la prise concomitante de médicaments métabolisés majoritairement par le CYP1A1, comme le sont l’erlotinib ou le granisétron, ne peut pas être exclu.

Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, le riociguat et son principal métabolite n'exercent pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les principaux cytochrome P (notamment le CYP3A4) ni sur les protéines de transport (telles que la P-gp ou la BCRP), *in vitro*.

Les patientes ne doivent pas être enceintes pendant le traitement par riociguat (voir rubrique 4.3). Au cours d'une étude chez des volontaires saines, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol lors de l'administration concomitante de riociguat (2,5 mg 3 fois par jour). Au vu de cette étude et compte tenu du fait que le riociguat n’est pas inducteur des enzymes impliquées dans le métabolisme des contraceptifs oraux, aucune interaction pharmacocinétique n’est donc attendue avec les autres contraceptifs hormonaux.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Femmes en âge de procréer / contraception

Les femmes et les adolescentes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lors du traitement par riociguat.

Grossesse

Il n’existe pas de données concernant l’utilisation de riociguat chez la femme enceinte. Les études menées chez l’animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et un passage placentaire (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l’utilisation du riociguat est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Des tests de grossesse mensuels sont recommandés.

Allaitement

Aucune donnée n’est disponible concernant l’utilisation de riociguat pendant l’allaitement. Les données recueillies chez l’animal indiquent que le riociguat est excrété dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d’effets indésirables graves chez l’enfant allaité, le riociguat ne doit pas être utilisé pendant l’allaitement. L'existence d'un risque potentiel pour l’enfant allaité n'est pas exclue. L’allaitement doit être interrompu pendant le traitement par riociguat.

Fertilité

Aucune étude spécifique n’a été menée chez l’homme pour évaluer les effets de riociguat sur la fertilité. Lors d’une étude de toxicité sur la reproduction conduite chez des rats, une diminution du poids des testicules a été observée, mais aucun effet sur la fertilité n’a été décrit (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces résultats chez l’homme n’est pas connue.

**4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le riociguat a une influence modérée sur l’aptitude à utiliser un vélo, à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements, pouvant affecter l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent attendre de connaître la manière dont ils réagissent à ce médicament avant de faire du vélo, de conduire des véhicules ou d’utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de tolérance

La tolérance du riociguat chez l’adulte a été évaluée dans des études de phase III menées chez 650 patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP ayant reçu au moins une dose de riociguat(voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance observé dans des études d’extension à long terme non contrôlées était similaire à celui observé dans les essais de phase III contrôlés par placebo.

La plupart des effets indésirables sont liés à l'effet relaxant sur les muscles lisses vasculaires ou du tractus gastro-intestinal.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenus chez ≥ 10 % des patients traités par riociguat (jusqu’à 2,5 mg 3 fois par jour), ont été : céphalées, sensations vertigineuses, dyspepsie, œdèmes périphériques, nausées, diarrhées et vomissements.

Des cas d'hémoptysies graves et d’hémorragies pulmonaires, y compris des cas d’évolution fatale, ont été observés chez des patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP traités par riociguat (voir rubrique 4.4).

Le profil de tolérance du riociguat est apparu similaire chez les patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP. Par conséquent, les effets indésirables (EI) identifiés dans les études cliniques contrôlées contre placebo sur 12 et 16 semaines sont présentés par fréquences groupées dans le tableau ci-dessous (voir tableau 1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés avec le riociguat sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d’organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1** : Effets indésirables rapportés avec le riociguat chez les patients adultes dans les études cliniques de phase III (données regroupées des études CHEST 1 et PATENT 1)

| Classes de systèmes d’organes MedDRA | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| --- | --- | --- | --- |
| Infections et infestations |  | Gastro-entérite |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique |  | Anémie (incluant les résultats biologiques correspondants) |  |
| Affections du système nerveux | Sensation vertigineuse,  Céphalée |  |  |
| Affections cardiaques |  | Palpitations |  |
| Affections vasculaires |  | Hypotension |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |  | Hémoptysie,  Épistaxis,  Congestion nasale | Hémorragie pulmonaire\* |
| Affections gastro-intestinales | Dyspepsie,  Diarrhée,  Nausées,  Vomissements | Gastrite,  Reflux gastro-œsophagien,  Dysphagie,  Douleurs gastro-intestinales et abdominales,  Constipation,  Distension abdominale |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | Œdèmes périphériques |  |  |

\* des cas d’hémorragie pulmonaire d'issue fatale ont été signalés dans les études non contrôlées d’extension à long terme

Population pédiatrique

La sécurité du riociguat a été évaluée chez 24 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans sur une durée de 24 semaines dans le cadre d’une étude non contrôlée en ouvert (PATENT-CHILD) qui comportait une phase d’adaptation individuelle de la dose débutant à 1 mg (ajustée selon le poids) pendant 8 semaines et une phase de traitement d’entretien d’une durée allant jusqu’à 16 semaines (voir rubrique 4.2), suivies d’une phase d’extension à long terme facultative. Les effets indésirables les plus fréquents, y compris pendant la phase d’extension à long terme, ont été l’hypotension et les céphalées, survenues respectivement chez 4 patients sur 24 et 2 patients sur 24.

Globalement, les données de sécurité sont cohérentes avec le profil de sécurité observé chez l’adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : [Annexe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

**4.9 Surdosage**

Chez l’adulte, des surdosages accidentels à des doses journalières totales de 9 à 25 mg de riociguat sur une durée de 2 à 32 jours ont été signalés. Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés aux doses inférieures (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré selon les besoins.

En cas d’hypotension importante, il peut être nécessaire de mettre en place des mesures de réanimation.

Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, riociguat n'est probablement pas dialysable.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs (antihypertenseurs pour l’hypertension artérielle pulmonaire),

Code ATC : C02KX05

Mécanisme d’action

Le riociguat est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC), enzyme présente dans le système cardio-pulmonaire et récepteur du monoxyde d’azote (NO). Lorsque le NO se lie à la sGC, l’enzyme catalyse la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc intracellulaire joue un rôle important au niveau de la régulation de processus qui influencent le tonus vasculaire, la prolifération, la fibrose et l’inflammation.

L’hypertension pulmonaire est associée à un dysfonctionnement endothélial, une altération de la synthèse du NO et une stimulation insuffisante de la voie NO-sGC-GMPc.

Le riociguat a un double mode d’action. Il sensibilise la sGC au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC. Le riociguat stimule également directement la sGC indépendamment du NO.

Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc et aboutit à une production accrue de GMPc.

Effets pharmacodynamiques

Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc, entrainant une amélioration significative des paramètres hémodynamiques vasculaires pulmonaires et une augmentation de la capacité à l’effort.

Une corrélation a été mise en évidence entre la concentration plasmatique de riociguat et les paramètres hémodynamiques tels que les résistances vasculaires systémique et pulmonaire, la pression artérielle systolique et le débit cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

*Efficacité chez les patients adultes présentant une HTP-TEC*

Une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude CHEST‑1) a été menée chez 261 patients adultes présentant une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) inopérable (72 %) ou une HTP-TEC persistante ou récurrente après thromboendartériectomie (28 %).

Pendant les 8 premières semaines, la dose de riociguat a été progressivement augmentée par palier de 2 semaines en fonction de la pression artérielle systolique du patient et des signes ou symptômes d’hypotension, jusqu’à atteindre la dose individuelle optimale (comprise entre 0,5 mg et 2,5 mg 3 fois par jour), laquelle a ensuite été maintenue pendant 8 semaines supplémentaires. Le critère principal d’évaluation de l’étude était l’évolution de la distance parcourue au test de marche de 6 min (TDM6) entre la valeur de base à l'inclusion et la dernière visite (semaine 16), ajustée au placebo.

Lors de la dernière visite, chez les patients traités par riociguat, l'augmentation de la distance parcourue au cours du TDM6 était de 46 m (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 25 m à 67 m ; *p* < 0,0001), comparativement au placebo. Les résultats ont été cohérents dans les principaux sous-groupes évalués (analyse en ITT, voir tableau 2).

**Tableau 2 :** Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l’étude CHEST‑1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Population globale de l’étude** | **Riociguat**  **(n = 173)** | **Placebo**  **(n = 88)** |
| TDM6 en début d’étude (m)  [ET] | 342  [82] | 356  [75] |
| Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 39  [79] | -6  [84] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | 46  25 à 67 [< 0,0001] | |
| **Patients en classe fonctionnelle III** | **Riociguat**  **(n = 107)** | **Placebo**  **(n = 60)** |
| TDM6 en début d’étude (m)  [ET] | 326  [81] | 345  [73] |
| Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 38  [75] | -17  [95] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 56  29 à 83 | |
| **Patients en classe fonctionnelle II** | **Riociguat**  **(n = 55)** | **Placebo**  **(n = 25)** |
| TDM6 en début d’étude (m)  [ET] | 387  [59] | 386  [64] |
| Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 45  [82] | 20  [51] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 25  -10 à 61 | |
| **Patients inopérables** | **Riociguat**  **(n = 121)** | **Placebo**  **(n = 68)** |
| TDM6 en début d’étude (m)  [ET] | 335  [83] | 351  [75] |
| Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 44  [84] | -8  [88] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 54  29 à 79 | |
| **Patients atteints d’HTP-TEC post-thromboendartériectomie** | **Riociguat**  **(n = 52)** | **Placebo**  **(n = 20)** |
| TDM6 en début d’étude (m)  [ET] | 360  [78] | 374  [72] |
| Variation moyenne du TDM6 par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 27  [68] | 1,8  [73] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 27  -10 à 63 | |

ET : écart type

L’amélioration de la capacité à l’effort s’est accompagnée d’une amélioration sur plusieurs critères d’évaluation secondaires cliniquement pertinents. Ces résultats ont été conformes aux améliorations observées au niveau des autres paramètres hémodynamiques.

**Tableau 3 :** Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP), le taux de NT‑proBNP et la classe fonctionnelle OMS, lors de la dernière visite de l’étude CHEST‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **RVP** | **Riociguat  (n = 151)** | | **Placebo**  **(n = 82)** |
| Début d’étude (dyn·s·cm-5)  [ET] | 790,7  [431,6] | | 779,3  [400,9] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (dyn·s·cm-5)  [ET] | -225,7  [247,5] | | 23,1  [273,5] |
| Variation ajustée au placebo (dyn·s·cm-5)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | -246,4  -303,3 à -189,5 [< 0,0001] | | |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat**  **(n = 150)** | | **Placebo**  **(n = 73)** |
| Début d’étude (ng/L)  [ET] | 1 508,3  [2 337,8] | | 1 705,8  [2 567,2] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (ng/L) [ET] | -290,7  [1 716,9] | | 76,4  [1 446,6] |
| Variation ajustée au placebo (ng/L)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | -444,0  -843,0 à -45,0 [< 0,0001] | | |
| **Évolution de la classe fonctionnelle OMS** | **Riociguat**  **(n = 173)** | **Placebo**  **(n = 87)** | |
| Amélioration | 57 (32,9 %) | 13 (14,9 %) | |
| Maintien | 107 (61,8 %) | 68 (78,2 %) | |
| Détérioration | 9 (5,2 %) | 6 (6,9 %) | |
| Valeur de *p* | 0,0026 | | |

RVP = résistance vasculaire pulmonaire

ET = écart type

La fréquence de survenue des effets indésirables (EI) ayant entraîné l’arrêt du traitement a été similaire dans les deux groupes de traitement (adaptation posologique individuelle du riociguat 1 mg – 2,5 mg, 2,9 % ; placebo, 2,3 %).

*Traitement à long terme de l’HTP-TEC*

Une étude d’extension en ouvert (CHEST‑2) a inclus 237 patients adultes ayant terminé l’étude CHEST‑1. A la fin de l’étude, la durée moyenne (ET) de traitement dans l’ensemble du groupe était de 1285 (709) jours et la durée médiane était de 1174 jours (compris entre 15 et 3512 jours). Au total, 221 patients (93,2 %) avaient une durée de traitement d’environ 1 an (au moins 48 semaines), 205 patients (86,5%) d’environ 2 ans (au moins 96 semaines) et 142 patients (59,9%) d’environ 3 ans (au moins 144 semaines). L’exposition au traitement était de 834 personnes-années au total.

Le profil de tolérance dans l’étude CHEST-2 était similaire à celui observé dans les études pivots. Après traitement par riociguat, la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 min (TDM6) s’est améliorée dans la population globale de 53 m à 12 mois (n = 208), de 48 m à 24 mois (n = 182) et de 49 m à 36 mois (n = 117) comparativement à la valeur de base à l’inclusion. Les améliorations de la distance parcourue au TDM6 se sont maintenues jusqu’à la fin de l’étude.

Le tableau 4 montre la proportion de patients\* présentant des changements dans la classe fonctionnelle OMS pendant le traitement par riociguat par rapport à l’inclusion.

**Tableau 4 :** **CHEST-2 : Changements de statut dans la classe fonctionnelle OMS**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Changements de statut dans la classe fonctionnelle OMS (n (%) de patients) | | |
| Durée de traitement dans l’étude CHEST-2 | Amélioré | Stable | Aggravé |
| 1 an (n=217) | 100 (46%) | 109 (50%) | 6 (3%) |
| 2 ans (n=193) | 76 (39%) | 111 (58%) | 5 (3%) |
| 3 ans (n=128) | 48 (38%) | 65 (51%) | 14 (11%) |
| \*Les patients ont participé à l’étude jusqu’à ce que le médicament soit autorisé et disponible sur le marché dans leur pays. | | | |

La probabilité de survie était de 97% après 1 an, de 93% après 2 ans et de 89% après 3 ans de traitement par riociguat.

*Efficacité chez les patients adultes présentant une HTAP*

Une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude PATENT‑1) a été menée chez 443 patients adultes présentant une HTAP (adaptation posologique individuelle de riociguat jusqu’à un maximum de 2,5 mg 3 fois par jour chez 254 patients, placebo chez 126 patients, et une adaptation posologique de riociguat plafonnée (APP) à un maximum de 1,5 mg 3 fois par jour [correspondant à un groupe exploratoire de la dose sans analyse statistique réalisée ; n = 63]). Les patients étaient soit naïfs de tout traitement (50 %), soit traités préalablement par un antagoniste des récepteurs de l’endothéline (43 %) ou par un analogue de la prostacycline (inhalé (iloprost), oral (béraprost) ou sous-cutané (tréprostinil) ; 7 %), et présentaient un diagnostic d’HTAP idiopathique ou héritable (63,4 %), d’HTAP associée à une connectivite (25,1 %) ou à une affection cardiaque congénitale (7,9 %).

Pendant les 8 premières semaines, la dose de riociguat a été progressivement augmentée par palier de 2 semaines en fonction de la pression artérielle systolique du patient et des signes ou symptômes d’hypotension, jusqu’à atteindre la dose individuelle optimale (comprise entre 0,5 mg et 2,5 mg 3 fois par jour), laquelle a ensuite été maintenue pendant 4 semaines supplémentaires. Le critère principal d’évaluation de l’étude était l’évolution de la distance parcourue au TDM6 entre la valeur de base à l’inclusion et la dernière visite (semaine 12), ajustée au placebo.

Lors de la dernière visite, l’augmentation de la distance parcourue au TDM6 avec l’adaptation posologique individuelle de riociguat a été de 36 m (IC à 95 % : 20 m à 52 m ; *p* < 0,0001) comparativement au placebo. Le TDM6 s’est amélioré en moyenne de 38 m dans le groupe de patients naïfs de tout traitement (n = 189) et de 36 m dans le groupe de patients traités préalablement (n = 191) (analyse en ITT, voir tableau 5). L’analyse des sous-groupes a révélé un effet-traitement de 26 m (IC à 95 % : 5 m à 46 m) chez les patients traités préalablement par antagonistes des récepteurs de l’endothéline (n = 167) et de 101 m (IC à 95 % : 27 m à 176 m) chez les patients traités préalablement par des analogues de la prostacycline (n = 27).

**Tableau 5 :** Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l’étude PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Population globale de l’étude** | **Riociguat API\***  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 126)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 63)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 361  [68] | 368  [75] | 363  [67] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 30  [66] | -6  [86] | 31  [79] |
| Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %, [valeur de *p*] | 36  20 à 52 [< 0,0001] | |  |
| **Patients en classe fonctionnelle III** | **Riociguat API\***  **(n = 140)** | **Placebo**  **(n = 58)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 39)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 338  [70] | 347  [78] | 351  [68] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 31  [64] | -27  [98] | 29  [94] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 58  35 à 81 | |  |
| **Patients en classe fonctionnelle II** | **Riociguat API\***  **(n = 108)** | **Placebo**  **(n = 60)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 19)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 392  [51] | 393  [61] | 378  [64] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 29  [69] | 19  [63] | 43  [50] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 10  -11 à 31 | |  |
| **Patients naïfs de  tout traitement** | **Riociguat API\***  **(n = 123)** | **Placebo**  **(n = 66)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 32)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 370  [66] | 360  [80] | 347  [72] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 32  [74] | -6  [88] | 49  [47] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 38  14 à 62 | |  |
| **Patients traités préalablement** | **Riociguat API\***  **(n = 131)** | **Placebo**  **(n = 60)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 31)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 353  [69] | 376  [68] | 380  [57] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m) [ET] | 27  [58] | -5  [83] | 12  [100] |
| Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 % | 36  15 à 56 | |  |

ET : écart type

\*API : Adaptation posologique individuelle

\*\*APP : Adaptation posologique plafonnée

L’amélioration de la capacité à l’effort s’est accompagnée d’une amélioration comparable sur plusieurs critères d’évaluation secondaires cliniquement pertinents. Ces résultats ont été conformes aux améliorations observées au niveau des autres paramètres hémodynamiques (voir tableau 6).

**Tableau 6 :** Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et le taux de NT‑proBNP lors de la dernière visite de l’étude PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **RVP** | **Riociguat API\***  **(n = 232)** | **Placebo**  **(n = 107)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 58)** |
| Début d’étude (dyn·s·cm-5)  [ET] | 791  [452,6] | 834,1  [476,7] | 847,8  [548,2] |
| Variation moyenne des RVP par rapport au début de l’étude (dyn·s·cm-5)  [ET] | -223  [260,1] | -8,9  [316,6] | -167,8  [320,2] |
| Variation ajustée au placebo (dyn·s·cm-5)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | -225,7  -281,4 à -170,1 [< 0,0001] | |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat API\***  **(n = 228)** | **Placebo**  **(n = 106)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 54)** |
| Début d’étude (ng/L)  [ET] | 1 026,7  [1 799,2] | 1 228,1  [1 774,9] | 1 189,7  [1 404,7] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (ng/L) [ET] | -197,9  [1 721,3] | 232,4  [1 011,1] | -471,5  [913,0] |
| Variation ajustée au placebo (ng/L)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | -431,8  -781,5 à -82,1 [< 0,0001] | |  |
| **Évolution de la classe fonctionnelle OMS** | **Riociguat API\***  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 125)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 63)** |
| Amélioration | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Maintien | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Détérioration | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| Valeur de *p* | 0,0033 | |  |

ET : écart type

\*API : Adaptation posologique individuelle

\*\*APP : Adaptation posologique plafonnée

Chez les patients traités par riociguat, le délai avant aggravation clinique a été significativement plus important que chez les patients ayant reçu le placebo (p = 0,0046 ; test du log-rank stratifié) (voir tableau 7).

**Tableau 7 :** Effets du riociguat sur les événements d’aggravation clinique dans l’étude PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Événements d’aggravation clinique** | **Riociguat API\***  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 126)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 63)** |
| Patients avec aggravation clinique, tout évènement confondu | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
| Décès | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
| Hospitalisations dues à l’HTAP | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
| Diminution de la distance parcourue au TDM6 due à l’HTAP | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
| Dégradation persistante de la classe fonctionnelle due à l’HTAP | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
| Instauration d’un nouveau traitement pour l’HTAP | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

\*API : Adaptation posologique individuelle

\*\*APP : Adaptation posologique plafonnée

Les patients traités par riociguat ont présenté une amélioration significative du score de dyspnée de Borg CR 10 (évolution moyenne par rapport au début d’étude [écart type] : riociguat -0,4 [2], placebo 0,1 [2] ; *p* = 0,0022).

Des effets indésirables (EI) ayant entrainé l’arrêt du traitement ont été observés moins fréquemment dans les deux groupes traités par riociguat que dans le groupe placebo (riociguat API 1 mg – 2,5 mg, 3,1 % ; riociguat APP, 1,6 % ; placebo, 7,1 %).

*Traitement à long terme de l’HTAP*

Une étude d’extension en ouvert (PATENT‑2) a inclus 396 patients adultes ayant terminé l’étude PATENT‑1.

Dans l’étude PATENT‑2, la durée moyenne (ET) de traitement dans l’ensemble du groupe (sans inclure l’exposition dans l’étude PATENT-1) était de 1375 (772) jours et la durée médiane était de 1331 jours (compris entre 1 et 3565 jours). Au total, l’exposition au traitement était d’1 an environ (au moins 48 semaines) pour 90% des patients, de 2 ans (au moins 96 semaines) pour 85%, et de 3 ans (au moins 144 semaines) pour 70% des patients. L’exposition au traitement était de 1491 personnes-années au total.

Le profil de tolérance dans l’étude PATENT-2 était similaire à celui observé dans les études pivots. Après traitement par riociguat, la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 min (TDM6) s’est améliorée dans la population globale de 50 m à 12 mois (n=347), de 46 m à 24 mois (n=311) et de 46 m à 36 mois (n=238) comparativement à la valeur de base à l’inclusion. Les améliorations de la distance parcourue au TDM6 se sont maintenues jusqu’à la fin de l’étude.

Le tableau 8 montre la proportion de patients\* présentant des changements dans la classe fonctionnelle OMS pendant le traitement par riociguat par rapport à l’inclusion.

**Tableau 8 :** **PATENT-2 : Changements de statut dans la classe fonctionnelle OMS**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Changements de statut dans la classe fonctionnelle OMS (n (%) de patients) | | |
| Durée de traitement dans l’étude PATENT-2 | Amélioré | Stable | Aggravé |
| 1 an (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 ans (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 ans (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \*Les patients ont participé à l’étude jusqu’à ce que le médicament soit autorisé et disponible sur le marché dans leur pays. | | | |

La probabilité de survie était de 97% après 1 an, de 93% après 2 ans et de 88% après 3 ans de traitement par riociguat.

*Efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HTAP*

Étude PATENT-CHILD

La sécurité et la tolérance du riociguat administré 3 fois par jour pendant 24 semaines ont été évaluées dans le cadre d’une étude non contrôlée en ouvert chez 24 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans (âge médian de 9,5 ans) présentant une HTAP. Seuls des patients recevant des doses stables d’antagoniste des récepteurs de l’endothéline (n = 15 ; 62,5 %) ou d’antagoniste des récepteurs de l’endothéline + analogue de la prostacycline (n = 9 ; 37,5 %) ont été inclus. Ils ont poursuivi leur traitement de l’HTAP pendant l’étude. Dans cette étude, le principal critère exploratoire d’efficacité était la capacité à l’effort (TDM6).

Les étiologies de l’hypertension pulmonaire étaient réparties en HTAP idiopathique (n = 18 ; 75,0 %), HTAP congénitale persistante malgré la fermeture du shunt (n = 4 ; 16,7 %), HTAP héréditaire (n = 1 ; 4,2 %) et hypertension artérielle pulmonaire associée à des anomalies du développement (n = 1 ; 4,2 %). Deux groupes d’âge distincts ont été inclus (≥ 6 à < 12 ans [n = 6] et ≥ 12 à < 18 ans [n = 18]).

À l’inclusion, la majorité des patients était en classe fonctionnelle OMS II (n = 18 ; 75 %), un patient (4,2 %) était en classe fonctionnelle OMS I et 5 patients (20,8 %) étaient en classe fonctionnelle OMS III. La distance moyenne parcourue au TDM6 à l’inclusion était de 442,12 m.

Au total, 21 patients ont terminé la période de traitement de 24 semaines, et 3 patients ont quitté l’étude en raison d’effets indésirables.

Parmi les patients pour lesquels des évaluations étaient disponibles à l’inclusion et à la semaine 24 :

* l’évolution moyenne de la distance parcourue au TDM6 par rapport à l’inclusion a été de +23,01 m (ET : 68,8) (n = 19) ;
* la classe fonctionnelle OMS est restée stable par rapport à l’inclusion (n = 21) ;
* la variation médiane du taux de NT-proBNP a été de ‑12,05 pg/mL (n = 14).

Deux patients ont été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque droite.

Des données à long terme ont été générées sur la base des 21 patients ayant terminé les 24 premières semaines de traitement de l’étude PATENT-CHILD. Tous les patients ont continué à recevoir le riociguat en association avec un antagoniste des récepteurs de l’endothéline ou un antagoniste des récepteurs de l’endothéline + un analogue de la prostacycline. La durée d’exposition globale moyenne au traitement par le riociguat a été de 109,79 ± 80,38 semaines (durée maximale : 311,9 semaines) ; 37,5 % (n = 9) des patients ont été traités pendant au moins 104 semaines, et 8,3 % (n = 2) pendant au moins 208 semaines.

Pendant la phase d’extension à long terme, les améliorations ou la stabilisation des scores du TDM6 se sont maintenues chez les patients traités, avec une variation moyenne observée par rapport à l’inclusion (avant le début du traitement dans l’étude PATENT-CHILD) de +5,86 mètres au 6ème mois, -3,43 mètres au 12ème mois, +28,98 mètres au 18ème mois et -11,80 mètres au 24ème mois.

Chez la majorité des patients en classe fonctionnelle OMS II, la classe fonctionnelle est restée stable entre l’inclusion et le 24ème mois. Une aggravation clinique a été observée chez 8 patients (33,3 %) au total, phase principale comprise. Une hospitalisation pour insuffisance cardiaque droite a été rapportée chez 5 patients (20,8 %). Aucun décès n’est survenu pendant la période d’observation.

*Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII)*

Une étude de phase II randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo (RISE-IIP) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du riociguat chez des patients adultes atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) a été arrêtée précocement en raison d’une augmentation du risque de mortalité et des effets indésirables graves chez les patients traités avec le riociguat et de l'absence d’efficacité. Un plus grand nombre de patients traités par riociguat sont décédés (11% contre 4% dans le groupe placebo) et ont eu des effets indésirables graves (37% contre 23% dans le groupe placebo) au cours de la phase principale de l’étude. Au cours de la phase d’extension à long terme, les décès étaient plus nombreux parmi les patients du groupe placebo dont le traitement était relayé par la mise en route du traitement par le riociguat (21%), que chez les patients initialement sous riociguat et qui ont poursuivi le traitement par riociguat (3%).

Le riociguat est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (voir rubrique 4.3).

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

*Adultes*

La biodisponibilité absolue du riociguat est élevée (94 %). Le riociguat est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes 1 à 1,5 heures après la prise du comprimé. La prise d’aliments a légèrement réduit l’aire sous la courbe (ASC) des concentrations de riociguat, la Cmax a été réduite de 35 %.

La biodisponibilité (ASC et Cmax) d’un comprimé de riociguat écrasé et mélangé à de l’eau ou à un aliment semi liquide administré par voie orale est comparable à celle d’un comprimé entier (voir rubrique 4.2).

*Population pédiatrique*

Les enfants ont reçu le riociguat en comprimé ou en suspension buvable avec ou sans prise d’aliments. La modélisation pharmacocinétique de population a montré que le riociguat est rapidement absorbé chez les enfants, comme chez les adultes, après administration par voie orale sous forme de comprimé ou de suspension buvable. Aucune différence n’a été observée en termes de vitesse d’absorption ou de taux d’absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable.

Distribution

*Adultes*

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez l’adulte est élevé (environ 95 %), la liaison se faisant essentiellement avec l’albumine sérique et l’alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume de distribution est modéré, de l'ordre d'environ 30 litres à l’état d’équilibre.

*Population pédiatrique*

Aucune donnée spécifique aux enfants n’est disponible concernant la liaison du riociguat aux protéines plasmatiques. Après administration du riociguat par voie orale chez des enfants (âgés de 6 à < 18 ans), le volume de distribution à l’état d’équilibre (Vss) estimé par modélisation pharmacocinétique de population est de 26 L en moyenne.

Biotransformation

*Adultes*

Le riociguat est essentiellement métabolisé par N‑déméthylation par l'intermédiaire des cytochromes P1A1, P3A4, P3A5 et P2J2. Le principal métabolite actif circulant, le M‑1 (activité pharmacologique : 1/10e à 1/3e de celle du riociguat), est ensuite métabolisé sous forme N-glucuronide pharmacologiquement inactive.

Le CYP1A1 intervient dans la formation du métabolite principal du riociguat dans le foie et les poumons et peut également être induit par des hydrocarbures aromatiques polycycliques, présents par exemple dans la fumée de cigarette.

*Population pédiatrique*

Aucune donnée spécifique aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans n’est disponible concernant le métabolisme.

Élimination

*Adultes*

Le riociguat total (composé parent et métabolites) est excrété par voie rénale (33‑45 %) et par voie biliaire/fécale (48‑59 %). Environ 4‑19 % de la dose administrée sont excrétés par le rein sous forme inchangée. Environ 9‑44 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les selles.

Les données *in vitro* révèlent que le riociguat et son métabolite principal sont des substrats des protéines de transport que sont la P-gp (glycoprotéine P) et la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein). Sa clairance systémique est d’environ 3‑6 L/h, ce qui le classe parmi les médicaments à clairance faible. La demi-vie d’élimination du riociguat est d’environ 7 heures chez les volontaires sains et d’environ 12 heures chez les patients.

*Population pédiatrique*

Aucune étude de bilan de masse n’a été réalisée et aucune donnée spécifique aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans n’est disponible concernant la métabolisation du riociguat. Après administration du riociguat par voie orale chez des enfants (âgés de 6 à < 18 ans), la clairance (CL) estimée par modélisation pharmacocinétique de population est de 2,48 L/h en moyenne. La moyenne géométrique des demi-vies (t1/2) estimée par modélisation pharmacocinétique de population est de 8,24 h.

Linéarité

La pharmacocinétique du riociguat est linéaire entre 0,5 et 2,5 mg. La variabilité interindividuelle (CV) de l’exposition au riociguat (ASC) sur l’ensemble des doses est d’environ 60 %.

Le profil pharmacocinétique chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Populations particulières

*Sexe*

Les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative liée au sexe en termes d’exposition systémique du riociguat.

*Sujets âgés*

Des concentrations plasmatiques plus élevées ont été observées chez les patients âgés (65 ans ou plus) comparativement aux patients plus jeunes. L’ASC moyenne était environ 40 % supérieure chez les sujets âgés, du fait principalement d’une diminution de la clairance totale (apparente) et de la clairance rénale.

*Différences inter-ethniques*

Chez l’adulte, les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence inter-ethnique significative.

*Poids*

Chez l’adulte, les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative d’exposition au riociguat liée au poids.

*Insuffisance hépatique*

Chez les patients adultes cirrhotiques (non-fumeurs) avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), l’ASC moyenne de riociguat a été augmentée de 35 % par comparaison avec les sujets témoins sains, ce qui correspond à une variabilité intra-individuelle normale.

Chez les patients cirrhotiques (non-fumeurs) atteints d’insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), l’ASC moyenne du riociguat a été augmentée de 51 % comparativement aux sujets témoins sains. Aucune donnée n’est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique.

Les patients présentant une augmentation des ALT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale et de la bilirubine supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale n’ont pas été étudiés (voir rubrique 4.4).

*Insuffisance rénale*

Globalement, les valeurs moyennes de l’exposition au riociguat rapportées à la dose et au poids étaient plus élevées chez les patients ayant une insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les valeurs correspondantes pour le métabolite principal étaient plus élevées chez les patients ayant une insuffisance rénale que chez les volontaires sains. Chez les sujets non-fumeurs avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 80‑50 mL/min), modérée (clairance de la créatinine < 50‑30 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques du riociguat (ASC) étaient augmentées respectivement de 53 %, 139 % et 54 %.

Les données chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min sont limitées et aucune donnée n’est disponible chez les patients dialysés.

Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, riociguat n'est probablement pas dialysable.

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité et de cancérogenèse n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

Les effets observés dans les études de toxicité en administration répétée ont été principalement dus à l’exacerbation de l’activité pharmacodynamique du riociguat (effets hémodynamiques et effets relaxants sur les cellules musculaires lisses).

Chez les jeunes rats et les rats adolescents en croissance, des effets sur la formation osseuse ont été observés. Chez les jeunes rats, les changements constatés étaient un épaississement de l’os trabéculaire, une hyperostose et un remodelage de la zone métaphysaire et diaphysaire de l’os, alors que chez les rats adolescents, une augmentation globale de la masse osseuse a été constatée à des doses correspondant à 10 fois l’ASC de la fraction libre dans la population de jeunes rats. La pertinence clinique de cette observation n’est pas connue. Aucun effet de cette nature n’a été observé chez les rats adolescents à des doses correspondant à ≤ 2 fois l’ASC de la fraction libre dans la population de jeunes rats, ni chez les rats adultes. Aucun nouvel organe cible n’a été identifié.

Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, une diminution du poids des testicules a été observée à une exposition systémique correspondant à environ 7 fois l’exposition humaine, tandis qu’aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n’a été observé. Un passage modéré à travers la barrière placentaire a été observé. Les études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin ont mis en évidence une toxicité du riociguat sur la reproduction. Chez le rat, une augmentation du taux de malformations cardiaques a été observée, ainsi qu’une réduction du taux de gestation due à une résorption précoce liée à une exposition systémique maternelle correspondant à environ 8 fois l’exposition humaine (2,5 mg 3 fois par jour). Chez le lapin, des avortements et une toxicité fœtale ont été observés à partir d’un niveau d’exposition systémique correspondant à environ 4 fois l’exposition humaine (2,5 mg 3 fois par jour).

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

Comprimé :

cellulose microcristalline

crospovidone (type B)

hypromellose 5 cP

lactose monohydraté

stéarate de magnésium

laurylsulfate de sodium

Pelliculage du comprimé :

hydroxypropylcellulose

hypromellose 3 cP

propylène glycol (E 1520)

dioxyde de titane (E 171)

oxyde de fer jaune (E 172) (seulement pour les comprimés de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg)

oxyde de fer rouge (E 172) (seulement pour les comprimés de 2 mg et 2,5 mg)

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

5 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

**6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur**

Boites de 42, 84, 90 ou 294 comprimés pelliculés sous plaquettes (PP/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d’élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/0010

EU/1/13/907/0011

EU/1/13/907/0012

EU/1/13/907/0019

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/0013

EU/1/13/907/0014

EU/1/13/907/0015

EU/1/13/907/0020

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 Mars 2014

Date de dernier renouvellement : 18 Janvier 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Adempas 0,15 mg/mL granulés pour suspension buvable

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Après reconstitution avec de l’eau, la suspension buvable contient 0,15 mg de riociguat par mL.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de suspension buvable contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Granulés pour suspension buvable

Granulés de couleur blanche à blanc cassé.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques**

Adempas est indiqué en association avec un antagoniste des récepteurs de l’endothéline chez les enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II à III (voir rubrique 5.1).

**4.2 Posologie et mode d’administration**

Le traitement doit être exclusivement initié et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l’HTAP. Le poids et la pression artérielle systolique de l’enfant doivent être surveillés et l’adaptation de la posologie doit être régulièrement contrôlée.

Posologie

Enfants et adolescents atteints d’HTAP (âgés de 6 ans à moins de 18 ans, pesant moins de 50 kg.)

*Dose initiale*

Le traitement sera initié à la dose de riociguat en suspension buvable ajustée en fonction du poids corporel du patient (voir tableau 1) de façon à obtenir une exposition systémique équivalente à celle obtenue avec la dose initiale utilisée chez l’adulte (1,0 mg 3 fois par jour). La suspension buvable doit être administrée 3 fois par jour en respectant un intervalle d’environ 6 à 8 heures entre chaque prise.

*Phase d’adaptation de la posologie*

Schéma d’adaptation de la posologie

La dose de riociguat doit être ajustée en fonction de la pression artérielle systolique du patient qui sera évaluée par le professionnel de santé soignant.

La dose sera augmentée progressivement d’un équivalent, ajusté en fonction du poids corporel, de 0,5 mg 3 fois par jour pour la suspension buvable, en respectant un intervalle de 2 semaines, jusqu’à une dose maximale d’un équivalent, ajustée en fonction du poids corporel, de 2,5 mg 3 fois par jour, si le patient ne présente aucun signe ou symptôme d’hypotension et si sa pression artérielle systolique est :

* ≥ 90 mmHg pour les enfants âgés de 6 à < 12 ans ;
* ≥ 95 mmHg pour les adolescents âgés de 12 à < 18 ans.

En cas de baisse de la pression artérielle systolique en dessous de ces valeurs, la dose sera maintenue tant que le patient ne présente aucun signe ou symptôme d’hypotension. Si à tout moment au cours de la phase d’augmentation de la dose le patient présente une pression artérielle systolique inférieure aux valeurs mentionnées ci-dessus, et s’il présente des signes ou symptômes d’hypotension, la dose doit être réduite par paliers d’un équivalent, ajusté en fonction du poids corporel, de 0,5 mg lors des 3 prises journalières.

*Dose d’entretien*

La dose individuelle établie après la phase d'adaptation posologique doit être maintenue, sauf si des signes et symptômes d’hypotension apparaissent.

La dose maximale dépend du poids corporel du patient et est indiquée dans le tableau 1.

En cas d’intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée à tout moment.

**Tableau 1 : Dose d’Adempas ajustée en fonction du poids corporel chez les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg afin d'obtenir une exposition systémique équivalente à celle des adultes**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poids corporel (kg)** | **Équivalent à 1,0** **mg\* (mL)** | **Équivalent à 1,5** **mg\* (mL)** | **Équivalent à 2,0** **mg\* (mL)** | **Équivalent à 2,5** **mg (mL)\*** |
| 12 kg à < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| 14 kg à < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| 16 kg à < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| 18 kg à < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| 20 kg à < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| 25 kg à < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| 30 kg à < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| 35 kg à < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| 40 kg à < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

\*dose unique (mL) à administrer 3 fois par jour.

*Oubli d’une dose*

En cas d’oubli, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante à l’heure habituelle.

*Interruption du traitement*

Si le traitement est interrompu pendant 3 jours ou plus, il sera réinstauré à la dose d’un équivalent, ajusté en fonction du poids corporel, de 1 mg 3 fois par jour pendant 2 semaines et sera poursuivi selon le schéma d’adaptation de la posologie décrit ci-dessus.

*Relai entre les traitements par les inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et le riociguat*

Le sildénafil doit être arrêté au moins 24 heures avant l'administration de riociguat.

Le tadalafil doit être arrêté au moins 72 heures avant l'administration de riociguat.

Le riociguat doit être arrêté au moins 24 heures avant l'administration d’un inhibiteur de la PDE-5.

Il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'hypotension à chaque changement de traitement (voir rubriques 4.3, 4.5 et 5.1).

*Patients atteints d’HTAP pesant 50 kg ou plus*

Adempas est également disponible sous forme de comprimés pour traiter enfants et adolescents pesant 50 kg ou plus – voir le Résumé des Caractéristiques du Produit d’Adempas comprimés pour plus d’informations. En cas de changement de leur poids corporel, les patients peuvent passer d’une formulation à l’autre (comprimés ou suspension buvable).

Populations particulières

L’adaptation posologique individuelle lors de l’initiation du traitement permet d’ajuster la dose pour chaque patient.

*Insuffisance hépatique*

Le riociguat n’a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Une augmentation de l’exposition systémique du riociguat a été observée chez les patients atteints d’une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (voir rubrique 5.2). L’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence chez ces patients.

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique.

*Insuffisance rénale*

Les données sont limitées chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et aucune donnée n’est disponible chez les patients dialysés. En conséquence, l’utilisation du riociguat n’est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d’insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de < 80 à 30 mL/min), l’exposition systémique du riociguat observée était plus élevée (voir rubrique 5.2). Le risque d’hypotension est plus élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale. L’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale.

*Traitements concomitants en doses stables par les inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)*

L’administration concomitante de riociguat et d’inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-gp ou de la BCRP, tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir), entraîne une augmentation de l’exposition du riociguat (voir rubrique 4.5). Chez les patients traités à doses stables avec des inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-gp ou de la BCRP, il est recommandé d’initier le traitement par riociguat à une dose d’un équivalent, ajusté en fonction du poids corporel, de 0,5 mg de la suspension buvable 3 fois par jour (voir Tableau 2) afin de réduire le risque d’hypotension. Les signes et les symptômes d’hypotension doivent être surveillés à l’initiation et pendant le traitement.

Il est également recommandé de réduire la dose chez les patients traités avec des doses de riociguat supérieures ou égales à un équivalent, ajusté en fonction du poids corporel, de 1,0 mg de la suspension buvable (voir Tableau 1 et Tableau 2) en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'hypotension (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans recevant un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P‑gp ou de la BCRP.

**Tableau 2 : Dose d’Adempas ajustée en fonction du poids corporel chez les enfants et adolescents pesant moins de 50 kg afin d’obtenir une exposition équivalente à 0,5 mg chez l’adulte**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poids corporel** | 12 kg à < 20 kg | 20 kg à  < 25 kg | 25 kg à < 30 kg | 30 kg à  < 40 kg | 40 kg à  < 50 kg |
| **Équivalent à 0.5 mg (mL)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

\*dose unique (mL) à administrer 3 fois par jour

*Tabagisme*

Il doit être conseillé aux fumeurs d’arrêter de fumer en raison du risque de réponse plus faible au traitement. Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. Une augmentation de la dose jusqu’à une dose maximale d’un équivalent, ajusté en fonction du poids corporel, de 2,5 mg 3 fois par jour, peut être nécessaire chez les fumeurs ou les patients qui commencent à fumer pendant le traitement (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Une diminution de la dose peut être nécessaire chez les patients qui arrêtent de fumer.

*Population pédiatrique*

La tolérance et l’efficacité du riociguat n’ont pas été établies dans les populations pédiatriques suivantes :

* Enfants âgés de < 6 ans (voir rubrique 4.1), pour des raisons de sécurité. Des données non cliniques ont mis en évidence des effets indésirables sur la croissance osseuse (voir rubrique 5.3).
* Enfants âgés de 6 à < 12 ans présentant une HTAP et une pression artérielle systolique < 90 mmHg lors de l’initiation du traitement (voir rubrique 4.3)
* Enfants et adolescents âgés de 12 à < 18 ans présentant une HTAP et une pression artérielle systolique < 95 mmHg lors de l’initiation du traitement (voir rubrique 4.3)
* Enfants et adolescents âgés de < 18 ans présentant une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) (voir rubrique 4.1).

Mode d’administration

Voie orale.

Le professionnel de santé doit indiquer la dose individuelle en « mL » sur l’emballage extérieur après « Dose : ».

Pour garantir un dosage précis, le professionnel de santé informe le patient ou l'aidant de la seringue bleue (Dispositif de Dosage de Liquide Non-Luer) qui doit être utilisée :

* les doses allant jusqu'à 5 mL doivent être administrées à l'aide de la seringue de 5 mL.
* les doses supérieures à 5 mL doivent être administrées à l'aide de la seringue de 10 mL.
* les doses de 11 mL doivent être administrées à l'aide de la seringue de 10 mL (2x 5,5 mL).

Pour les instructions sur la reconstitution avant l'administration, voir rubrique 6.6.

Les patients, les parents et/ou les aidants doivent être invités à lire attentivement les « Instructions d’utilisation » avant d'utiliser Adempas pour la première fois et avant d'administrer chaque dose. Le patient doit avaler la dose complète de médicament.

Des « Instructions d'utilisation » détaillées sont fournies à la fin de la notice.

*Prise alimentaire*

Le riociguat peut être pris au cours ou en dehors des repas. Néanmoins, les concentrations plasmatiques de riociguat peuvent être plus élevées en cas de prise à jeun comparativement à une prise au cours du repas. Par conséquent, par mesure de précaution, les alternances entre une prise à jeun de riociguat et une prise au cours du repas de riociguat ne sont pas recommandées chez les patients sujets à l’hypotension (voir rubrique 5.2).

**4.3 Contre-indications**

* Traitement concomitant par les inhibiteurs de la phosphodiésterase-5 (IPDE-5) tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil (voir rubriques 4.2 et 4.5).
* Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).
* Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients (voir rubrique 6.1).
* Grossesse (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.6).
* Traitement concomitant par les dérivés nitrés ou les produits dits "donneurs de monoxyde d’azote" (ex : nitrite d’amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les "poppers" (voir rubrique 4.5).
* Traitement concomitant avec d’autres stimulateurs de la guanylate cyclase soluble.
* Initiation du traitement chez :
* les enfants âgés de 6 à < 12 ans présentant une pression artérielle systolique < 90 mmHg,
* les patients de ≥ 12 à < 18 ans présentant une pression artérielle systolique < 95 mmHg.
* Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) (voir rubrique 5.1).

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi**

Dans l’hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), les études avec riociguat ont été réalisées principalement chez des patients présentant une HTAP idiopathique ou héritable, ou une HTAP associée à une connectivite. L’utilisation de riociguat dans d’autres formes d’HTAP n'ayant pas été étudiées n’est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver considérablement l'hémodynamique des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, l’administration de riociguat n’est pas recommandée chez ces patients. En cas d'apparition d’œdème aigu du poumon lors de l'administration de riociguat, l'existence d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être évoquée et le traitement par riociguat doit être interrompu.

Hémorragie pulmonaire

Chez les patients atteints d’hypertension pulmonaire, le risque d’hémorragie broncho-alvéolaire est accru, en particulier chez les patients sous traitement anticoagulant. Une surveillance attentive selon la pratique médicale conventionnelle est recommandée chez les patients sous anticoagulant.

Le risque d’hémorragie intra-alvéolaire grave pouvant engager le pronostic vital, peut être encore augmenté chez les patients traités par riociguat notamment en présence de facteurs de risque, tels que des épisodes d’hémoptysie grave récents même contrôlés par une embolisation artérielle bronchique. L’utilisation de riociguat doit être évitée chez les patients ayant des antécédents d’hémoptysie grave ou ayant déjà subi une embolisation artérielle bronchique. En cas d’hémorragie pulmonaire, le médecin prescripteur doit régulièrement évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par riociguat.

La proportion de patients ayant présenté des saignements graves a été de 2,4 % (12/490 patients) sous riociguat et 0/214 patients traités par placebo. 1 % (5/490) des patients traités par riociguat et 0/214 des patients traités par placebo ont présenté des hémoptysies graves, dont un évènement d'issue fatale.

Les hémorragies graves incluaient également 2 hémorragies vaginales, 2 hémorragies au site du cathéter, 1 hématome sous-dural, 1 hématémèse, et 1 hémorragie intra-abdominale.

Hypotension

Les propriétés vasodilatatrices du riociguat peuvent entrainer une diminution de la pression artérielle systémique. Avant de prescrire le riociguat, il convient de prendre en considération le risque potentiel d'effets délétères liés à la survenue d'une hypotension chez les patients à risque tels que les patients avec un traitement antihypertenseur concomitant, une hypotension de repos, une hypovolémie, une cardiopathie avec obstruction de la voie d’éjection ventriculaire gauche ou un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Le riociguat ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pression artérielle systolique inférieure à 95 mmHg (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les données sont limitées chez les patients adultes atteints d’insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/minute) et aucune donnée n’est disponible chez les patients dialysés. L’utilisation de riociguat n’est donc pas recommandée chez ces patients.

Des patients atteints d’insuffisance rénale légère ou modérée ont été inclus dans les études pivots. Une augmentation de l’exposition au riociguat a été observée chez ces patients (voir rubrique 5.2). Le risque d’hypotension étant plus élevé chez ces patients, l’adaptation posologique individuelle doit être effectuée avec prudence.

Insuffisance hépatique

Le riociguat n’a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Son utilisation est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3). Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l’exposition au riociguat chez les patients atteints d’insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) (voir rubrique 5.2). L’adaptation posologique individuelle chez ces patients doit être effectuée avec prudence.

Le riociguat n’a pas été étudié chez les patients présentant une élévation des enzymes aminotransférases hépatiques de plus de 3 fois supérieure à la limite supérieure de la normale (> 3 x LSN) ou de la bilirubine directe (> 2 x LSN) avant l’initiation du traitement. L’utilisation de riociguat n’est donc pas recommandée chez ces patients.

Grossesse/contraception

Adempas est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Il est recommandé d’effectuer un test de grossesse tous les mois.

Fumeurs

Les concentrations plasmatiques de riociguat sont réduites chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Un ajustement de la dose peut être nécessaire chez les patients qui commencent ou qui arrêtent de fumer pendant le traitement par riociguat (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Excipients à effet notoire

*Adempas contient du benzoate de sodium*

Les granulés pour suspension buvable contiennent 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211) par mL de suspension buvable.

*Adempas contient du sodium*

Les granulés pour suspension buvable contiennent 0,5 mg de sodium par mL de suspension buvable. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL de suspension buvable, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

**4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions**

Les études d’interactions ont été réalisées uniquement chez l’adulte. Par conséquent, l’ampleur de ces interactions dans la population pédiatrique n’est pas connue. Les données obtenues chez l’adulte concernant les interactions et les mises en garde figurant dans la rubrique 4.4 doivent être prises en compte pour la population pédiatrique.

Interactions pharmacodynamiques

*Dérivés nitrés*

Dans une étude clinique, la dose la plus élevée de riociguat (2,5 mg 3 fois par jour) a potentialisé l’effet hypotenseur de la nitroglycérine sublinguale (0,4 mg) administrée 4 et 8 heures après la prise de riociguat. Par conséquent, l’administration concomitante de riociguat et de dérivés nitrés ou de produits dits "donneurs de monoxyde d’azote" (ex : nitrite d’amyle) sous quelque forme que ce soit, y compris les drogues à usage récréatif telles que les "poppers", est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

*Inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (IPDE-5)*

Les études précliniques conduites sur les modèles animaux ont mis en évidence un effet hypotenseur systémique additif lorsque riociguat était associé au sildénafil ou au vardénafil. L’effet additif sur la pression artérielle systémique était majoré avec des doses plus élevées dans certains cas.

Dans une étude exploratoire sur les interactions, menée chez 7 patients présentant une HTAP et recevant un traitement par sildénafil à dose stable (20 mg 3 fois par jour), des doses uniques de riociguat (0,5 mg et 1 mg séquentiellement) ont produit un effet additif sur l’hémodynamique. Des doses supérieures à 1 mg de riociguat n’ont pas été évaluées dans cette étude.

Une étude sur 12 semaines menée chez 18 patients présentant une HTAP a comparé l'association de sildénafil à dose stable (20 mg 3 fois par jour) avec le riociguat (1,0 mg à 2,5 mg 3 fois par jour), par rapport au sildénafil utilisé seul. Lors de la phase d’extension à long terme de l’étude (étude non contrôlée), un taux élevé de sorties d'étude prématurées, principalement dues à une hypotension, a été observé avec l’association de sildénafil et de riociguat. Aucun bénéfice clinique n’a été mis en évidence avec l'association sildénafil/riociguat dans la population étudiée.

L’utilisation concomitante de riociguat avec les inhibiteurs de la PDE-5 (tels que sildénafil, tadalafil, vardénafil) est contre-indiquée (voir rubriques 4.2 et 4.3).

RESPITE était une étude non contrôlée de 24 semaines visant à étudier le relai des traitements par inhibiteurs de la PDE-5 par le riociguat chez 61 patients adultes présentant une HTAP et en état stable sous traitement par inhibiteurs de la PDE-5. Tous les patients étaient en classe fonctionnelle OMS III et 82% étaient traités par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE). Lors du relai des inhibiteurs de la PDE-5 par le riociguat, le temps médian sans traitement pour le sildénafil était de 1 jour et pour le tadalafil de 3 jours. Globalement, le profil de sécurité observé dans l'étude était comparable à celui observé dans les essais pivots, et aucun effet indésirable grave n'a été signalé pendant la période de transition. Six patients (10%) ont présenté au moins une aggravation clinique, dont 2 décès non liés au médicament de l’étude. Les modifications par rapport aux valeurs initiales des critères tels que l’amélioration du test de marche de 6 min (TDM6) (+ 31m), des taux de prohormone N-terminale du peptide natriurétique cérébral (NT-proBNP) (-347 pg/mL), de la répartition, en pourcentage, de la classe fonctionnelle (CF) OMS I /II/III/IV (2 % / 52 % / 46 % / 0 %), et de l’index cardiaque (+0,3L/min/m2) ont suggeré un bénéfice chez des patients sélectionnés.

*Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble*

Le traitement concomitant par le riociguat et d’autres stimulateurs de la guanylate cyclase soluble est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

*Warfarine/Dérivés coumariniques*

Le traitement concomitant par le riociguat et la warfarine n’a pas modifié le temps de Quick induit par l’anticoagulant. L’utilisation concomitante de riociguat et d’autres dérivés coumariniques (ex : phenprocoumone) ne devrait pas non plus modifier le temps de Quick.

L’absence d’interactions pharmacocinétiques entre le riociguat et la warfarine, un substrat du cytochrome P2C9, a été démontrée *in vivo*.

*Acide acétylsalicylique*

Le riociguat n’a pas potentialisé l'effet de l’acide acétylsalicylique sur le temps de saignement et n’a pas modifié l’agrégation plaquettaire chez l’homme.

Effets d’autres substances sur le riociguat

Le riociguat est principalement éliminé par métabolisme oxydatif via le cytochrome P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) ainsi que sous forme inchangée par excrétion biliaire / fécale directe et par excrétion rénale par filtration glomérulaire.

*Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP*

L'utilisation concomitante du riociguat avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp et de la BCRP, tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, posaconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir) entraîne une augmentation marquée de l'exposition systémique du riociguat : L’administration concomitante de combinaisons HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) a entraîné une augmentation de l’ASC (Aire Sous la Courbe) moyenne du riociguat jusqu’à environ 160% et une augmentation d’environ 30 % de la Cmax moyenne. Le profil de sécurité observé chez des patients infectés par le VIH et recevant une dose unique de 0,5 mg de riociguat avec différentes associations de traitements contre le VIH dans le cadre d’une HAART est globalement comparable à celui des autres populations de patients. L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour a entraîné une augmentation de 150 % (intervalle allant jusqu'à 370 %) de l'ASC moyenne du riociguat et une augmentation de 46 % de la Cmax moyenne. La demi-vie terminale a augmenté de 7,3 à 9,2 heures et la clairance corporelle totale a diminué de 6,1 à 2,4 L/h.

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas de façon individuelle avant de prescrire le riociguat à des patients recevant un traitement stable par les inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BRCP.

Pour réduire le risque d’hypotension lorsqu’un traitement par riociguat est débuté chez des patients traités avec des doses stables d’inhibiteurs puissants du cytochrome P (principalement CYP1A1 et CYP3A4) et de la P-gp ou de la BCRP, il est recommandé de réduire la dose d’initiation. Il est également recommandé de surveiller l’apparition de signes et symptômes d’hypotension chez ces patients (voir rubrique 4.2).

L’initiation d’un traitement par inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP n’est pas recommandée chez des patients traités avec des doses stables de riociguat, en raison du manque de données disponibles permettant d'établir la posologie adaptée. Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

*Utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP1A1, de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9*

Parmi les isoformes recombinantes du cytochrome P étudiées *in vitro*, le CYP1A1 s'est révélé le plus actif dans la formation du principal métabolite du riociguat. Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants du CYP1A1, l’erlotinib et le géfitinib étant ceux qui présentent le plus fort pouvoir inhibiteur *in vitro*. Par conséquent, les interactions médicamenteuses par inhibition du CYP1A1 peuvent entraîner une augmentation de l’exposition systémique du riociguat, en particulier chez les fumeurs (voir rubrique 5.2). Les inhibiteurs puissants du CYP1A1 doivent être utilisés avec prudence.

Les inhibiteurs des UDP-glycosyltransférases (UGT) 1A1 et 1A9 peuvent augmenter l’exposition systémique du métabolite pharmacologiquement actif M1 du riociguat (activité pharmacologique : 1/10e à 1/3e de celle du riociguat). En cas d’administration concomitante avec ces molécules, voir les recommandations concernant l’adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

*Utilisation concomitante avec d’autres inhibiteurs du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP*

Les médicaments inhibant fortement les protéines de transport P‑gp et BCRP, tels que la ciclosporine A (immunosuppresseur), doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique 5.2).

*Utilisation concomitante avec des médicaments augmentant le pH gastrique*

La solubilité du riociguat est réduite à pH neutre en comparaison avec un milieu acide. L’utilisation concomitante de médicaments augmentant le pH gastro-intestinal peut entrainer une diminution de la biodisponibilité orale.

L’administration concomitante d’hydroxyde d’aluminium ou d’hydroxyde de magnésium (antiacide) a réduit l’ASC moyenne du riociguat de 34 % et la Cmax moyenne de 56 % (voir rubrique 4.2*)*. Les antiacides doivent être pris au moins 2 heures avant ou 1 heure après le riociguat.

*Utilisation concomitante avec des inducteurs du cytochrome P3A4*

Le bosentan, décrit comme un inducteur modéré du CYP3A4, a entraîné une réduction de 27 % des concentrations plasmatiques à l’état d’équilibre du riociguat chez les patients atteints d’HTAP (voir rubriques 4.1 et 5.1). En cas d’administration concomitante avec le bosentan, voir les recommandations concernant l’adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

L’utilisation concomitante de riociguat et des inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis, p. ex.) peut également entraîner une diminution de la concentration plasmatique du riociguat. En cas d’administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4, voir les recommandations concernant l’adaptation posologique (voir rubrique 4.2).

*Tabagisme*

Chez les fumeurs, l’exposition au riociguat est réduite de 50 à 60 % (voir rubrique 5.2*).* Il doit être donc conseillé aux patients d’arrêter de fumer (voir rubrique 4.2).

Effets du riociguat sur d’autres substances

Le riociguat et son principal métabolite sont des inhibiteurs puissants du CYP1A1 *in vitro*. Par conséquent, le risque d’interactions médicamenteuses cliniquement significatives lors de la prise concomitante de médicaments métabolisés majoritairement par le CYP1A1, comme le sont l’erlotinib ou le granisétron, ne peut pas être exclu.

Aux concentrations plasmatiques thérapeutiques, le riociguat et son principal métabolite n'exercent pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les principaux cytochrome P (notamment le CYP3A4) ni sur les protéines de transport (telles que la P-gp ou la BCRP), *in vitro*.

Les patientes ne doivent pas être enceintes pendant le traitement par riociguat (voir rubrique 4.3). Au cours d'une étude chez des volontaires saines, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives des concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol lors de l'administration concomitante de riociguat (2,5 mg 3 fois par jour). Au vu de cette étude et compte tenu du fait que le riociguat n’est pas inducteur des enzymes impliquées dans le métabolisme des contraceptifs oraux, aucune interaction pharmacocinétique n’est donc attendue avec les autres contraceptifs hormonaux.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Femmes en âge de procréer / contraception

Les femmes et les adolescentes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lors du traitement par riociguat.

Grossesse

Il n’existe pas de données concernant l’utilisation de riociguat chez la femme enceinte. Les études menées chez l’animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et un passage placentaire (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l’utilisation du riociguat est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Des tests de grossesse mensuels sont recommandés.

Allaitement

Aucune donnée n’est disponible concernant l’utilisation de riociguat pendant l’allaitement. Les données recueillies chez l’animal indiquent que le riociguat est excrété dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d’effets indésirables graves chez l’enfant allaité, le riociguat ne doit pas être utilisé pendant l’allaitement. L'existence d'un risque potentiel pour l’enfant allaité n'est pas exclue. L’allaitement doit être interrompu pendant le traitement par riociguat.

Fertilité

Aucune étude spécifique n’a été menée chez l’homme pour évaluer les effets de riociguat sur la fertilité. Lors d’une étude de toxicité sur la reproduction conduite chez des rats, une diminution du poids des testicules a été observée, mais aucun effet sur la fertilité n’a été décrit (voir rubrique 5.3). La pertinence de ces résultats chez l’homme n’est pas connue.

**4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le riociguat a une influence modérée sur l’aptitude à utiliser un vélo, à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements, pouvant affecter l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent attendre de connaître la manière dont ils réagissent à ce médicament avant de faire du vélo, de conduire des véhicules ou d’utiliser des machines.

**4.8 Effets indésirables**

Résumé du profil de tolérance

La tolérance du riociguat chez l’adulte a été évaluée dans des études de phase III menées chez 650 patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP ayant reçu au moins une dose de riociguat(voir rubrique 5.1). Le profil de tolérance observé dans des études d’extension à long terme non contrôlées était similaire à celui observé dans les essais de phase III contrôlés par placebo.

La plupart des effets indésirables sont liés à l'effet relaxant sur les muscles lisses vasculaires ou du tractus gastro-intestinal.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenus chez ≥ 10 % des patients traités par riociguat (jusqu’à 2,5 mg 3 fois par jour), ont été : céphalées, sensations vertigineuses, dyspepsie, œdèmes périphériques, nausées, diarrhées et vomissements.

Des cas d'hémoptysies graves et d’hémorragies pulmonaires, y compris des cas d’évolution fatale, ont été observés chez des patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP traités par riociguat (voir rubrique 4.4).

Le profil de tolérance du riociguat est apparu similaire chez les patients présentant une HTP-TEC ou une HTAP. Par conséquent, les effets indésirables (EI) identifiés dans les études cliniques contrôlées contre placebo sur 12 et 16 semaines sont présentés par fréquences groupées dans le tableau ci-dessous (voir tableau 3).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés avec le riociguat sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d’organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 3** : Effets indésirables rapportés avec le riociguat chez les patients adultes dans les études cliniques de phase III (données regroupées des études CHEST 1 et PATENT 1)

| Classes de systèmes d’organes MedDRA | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent |
| --- | --- | --- | --- |
| Infections et infestations |  | Gastro-entérite |  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique |  | Anémie (incluant les résultats biologiques correspondants) |  |
| Affections du système nerveux | Sensation vertigineuse,  Céphalée |  |  |
| Affections cardiaques |  | Palpitations |  |
| Affections vasculaires |  | Hypotension |  |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |  | Hémoptysie,  Épistaxis,  Congestion nasale | Hémorragie pulmonaire\* |
| Affections gastro-intestinales | Dyspepsie,  Diarrhée,  Nausées,  Vomissements | Gastrite,  Reflux gastro-œsophagien,  Dysphagie,  Douleurs gastro-intestinales et abdominales,  Constipation,  Distension abdominale |  |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | Œdèmes périphériques |  |  |

\* des cas d’hémorragie pulmonaire d'issue fatale ont été signalés dans les études non contrôlées d’extension à long terme

Population pédiatrique

La sécurité du riociguat a été évaluée chez 24 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans sur une durée de 24 semaines dans le cadre d’une étude non contrôlée en ouvert (PATENT-CHILD) qui comportait une phase d’adaptation individuelle de la dose débutant à 1 mg (ajustée selon le poids) pendant 8 semaines et une phase de traitement d’entretien d’une durée allant jusqu’à 16 semaines (voir rubrique 4.2), suivies d’une phase d’extension à long terme facultative. Les effets indésirables les plus fréquents, y compris pendant la phase d’extension à long terme, ont été l’hypotension et les céphalées, survenues respectivement chez 4 patients sur 24 et 2 patients sur 24.

Globalement, les données de sécurité sont cohérentes avec le profil de sécurité observé chez l’adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Annexe V.

**4.9 Surdosage**

Chez l’adulte, des surdosages accidentels à des doses journalières totales de 9 à 25 mg de riociguat sur une durée de 2 à 32 jours ont été signalés. Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés aux doses inférieures (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré selon les besoins.

En cas d’hypotension importante, il peut être nécessaire de mettre en place des mesures de réanimation.

Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, riociguat n'est probablement pas dialysable.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs (antihypertenseurs pour l’hypertension artérielle pulmonaire),

Code ATC : C02KX05

Mécanisme d’action

Le riociguat est un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC), enzyme présente dans le système cardio-pulmonaire et récepteur du monoxyde d’azote (NO). Lorsque le NO se lie à la sGC, l’enzyme catalyse la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Le GMPc intracellulaire joue un rôle important au niveau de la régulation de processus qui influence le tonus vasculaire, la prolifération, la fibrose et l’inflammation.

L’hypertension pulmonaire est associée à un dysfonctionnement endothélial, une altération de la synthèse du NO et une stimulation insuffisante de la voie NO-sGC-GMPc.

Le riociguat a un double mode d’action. Il sensibilise la sGC au NO endogène en stabilisant la liaison NO-sGC. Le riociguat stimule également directement la sGC indépendamment du NO.

Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc et aboutit à une production accrue de GMPc.

Effets pharmacodynamiques

Le riociguat rétablit la voie NO-sGC-GMPc, entrainant une amélioration significative des paramètres hémodynamiques vasculaires pulmonaires et une augmentation de la capacité à l’effort.

Une corrélation a été mise en évidence entre la concentration plasmatique de riociguat et les paramètres hémodynamiques tels que les résistances vasculaires systémique et pulmonaire, la pression artérielle systolique et le débit cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

*Efficacité chez les patients adultes présentant une HTAP*

Une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude PATENT‑1) a été menée chez 443 patients adultes présentant une HTAP (adaptation posologique individuelle de riociguat jusqu’à un maximum de 2,5 mg 3 fois par jour chez 254 patients, placebo chez 126 patients, et une adaptation posologique de riociguat plafonnée (APP) à un maximum de 1,5 mg 3 fois par jour (correspondant à un groupe exploratoire de la dose sans analyse statistique réalisée ; n = 63)). Les patients étaient soit naïfs de tout traitement (50 %), soit traités préalablement par un antagoniste des récepteurs de l’endothéline (43 %) ou par un analogue de la prostacycline (inhalé (iloprost), oral (béraprost) ou sous-cutané (tréprostinil) ; 7 %), et présentaient un diagnostic d’HTAP idiopathique ou héritable (63,4 %), d’HTAP associée à une connectivite (25,1 %) ou à une affection cardiaque congénitale (7,9 %).

Pendant les 8 premières semaines, la dose de riociguat a été progressivement augmentée par palier de 2 semaines en fonction de la pression artérielle systolique du patient et des signes ou symptômes d’hypotension, jusqu’à atteindre la dose individuelle optimale (comprise entre 0,5 mg et 2,5 mg 3 fois par jour), laquelle a ensuite été maintenue pendant 4 semaines supplémentaires. Le critère principal d’évaluation de l’étude était l’évolution de la distance parcourue au TDM6 entre la valeur de base à l’inclusion et la dernière visite (semaine 12), ajustée au placebo.

Lors de la dernière visite, l’augmentation de la distance parcourue au TDM6 avec l’adaptation posologique individuelle de riociguat a été de 36 m (IC à 95 % : 20 m à 52 m ; *p* < 0,0001) comparativement au placebo. Le TDM6 s’est amélioré en moyenne de 38 m dans le groupe de patients naïfs de tout traitement (n = 189) et de 36 m dans le groupe de patients traités préalablement (n = 191) (analyse en ITT, voir tableau 4). L’analyse des sous-groupes a révélé un effet-traitement de 26 m (IC à 95 % : 5 m à 46 m) chez les patients traités préalablement par antagonistes des récepteurs de l’endothéline (n = 167) et de 101 m (IC à 95 % : 27 m à 176 m) chez les patients traités préalablement par des analogues de la prostacycline (n = 27).

**Tableau 4 :** Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l’étude PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Population globale de l’étude** | **Riociguat API\***  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 126)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 63)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 361  [68] | 368  [75] | 363  [67] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 30  [66] | -6  [86] | 31  [79] |
| Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 %, [valeur de *p*] | 36  20 à 52 [< 0,0001] | |  |
| **Patients en classe fonctionnelle III** | **Riociguat API\***  **(n = 140)** | **Placebo**  **(n = 58)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 39)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 338  [70] | 347  [78] | 351  [68] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 31  [64] | -27  [98] | 29  [94] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 58  35 à 81 | |  |
| **Patients en classe fonctionnelle II** | **Riociguat API\***  **(n = 108)** | **Placebo**  **(n = 60)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 19)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 392  [51] | 393  [61] | 378  [64] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 29  [69] | 19  [63] | 43  [50] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 10  -11 à 31 | |  |
| **Patients naïfs de  tout traitement** | **Riociguat API\***  **(n = 123)** | **Placebo**  **(n = 66)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 32)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 370  [66] | 360  [80] | 347  [72] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m)  [ET] | 32  [74] | -6  [88] | 49  [47] |
| Variation ajustée au placebo (m)  IC à 95 % | 38  14 à 62 | |  |
| **Patients traités préalablement** | **Riociguat API\***  **(n = 131)** | **Placebo**  **(n = 60)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 31)** |
| Début d’étude (m)  [ET] | 353  [69] | 376  [68] | 380  [57] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (m) [ET] | 27  [58] | -5  [83] | 12  [100] |
| Variation ajustée au placebo (m) IC à 95 % | 36  15 à 56 | |  |

ET : écart type

\*API : Adaptation posologique individuelle

\*\*APP : Adaptation posologique plafonnée

L’amélioration de la capacité à l’effort s’est accompagnée d’une amélioration comparable sur plusieurs critères d’évaluation secondaires cliniquement pertinents. Ces résultats ont été conformes aux améliorations observées au niveau des autres paramètres hémodynamiques (voir tableau 5).

**Tableau 5 :** Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et le taux de NT‑proBNP lors de la dernière visite de l’étude PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **RVP** | **Riociguat API\***  **(n = 232)** | **Placebo**  **(n = 107)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 58)** |
| Début d’étude (dyn·s·cm-5)  [ET] | 791  [452,6] | 834,1  [476,7] | 847,8  [548,2] |
| Variation moyenne des RVP par rapport au début de l’étude (dyn·s·cm-5)  [ET] | -223  [260,1] | -8,9  [316,6] | -167,8  [320,2] |
| Variation ajustée au placebo (dyn·s·cm-5)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | -225,7  -281,4 à -170,1 [< 0,0001] | |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat API\***  **(n = 228)** | **Placebo**  **(n = 106)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 54)** |
| Début d’étude (ng/L)  [ET] | 1 026,7  [1 799,2] | 1 228,1  [1 774,9] | 1 189,7  [1 404,7] |
| Variation moyenne par rapport au début de l’étude (ng/L) [ET] | -197,9  [1 721,3] | 232,4  [1 011,1] | -471,5  [913,0] |
| Variation ajustée au placebo (ng/L)  IC à 95 %, [valeur de *p*] | -431,8  -781,5 à -82,1 [< 0,0001] | |  |
| **Évolution de la classe fonctionnelle OMS** | **Riociguat API\***  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 125)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 63)** |
| Amélioration | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Maintien | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Détérioration | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| Valeur de *p* | 0,0033 | |  |

ET : écart type

\*API : Adaptation posologique individuelle

\*\*APP : Adaptation posologique plafonnée

Chez les patients traités par riociguat, le délai avant aggravation clinique a été significativement plus important que chez les patients ayant reçu le placebo (p = 0,0046 ; test du log-rank stratifié) (voir tableau 6).

**Tableau 6 :** Effets du riociguat sur les événements d’aggravation clinique dans l’étude PATENT‑1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Événements d’aggravation clinique** | **Riociguat API\***  **(n = 254)** | **Placebo**  **(n = 126)** | **Riociguat APP\*\***  **(n = 63)** |
| Patients avec aggravation clinique, tout évènement confondu | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
| Décès | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
| Hospitalisations dues à l’HTAP | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
| Diminution de la distance parcourue au TDM6 due à l’HTAP | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
| Dégradation persistante de la classe fonctionnelle due à l’HTAP | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
| Instauration d’un nouveau traitement pour l’HTAP | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

\*API : Adaptation posologique individuelle

\*\*APP : Adaptation posologique plafonnée

Les patients traités par riociguat ont présenté une amélioration significative du score de dyspnée de Borg CR 10 (évolution moyenne par rapport au début d’étude [écart type] : riociguat -0,4 [2], placebo 0,1 [2] ; *p* = 0,0022).

Des effets indésirables (EI) ayant entrainé l’arrêt du traitement ont été observés moins fréquemment dans les deux groupes traités par riociguat que dans le groupe placebo (riociguat API 1 mg – 2,5 mg, 3,1 % ; riociguat APP, 1,6 % ; placebo, 7,1 %).

*Traitement à long terme de l’HTAP*

Une étude d’extension en ouvert (PATENT‑2) a inclus 396 patients adultes ayant terminé l’étude PATENT‑1.

Dans l’étude PATENT‑2, la durée moyenne (ET) de traitement dans l’ensemble du groupe (sans inclure l’exposition dans l’étude PATENT-1) était de 1375 (772) jours et la durée médiane était de 1331 jours (compris entre 1 et 3565 jours). Au total, l’exposition au traitement était d’1 an environ (au moins 48 semaines) pour 90% des patients, de 2 ans (au moins 96 semaines) pour 85%, et de 3 ans (au moins 144 semaines) pour 70% des patients. L’exposition au traitement était de 1491 personnes-années au total.

Le profil de tolérance dans l’étude PATENT-2 était similaire à celui observé dans les études pivots. Après traitement par riociguat, la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 min (TDM6) s’est améliorée dans la population globale de 50 m à 12 mois (n=347), de 46 m à 24 mois (n=311) et de 46 m à 36 mois (n=238) comparativement à la valeur de base à l’inclusion. Les améliorations de la distance parcourue au TDM6 se sont maintenues jusqu’à la fin de l’étude.

Le tableau 7 montre la proportion de patients\* présentant des changements dans la classe fonctionnelle OMS pendant le traitement par riociguat par rapport à l’inclusion.

**Tableau 7 :** **PATENT-2 : Changements de statut dans la classe fonctionnelle OMS**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Changements de statut dans la classe fonctionnelle OMS (n (%) de patients) | | |
| Durée de traitement dans l’étude PATENT-2 | Amélioré | Stable | Aggravé |
| 1 an (n=358) | 116 (32%) | 222 (62%) | 20 (6%) |
| 2 ans (n=321) | 106 (33%) | 189 (59%) | 26 (8%) |
| 3 ans (n=257) | 88 (34%) | 147 (57%) | 22 (9%) |
| \*Les patients ont participé à l’étude jusqu’à ce que le médicament soit autorisé et disponible sur le marché dans leur pays. | | | |

La probabilité de survie était de 97% après 1 an, de 93% après 2 ans et de 88% après 3 ans de traitement par riociguat.

*Efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HTAP*

*Étude PATENT-CHILD*

La sécurité et la tolérance du riociguat administré 3 fois par jour pendant 24 semaines ont été évaluées dans le cadre d’une étude non contrôlée en ouvert chez 24 patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans (âge médian de 9,5 ans) présentant une HTAP. Seuls des patients recevant des doses stables d’antagoniste des récepteurs de l’endothéline (n = 15 ; 62,5 %) ou d’antagoniste des récepteurs de l’endothéline + analogue de la prostacycline (n = 9 ; 37,5 %) ont été inclus. Ils ont poursuivi leur traitement de l’HTAP pendant l’étude. Dans cette étude, le principal critère exploratoire d’efficacité était la capacité à l’effort (TDM6).

Les étiologies de l’hypertension pulmonaire étaient réparties en HTAP idiopathique (n = 18 ; 75,0 %), HTAP congénitale persistante malgré la fermeture du shunt (n = 4 ; 16,7 %), HTAP héréditaire (n = 1 ; 4,2 %) et hypertension artérielle pulmonaire associée à des anomalies du développement (n = 1 ; 4,2 %). Deux groupes d’âge distincts ont été inclus (≥ 6 à < 12 ans [n = 6] et ≥ 12 à < 18 ans [n = 18]).

À l’inclusion, la majorité des patients était en classe fonctionnelle OMS II (n = 18 ; 75 %), un patient (4,2 %) était en classe fonctionnelle OMS I et 5 patients (20,8 %) étaient en classe fonctionnelle OMS III. La distance moyenne parcourue au TDM6 à l’inclusion était de 442,12 m.

Au total, 21 patients ont terminé la période de traitement de 24 semaines, et 3 patients ont quitté l’étude en raison d’effets indésirables.

Parmi les patients pour lesquels des évaluations étaient disponibles à l’inclusion et à la semaine 24 :

* l’évolution moyenne de la distance parcourue au TDM6 par rapport à l’inclusion a été de +23,01 m (ET : 68,8) (n = 19) ;
* la classe fonctionnelle OMS est restée stable par rapport à l’inclusion (n = 21) ;
* la variation médiane du taux de NT-proBNP a été de ‑12,05 pg/mL (n = 14).

Deux patients ont été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque droite.

Des données à long terme ont été générées sur la base des 21 patients ayant terminé les 24 premières semaines de traitement de l’étude PATENT-CHILD. Tous les patients ont continué à recevoir le riociguat en association avec un antagoniste des récepteurs de l’endothéline ou un antagoniste des récepteurs de l’endothéline + un analogue de la prostacycline. La durée d’exposition globale moyenne au traitement par le riociguat a été de 109,79 ± 80,38 semaines (durée maximale : 311,9 semaines) ; 37,5 % (n = 9) des patients ont été traités pendant au moins 104 semaines, et 8,3 % (n = 2) pendant au moins 208 semaines.

Pendant la phase d’extension à long terme, les améliorations ou la stabilisation des scores du TDM6 se sont maintenues chez les patients traités, avec une variation moyenne observée par rapport à l’inclusion (avant le début du traitement dans l’étude PATENT-CHILD) de +5,86 mètres au 6ème mois, -3,43 mètres au 12ème mois, +28,98 mètres au 18ème mois et -11,80 mètres au 24ème mois.

Chez la majorité des patients en classe fonctionnelle OMS II, la classe fonctionnelle est restée stable entre l’inclusion et le 24ème mois. Une aggravation clinique a été observée chez 8 patients (33,3 %) au total, phase principale comprise. Une hospitalisation pour insuffisance cardiaque droite a été rapportée chez 5 patients (20,8 %). Aucun décès n’est survenu pendant la période d’observation.

*Patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII)*

Une étude de phase II randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo (RISE-IIP) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du riociguat chez des patients adultes atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (HTP-PII) a été arrêtée précocement en raison d’une augmentation du risque de mortalité et des effets indésirables graves chez les patients traités avec le riociguat et de l'absence d’efficacité. Un plus grand nombre de patients traités par riociguat sont décédés (11% contre 4% dans le groupe placebo) et ont eu des effets indésirables graves (37% contre 23% dans le groupe placebo) au cours de la phase principale de l’étude. Au cours de la phase d’extension à long terme, les décès étaient plus nombreux parmi les patients du groupe placebo dont le traitement était relayé par la mise en route du traitement par le riociguat (21%), que chez les patients initialement sous riociguat et qui ont poursuivi le traitement par riociguat (3%).

Le riociguat est donc contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire associée à une pneumopathie interstitielle idiopathique (voir rubrique 4.3).

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

*Adultes*

La biodisponibilité absolue du riociguat est élevée (94 %). Le riociguat est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes 1 à 1,5 heures après la prise du comprimé. La prise d’aliments a légèrement réduit l’aire sous la courbe (ASC) des concentrations de riociguat, la Cmax a été réduite de 35 %.

La biodisponibilité (ASC et Cmax) d’un comprimé de riociguat écrasé et mélangé à de l’eau ou à un aliment semi liquide administré par voie orale est comparable à celle d’un comprimé entier (voir rubrique 4.2).

*Population pédiatrique*

Les enfants ont reçu le riociguat en comprimé ou en suspension buvable avec ou sans prise d’aliments. La modélisation pharmacocinétique de population a montré que le riociguat est rapidement absorbé chez les enfants, comme chez les adultes, après administration par voie orale sous forme de comprimé ou de suspension buvable. Aucune différence n’a été observée en termes de vitesse d’absorption ou de taux d’absorption entre le comprimé et les granulés pour suspension buvable.

Distribution

*Adultes*

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez l’adulte est élevé (environ 95 %), la liaison se faisant essentiellement avec l’albumine sérique et l’alpha-1-glycoprotéine acide. Le volume de distribution est modéré, de l'ordre d'environ 30 litres à l’état d’équilibre.

*Population pédiatrique*

Aucune donnée spécifique aux enfants n’est disponible concernant la liaison du riociguat aux protéines plasmatiques. Après administration du riociguat par voie orale chez des enfants (âgés de 6 à < 18 ans), le volume de distribution à l’état d’équilibre (Vss) estimé par modélisation pharmacocinétique de population est de 26 L en moyenne.

Biotransformation

*Adultes*

Le riociguat est essentiellement métabolisé par N‑déméthylation par l'intermédiaire des cytochromes P1A1, P3A4, P3A5 et P2J2. Le principal métabolite actif circulant, le M‑1 (activité pharmacologique : 1/10e à 1/3e de celle du riociguat), est ensuite métabolisé sous forme N-glucuronide pharmacologiquement inactive.

Le CYP1A1 intervient dans la formation du métabolite principal du riociguat dans le foie et les poumons et peut également être induit par des hydrocarbures aromatiques polycycliques, présents par exemple dans la fumée de cigarette.

*Population pédiatrique*

Aucune donnée spécifique aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans n’est disponible concernant le métabolisme.

Élimination

*Adultes*

Le riociguat total (composé parent et métabolites) est excrété par voie rénale (33‑45 %) et par voie biliaire/fécale (48‑59 %). Environ 4‑19 % de la dose administrée sont excrétés par le rein sous forme inchangée. Environ 9‑44 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les selles.

Les données *in vitro* révèlent que le riociguat et son métabolite principal sont des substrats des protéines de transport que sont la P-gp (glycoprotéine P) et la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein). Sa clairance systémique est d’environ 3‑6 L/h, ce qui le classe parmi les médicaments à clairance faible. La demi-vie d’élimination du riociguat est d’environ 7 heures chez les volontaires sains et d’environ 12 heures chez les patients.

*Population pédiatrique*

Aucune étude de bilan de masse n’a été réalisée et aucune donnée spécifique aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans n’est disponible concernant la métabolisation du riociguat. Après administration du riociguat par voie orale chez des enfants (âgés de 6 ans à < 18 ans), la clairance (CL) estimée par modélisation pharmacocinétique de population est de 2,48 L/h en moyenne. La moyenne géométrique des demi-vies (t1/2) estimée par modélisation pharmacocinétique de population est de 8,24 h.

Linéarité

La pharmacocinétique du riociguat est linéaire entre 0,5 et 2,5 mg. La variabilité interindividuelle (CV) de l’exposition au riociguat (ASC) sur l’ensemble des doses est d’environ 60 %.

Le profil pharmacocinétique chez les enfants est similaire à celui observé chez les adultes.

Populations particulières

*Sexe*

Les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative liée au sexe en termes d’exposition systémique du riociguat.

*Différences inter-ethniques*

Chez l’adulte, les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence inter-ethnique significative.

*Poids*

Chez l’adulte, les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative d’exposition au riociguat liée au poids.

*Insuffisance hépatique*

Chez les patients adultes cirrhotiques (non-fumeurs) avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A), l’ASC moyenne de riociguat a été augmentée de 35 % par comparaison avec les sujets témoins sains, ce qui correspond à une variabilité intra-individuelle normale.

Chez les patients cirrhotiques (non-fumeurs) atteints d’insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), l’ASC moyenne du riociguat a été augmentée de 51 % comparativement aux sujets témoins sains. Aucune donnée n’est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance hépatique.

Les patients présentant une augmentation des ALT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale et de la bilirubine supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale n’ont pas été étudiés (voir rubrique 4.4).

*Insuffisance rénale*

Globalement, les valeurs moyennes de l’exposition au riociguat rapportées à la dose et au poids étaient plus élevées chez les patients ayant une insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les valeurs correspondantes pour le métabolite principal étaient plus élevées chez les patients ayant une insuffisance rénale que chez les volontaires sains. Chez les sujets non-fumeurs avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 80‑50 mL/min), modérée (clairance de la créatinine < 50‑30 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), les concentrations plasmatiques du riociguat (ASC) étaient augmentées respectivement de 53 %, 139 % et 54 %.

Les données chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min sont limitées et aucune donnée n’est disponible chez les patients dialysés.

Compte tenu de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, riociguat n'est probablement pas dialysable.

Aucune donnée clinique n’est disponible concernant les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans présentant une insuffisance rénale.

**5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration unique, de phototoxicité, de génotoxicité et de cancérogenèse n’ont pas révélé de risque particulier pour l’homme.

Les effets observés dans les études de toxicité en administration répétée ont été principalement dus à l’exacerbation de l’activité pharmacodynamique du riociguat (effets hémodynamiques et effets relaxants sur les cellules musculaires lisses).

Chez les jeunes rats et les rats adolescents en croissance, des effets sur la formation osseuse ont été observés. Chez les jeunes rats, les changements constatés étaient un épaississement de l’os trabéculaire, une hyperostose et un remodelage de la zone métaphysaire et diaphysaire de l’os, alors que chez les rats adolescents, une augmentation globale de la masse osseuse a été constatée à des doses correspondant à 10 fois l’ASC de la fraction libre dans la population de jeunes rats. La pertinence clinique de cette observation n’est pas connue. Aucun effet de cette nature n’a été observé chez les rats adolescents à des doses correspondant à ≤ 2 fois l’ASC de la fraction libre dans la population de jeunes rats, ni chez les rats adultes. Aucun nouvel organe cible n’a été identifié.

Dans une étude de toxicité sur la fertilité chez le rat, une diminution du poids des testicules a été observée à une exposition systémique correspondant à environ 7 fois l’exposition humaine, tandis qu’aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n’a été observé. Un passage modéré à travers la barrière placentaire a été observé. Les études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin ont mis en évidence une toxicité du riociguat sur la reproduction. Chez le rat, une augmentation du taux de malformations cardiaques a été observée, ainsi qu’une réduction du taux de gestation due à une résorption précoce liée à une exposition systémique maternelle correspondant à environ 8 fois l’exposition humaine (2,5 mg 3 fois par jour). Chez le lapin, des avortements et une toxicité fœtale ont été observés à partir d’un niveau d’exposition systémique correspondant à environ 4 fois l’exposition humaine (2,5 mg 3 fois par jour).

**6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

**6.1 Liste des excipients**

* acide citrique anhydre (E 330)
* arôme fraise contenant : maltodextrine , propylène glycol (E 1520), citrate de triéthyle (E 1505), substances aromatisantes et préparations aromatisantes.
* hypromellose
* mannitol (E 421)
* cellulose microcristalline et carmellose sodique
* benzoate de sodium (E 211)
* sucralose (E 955)
* gomme xanthane (E 415)

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après reconstitution

Après reconstitution, la suspension est stable pendant 14 jours à température ambiante.

Conserver la suspension reconstituée en position verticale.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

**6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur**

Une boîte contient :

* + un flacon en verre ambré de 250 mL (type III) avec un bouchon à vis avec sécurité enfant (polypropylène)
  + une seringue à eau de 100 mL (polypropylène)
  + un adaptateur de flacon (polypropylène/polyéthylène/silicone)
  + deux seringues bleues graduées de 5 mL (polypropylène) pour l’administration orale

Les graduations de la seringue bleue de 5 mL commencent à 1 mL. La seringue est ensuite graduée tous les 0,2 mL.

* + deux seringues bleues de 10 mL (polypropylène) pour l’administration orale

Les graduations de la seringue bleue de 10 mL commencent à 2 mL. La seringue est ensuite graduée tous les 0,5 mL.

**6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation**

Les détails concernant la manipulation, la préparation et l’administration de la suspension buvable sont fournis dans les « Instructions d’utilisation » à la fin de la notice.

Instructions pour la reconstitution

Avant la préparation, le patient, le parent et/ou l’aidant doivent se laver soigneusement les mains avec du savon puis les sécher.

Avant l’administration, les granulés doivent être reconstitués avec de l’eau potable non gazeuse pour obtenir une suspension homogène. Pour plus de détails, voir les « Instructions d’utilisation » à la fin de la notice.

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/907/021

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 Mars 2014

Date de dernier renouvellement : 18 Janvier 2019

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

**ANNEXE II**

**A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D’UTILISATION**

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Allemagne

Le nom et l’adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D’UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

* **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l’Union (liste EURD) prévue à l’article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D’UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

* **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l’autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

* à la demande de l’Agence européenne des médicaments ;
* dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu’une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L’EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** |

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

riociguat

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE** |

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg de riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d’informations.

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

42 comprimés pelliculés

84 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

294 comprimés pelliculés

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE D’ADMINISTRATION** |

Lire la notice avant utilisation

Voie orale.

|  |
| --- |
| **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS** |

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

|  |
| --- |
| **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE** |

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** |

|  |
| --- |
| **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU** |

|  |
| --- |
| **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** |

Adempas 0,5 mg – boîte de 42 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg – boîte de 84 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg – boîte de 90 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg – boîte de 294 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg – boîte de 42 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg – boîte de 84 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg – boîte de 90 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg – boîte de 294 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg – boîte de 42 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg – boîte de 84 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg – boîte de 90 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg – boîte de 294 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg – boîte de 42 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg – boîte de 84 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg – boîte de 90 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg – boîte de 294 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg – boîte de 42 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg – boîte de 84 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg – boîte de 90 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg – boîte de 294 comprimés pelliculés - EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** |

|  |
| --- |
| **15. INDICATIONS D’UTILISATION** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATIONS EN BRAILLE** |

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D** |

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS** |

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE -** **BOITES DE 42, 84, 90, 294 COMPRIMES PELLICULES**

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** |

Adempas 0,5 mg comprimés

Adempas 1 mg comprimés

Adempas 1,5 mg comprimés

Adempas 2 mg comprimés

Adempas 2,5 mg comprimés

riociguat

|  |
| --- |
| **2. NOM DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** |

Bayer (logo)

|  |
| --- |
| **3. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. AUTRES** |

LUN

MAR

MER

JEU

VEN

SAM

DIM

  

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L’EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTERIEURE POUR LE FLACON EN VERRE (GRANULÉS)**

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** |

Adempas 0,15 mg/mL granulés pour suspension buvable

riociguat

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE** |

Après reconstitution, 1 mL de suspension buvable contient 0,15 mg de riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Contient du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d’informations.

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

Granulés pour suspension buvable

Le flacon contient 10,5 g de granulés ou 208 mL après reconstitution.

1 seringue à eau de 100 mL

2 seringues bleues de 5 mL

2 seringues bleues de 10 mL

1 adaptateur pour flacon

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Veuillez demander à votre médecin ou pharmacien de compléter les informations suivantes :

Dose : …………mL

3 fois par jour

Pour les enfants pesant moins de 50 kg

Lors de la reconstitution agitez pendant au moins 60 secondes.

Agitez pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation.



Administration par voie orale uniquement après reconstitution.

Lire la notice avant utilisation.

|  |
| --- |
| **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS** |

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

|  |
| --- |
| **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE** |

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

EXP

Après reconstitution, la suspension est stable pendant 14 jours à température ambiante.

|  |
| --- |
| **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** |

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

|  |
| --- |
| **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU** |

|  |
| --- |
| **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

|  |
| --- |
| **12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** |

|  |
| --- |
| **15. INDICATIONS D’UTILISATION** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATIONS EN BRAILLE** |

Adempas 0,15 mg/mL

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D** |

code-barres 2D portant l’identifiant unique inclus.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS** |

PC

SN

NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE POUR LE FLACON EN VERRE (GRANULÉS)**

|  |
| --- |
| **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** |

Adempas 0,15 mg/mL granulés pour suspension buvable

riociguat

|  |
| --- |
| **2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)** |

Le flacon contient 10,5 g de granulés à reconstituer dans 200 mL d’eau. Après reconstitution, 1 mL de suspension buvable contient 0,15 mg de riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTE DES EXCIPIENTS** |

Contient du benzoate de sodium (E 211). Voir la notice pour plus d’informations.

|  |
| --- |
| **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU** |

Granulés pour suspension buvable

Le flacon contient 10,5 g de granulés ou 208 mL après reconstitution.

1 seringue à eau de 100 mL

2 seringues bleues de 5 mL

2 seringues bleues de 10 mL

1 adaptateur pour flacon

|  |
| --- |
| **5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION** |

Administration par voie orale uniquement après reconstitution.

Lire la notice avant utilisation.

Lors de la reconstitution agitez pendant au moins 60 secondes.

Agitez pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation.



|  |
| --- |
| **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS** |

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

|  |
| --- |
| **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE** |

|  |
| --- |
| **8. DATE DE PÉREMPTION** |

Date de péremption (date de reconstitution + 14 jours) :

EXP

|  |
| --- |
| **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** |

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. À conserver en position verticale après reconstitution.

|  |
| --- |
| **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU** |

|  |
| --- |
| **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

|  |
| --- |
| **12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. NUMÉRO DU LOT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** |

|  |
| --- |
| **15. INDICATIONS D’UTILISATION** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATIONS EN BRAILLE** |

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS** |

B. NOTICE

**Notice : information de l’utilisateur**

**Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés**

**Adempas 1 mg comprimés pelliculés**

**Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés**

**Adempas 2 mg comprimés pelliculés**

**Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés**

riociguat

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

1. Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
2. Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
3. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d’autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
4. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice*.* Voir rubrique 4.
5. Cette notice a été rédigée en considérant que la personne qui la lit est celle qui prend le médicament. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, comprenez « l’enfant » à chaque fois que vous lisez « vous ».

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu’Adempas et dans quels cas est-il utilisé

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Adempas

3. Comment prendre Adempas

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

5. Comment conserver Adempas

6. Contenu de l’emballage et autres informations

**1. Qu’est-ce qu’Adempas et dans quels cas est-il utilisé**

Adempas contient comme substance active le riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC).

Il est utilisé pour traiter les adultes et les enfants à partir de 6 ans qui présentent certaines formes d’hypertension pulmonaire :

* **Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC)**

Adempas est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d’HTP-TEC. En présence d’une HTP-TEC, les vaisseaux sanguins des poumons sont bouchés ou rétrécis par la présence de caillots sanguins. Le médicament peut être utilisé chez les patients atteints d’HTP-TEC qui ne peuvent pas être opérés ou chez les patients dont l’hypertension pulmonaire persiste ou réapparaît après l’opération.

* **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

Adempas est utilisé pour traiter les adultes et les enfants âgés de 6 ans ou plus atteints d’hypertension artérielle pulmonaire. Chez ces patients, les parois des vaisseaux sanguins des poumons sont épaissies et les vaisseaux se rétrécissent. Chez les patients atteints d’HTAP, Adempas est pris avec certains autres médicaments (appelés antagonistes des récepteurs de l'endothéline). Chez les adultes, le médicament peut également être pris seul (en monothérapie).

Chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les poumons se rétrécissent, ce qui complique le travail du cœur pour pomper le sang vers les poumons et entraîne une pression artérielle élevée dans les vaisseaux. Le cœur devant travailler plus que la normale, les personnes souffrant d'hypertension pulmonaire se sentent fatiguées, étourdies et essoufflées. Adempas élargit les vaisseaux sanguins qui vont du cœur aux poumons, réduisant ainsi les symptômes de la maladie et permettant aux patients de mieux pratiquer une activité physique.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Adempas**

**Ne prenez pas Adempas si vous**

* prenez des **inhibiteurs de la PDE-5** tels que le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil. Ces médicaments sont utilisés pour traiter la pression sanguine élevée dans les artères des poumons ou les problèmes d’érection (dysfonction érectile).
* avez une **fonction hépatique sévèrement réduite**.

1. êtes **allergique** au riociguat ou à l’un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
2. êtes **enceinte**.
3. prenez des **dérivés nitrés**, ou des produits dits "**donneurs de monoxyde d’azote**"tels que le nitrite d’amyle. Ces médicaments sont souvent utilisés pour traiter la pression sanguine élevée, les douleurs thoraciques ou les maladies du cœur. Cela comprend également les drogues à usage récréatif telles que les "poppers".
4. prenez d’autres médicaments similaires à Adempas appelés **stimulateurs de la guanylate cyclase soluble**, tels que le **vériciguat**. Demandez à votre médecin si vous n’êtes pas sûr.
5. avez une **pression sanguine basse** avant de prendre Adempas pour la première fois. Pour débuter Adempas, votre pression artérielle systolique doit être de

* 90 mmHg ou plus si vous êtes âgé(e) de 6 à 12 ans,
* 95 mmHg ou plus si vous êtes âgé(e) de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

1. présentez une **augmentation de la pression sanguine** dans les poumons associée à une formation de tissu cicatriciel dans les poumons de cause inconnue, appelée fibrose pulmonaire idiopathique.

Si vous êtes dans l’un de ces cas, **adressez-vous d’abord à votre médecin** et ne prenez pas Adempas.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Adempas si vous :

* avez une **maladie veino-occlusive pulmonaire**, une maladie qui entraîne un **essoufflement** à cause de l’accumulation de liquide dans les poumons. Le médecin pourra alors décider de vous prescrire un autre médicament.
* avez récemment connu de graves **saignements au niveau des poumons et des voies respiratoires**.
* avez reçu un traitement pour arrêter une **toux avec des crachats de sang** (embolisation artérielle bronchique).
* prenez des médicaments qui empêchent la coagulation du sangcar cela peut causer des saignements au niveau des poumons. Votre médecin procédera régulièrement à des analyses sanguines et à des mesures de votre pression sanguine.
* Le médecin pourra décider de surveiller votre pression sanguine si vous
* présentez des symptômes de **pression sanguine basse** tels que des vertiges, des étourdissements ou des évanouissements, ou
* prenez des médicaments pour abaisser votre pression sanguine ou pour augmenter la production d’urine (diurétique), ou
* avez des **problèmes de cœur ou de circulation sanguine**.
* êtes âgés de plus de 65 ans car une pression artérielle basse est plus fréquente dans ce groupe d’âge.

**Informez votre médecin si**

* vous êtes **sous dialyse** ou si vos **reins ne fonctionnent pas correctement**, l’utilisation de ce médicament n’est pas recommandée.
* votre **foie ne fonctionne pas correctement**.

**Pendant l’utilisation d’Adempas, adressez-vous à votre médecin si vous**

* vous sentez **essoufflé(e)** au cours du traitement avec ce médicament. Cela pourrait être dû à une accumulation de liquide dans vos poumons. Si cela est dû à une maladie veino-occlusive pulmonaire votre médecin peut arrêter le traitement par Adempas.
* commencez ou arrêtez de **fumer** pendant le traitement avec ce médicament, car cela peut influer sur le taux de riociguat dans votre sang.

**Enfants et adolescents**

* **Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)**
* L’utilisation d’Adempas n’est pas recommandée pour le traitement des patients atteints d’HTP-TEC âgés de moins de 18 ans.
* **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**
* Il vous a été prescrit des comprimés d’Adempas. Pour les patients atteints d’HTAP âgés de 6 ans et plus et pesant moins de 50 kg, Adempas est également disponible sous forme de granulés pour suspension buvable. En cas de changement du poids corporel, les patients peuvent passer d’une formulation à l’autre.

L’efficacité et la sécurité n’ont pas été démontrées dans les populations pédiatriques suivantes :

* Les enfants de moins de 6 ans pour des raisons de sécurité.

**Autres médicaments et Adempas**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier :

* **Ne prenez pas de médicaments utilisés pour le traitement**
* de la pression sanguine élevée ou des maladies du cœur comme les **dérivés nitrés et le nitrite d’amyle**, ou un autre médicament **stimulateur de la guanylate cyclase soluble** tel que le **vériciguat**. Ne prenez pas ces médicaments en même temps qu’Adempas.
* de la pression sanguine élevée dans les artères des poumons, puisque vous ne devez pas prendre certains médicaments comme le **sildénafil** et le **tadalafil** en même temps qu’Adempas. D’autres médicaments utilisés pour le traitement de la pression sanguine élevée dans les artères des poumons, comme le **bosentan** et l’**iloprost**, peuvent être utilisés avec Adempas, mais vous devez en informer votre médecin.
* de la dysfonction érectile comme le **sildénafil**, le **tadalafil**, le **vardénafil**. Ne prenez pas ces médicaments en même temps qu’Adempas.
* **Les médicaments suivants peuvent augmenter le taux d’Adempas dans le sang ce qui augmente le risque d’effets secondaires**
* des infections fongiques comme le **kétoconazole**, le **posaconazole**, l’**itraconazole**.
* de l’infection par le VIH comme l’**abacavir**, l’**atazanavir**, le **cobicistat**, le **darunavir**, le **dolutégravir**, l’**éfavirenz**, l’**elvitégravir**, l’**emtricitabine**, la **rilpivirine**, le **ritonavir**.
* de l’épilepsie tels que **phénytoïne**, **carbamazépine**, **phénobarbital**.
* de la dépression tels que le **millepertuis**.
* de la prévention du rejet des greffes d’organes tels que la **ciclosporine**.
* du cancer comme l’**erlotinib**, le **géfitinib**.
* des nausées et vomissements comme le **granisétron**.
* pour traiter des maladies de l’estomac ou des brûlures d’estomac, des **anti-acides** comme l’**hydroxyde d’aluminium /** l’**hydroxyde de magnésium** sont utilisés. Prenez les anti-acides au moins 2 heures avant ou 1 heure après l’utilisation d’Adempas.

**Adempas avec de la nourriture**

Adempas peut généralement être pris avec ou sans nourriture.

Toutefois, si votre pression artérielle a tendance à être basse, prenez toujours Adempas de la même façon, soit avec de la nourriture soit sans nourriture.

**Grossesse et allaitement**

* **Contraception :** Les femmes et les adolescentes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lors du traitement par Adempas. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées que vous pouvez utiliser pour éviter une grossesse. Par ailleurs, vous devrez effectuer un test de grossesse chaque mois.
* **Grossesse :** N’utilisez pas Adempas pendant la grossesse.
* **Allaitement :** Il n’est pas recommandé d’allaiter pendant l’utilisation de ce médicament car il pourrait être nocif pour l’enfant. Si vous allaitez actuellement ou prévoyez d’allaiter. Informez-en votre médecin avant d’utiliser ce médicament. Votre médecin déterminera avec vous si vous devez arrêter l’allaitement ou arrêter d’utiliser Adempas.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Adempas a une influence modérée sur l’aptitude à faire du vélo, à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Adempas peut provoquer des effets indésirables tels que des étourdissements. Vous devez connaître les effets indésirables de ce médicament sur vous avant de faire du vélo, de conduire un véhicule ou d’utiliser des machines (voir rubrique 4).

**Adempas contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé(e) d’une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

**Adempas contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

**3. Comment prendre Adempas**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Adempas est disponible sous forme de comprimés ou de granulés pour suspension buvable.

Les comprimés sont disponibles pour une utilisation par des adultes et des enfants pesant au moins 50 kg. Les granulés pour suspension buvable sont disponibles pour les enfants pesant moins de 50 kg.

Le traitement doit être exclusivement initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la pression sanguine élevée dans les artères des poumons, qui vous surveillera pendant le traitement. Pendant les premières semaines du traitement, votre médecin devra mesurer votre pression artérielle à intervalles réguliers. Adempas est disponible sous différents dosages et le contrôle régulier de votre pression artérielle au début de votre traitement permettra à votre médecin de s’assurer que vous prenez la dose appropriée.

**Comment commencer le traitement :**

Votre médecin vous indiquera quelle dose d’Adempas prendre.

* Habituellement, une faible dose est utilisée au début du traitement.
* Votre médecin augmentera lentement votre dose en fonction de votre réponse au traitement.
* Pendant les premières semaines du traitement, le médecin devra mesurer votre pression sanguine au moins toutes les deux semaines pour déterminer la dose correcte de votre médicament.

**Comment prendre le médicament**

Adempas doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être pris 3 fois par jour, toutes les 6 à 8 heures.

*Comprimés écrasés :*

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, parlez-en à votre médecin. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l’eau ou à un aliment semi liquide immédiatement avant de le prendre.

**Quelle quantité prendre**

La dose initiale recommandée est un comprimé dosé à 1 mg pris 3 fois par jour pendant 2 semaines.

Votre médecin augmentera la dose toutes les 2 semaines, jusqu’à un maximum de 2,5 mg 3 fois par jour (dose quotidienne maximale de 7,5 mg), sauf si vous présentez une pression artérielle très basse. Dans ce cas, votre médecin vous prescrira Adempas à la dose maximale que vous supportez bien. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux. Pour certains patients, des doses plus faibles 3 fois par jour peuvent être suffisantes.

**Si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus**

Vous pourriez être plus à risque de pression artérielle basse. Votre médecin pourrait ajuster la dose.

**Si vous fumez**

**Si vous fumez, il est recommandé d'arrêter avant de commencer le traitement,** car le tabagisme peut réduire l'efficacité de ces comprimés. Veuillez informer votre médecin si vous fumez ou arrêtez de fumer pendant le traitement.

Votre médecin peut avoir besoin d’ajuster votre dose.

**Si vous avez pris plus d’Adempas que vous n’auriez dû**

Contactez votre médecin si vous avez pris plus d’Adempas que vous n’auriez dû et si vous remarquez des effets indésirables (voir rubrique 4). Si votre pression artérielle chute (ce qui peut provoquer des étourdissements), vous pourriez avoir besoin d’une prise en charge médicale immédiate.

**Si vous oubliez de prendre Adempas**

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante à l’heure habituelle.

**Si vous arrêtez de prendre Adempas**

N’arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d’abord parlé à votre médecin. Si vous arrêtez de prendre ce médicament, votre maladie peut s’aggraver. Si vous n’avez pas pris ce médicament pendant 3 jours ou plus, parlez-en avec votre médecin avant de recommencer à le prendre.

**Relai des traitements entre Adempas et le sildénafil ou le tadalafil**

* Afin d’éviter les interactions médicamenteuses, Adempas et les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, tadalafil) ne doivent pas être pris en même temps. Si vous passez d’un autre médicament à Adempas
  + ne commencez pas Adempas pendant au moins 24 heures après votre dernière dose de sildénafil et au moins 48 heures après votre dernière dose de tadalafil.
* Si vous passez d’Adempas à un autre médicament
  + arrêtez d’utiliser Adempas au moins 24 heures avant de commencer à utiliser le sildénafil ou le tadalafil .

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus **graves** **chez les adultes** sont :

* **toux avec crachats de sang** (hémoptysie)(fréquent, pouvant concerner jusqu’à 1 personne sur 10)
* **saignement aigu au niveau des poumons** (hémorragie pulmonaire)qui peut entraîner une toux avec des crachats de sang et peut être fatale (peu fréquent, pouvant concerner jusqu’à 1 personne sur 100)

Si ces effets se produisent, **contactez immédiatement votre médecin** car vous pourriez avoir besoin d’un traitement médical en urgence.

**Liste générale des effets indésirables éventuels (chez les patients adultes)**

**Très fréquent :** pouvant concerner plus de 1 personne sur 10

* étourdissements
* maux de tête
* indigestion (dyspepsie)
* diarrhée
* nausées
* vomissements
* gonflement des membres (œdème périphérique)

**Fréquent :** pouvant concerner jusqu’à 1 personne sur 10

* inflammation du système digestif (gastroentérite)
* faible taux de globules rouges (anémie). Les symptômes sont une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
* battements de cœur irréguliers, forts ou rapides (palpitations)
* pression artérielle basse (hypotension)
* saignement de nez (épistaxis)
* difficulté à respirer par le nez (congestion nasale)
* inflammation de l’estomac (gastrite)
* brûlures d’estomac (reflux gastro-œsophagien)
* difficulté à avaler (dysphagie)
* douleur dans l’estomac, l’intestin ou l’abdomen (douleur gastrointestinale ou abdominale)
* constipation
* ballonnements (distension abdominale)

**Effets indésirables chez les enfants**

En général, les effets indésirables observés chez les **enfants âgés de 6 à moins de 18 ans** traités par Adempas étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables les plus **fréquents** chez les **enfants** étaient :

* **pression sanguine basse** (hypotension) (**Très fréquent :** pouvant concerner plus de 1 enfant sur 10)
* **maux de tête** (**Fréquent :** pouvant concerner jusqu’à 1 enfant sur 10)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du medicament.

**5. Comment conserver Adempas**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

**6. Contenu de l’emballage et autres informations**

**Ce que contient Adempas**

- La substance active est le riociguat.

*Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de riociguat.

*Adempas 1 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de riociguat.

*Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 1,5 mg de riociguat.

*Adempas 2 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de riociguat.

*Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés*

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de riociguat

- Les autres composants sont :

Comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone (type B), hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium (voir la fin de la rubrique 2 pour plus d’informations sur le lactose et le sodium).

Pelliculage du comprimé : hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylène glycol (E 1520) et dioxyde de titane (E 171).

Les comprimés d’Adempas 1 mg et 1,5 mg contiennent également : oxyde de fer jaune (E 172).

Les comprimés d’Adempas 2 mg et 2,5 mg contiennent également : oxyde de fer jaune (E 172) et oxyde de fer rouge (E 172).

**Comment se présente Adempas et contenu de l’emballage extérieur**

Adempas est un comprimé pelliculé (comprimé) :

*Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés*

* Comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 0.5 » et de la lettre « R » sur l’autre face.

*Adempas 1 mg comprimés pelliculés*

* Comprimés jaune pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1 » et de la lettre « R » sur l’autre face.

*Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés*

* Comprimés jaune orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1.5 » et de la lettre « R » sur l’autre face.

*Adempas 2 mg comprimés pelliculés*

* Comprimés orange pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2 » et de la lettre « R » sur l’autre face.

*Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés*

* Comprimés rouge orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2.5 » et de la lettre « R » sur l’autre face.

Le médicament est disponible en boîtes de :

* 42 comprimés : 2 plaquettes-calendrier transparentes de 21 comprimés chacune.
* 84 comprimés : 4 plaquettes-calendrier transparentes de 21 comprimés chacune.
* 90 comprimés : 5 plaquettes transparentes de 18 comprimés chacune.
* 294 comprimés : 14 plaquettes-calendrier transparentes de 21 comprimés chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

**Fabricant**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel: + 370 5 2780 247  [dpoc\_lithuania@msd.com](mailto:dpoc_lithuania@msd.com) |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Teл.: + 359 2 819 37 37  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**  MSD Belgium  Tel/Tél: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**  Merck Sharp & Dohme s.r.o.  Tel: +420 233 010 111  dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**  MSD Pharma Hungary Kft.  Tel.: + 36 1 888 5300  hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**  MSD Danmark ApS  Tlf.: + 45 4482 4000  dkmail@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel: +49 (0) 89 20 300 4500  [medinfo@msd.de](mailto:medinfo@msd.de) | **Nederland**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**  Merck Sharp & Dohme OÜ  Tel: + 372 614 4200  [dpoc.estonia@msd.com](mailto:dpoc.estonia@msd.com) | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: + 47 32 20 73 00  [medinfo.norway@msd.com](mailto:medinfo.norway@msd.com) |
| **Ελλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε  Τηλ: + 30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.com | **Polska**  MSD Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 549 51 00  msdpolska@merck.com |
| **France**  MSD France  Information médicale : +33 (01) 80 46 40 40 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: + 351 214465700  inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@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@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: + 386 1 5204201  msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: + 421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: + 46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel.: + 371 67025300  [dpoc.latvia@msd.com](mailto:dpoc.latvia@msd.com) |  |

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

**Notice : information de l’utilisateur**

**Adempas 0,15 mg/mL granulés pour suspension buvable**

riociguat

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d’utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

1. Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
2. Si vous avez d’autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
3. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d’autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
4. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice*.* Voir rubrique 4.
5. Cette notice a été rédigée en considérant que la personne qui la lit est celle qui prend le médicament. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, comprenez « l’enfant » à chaque fois que vous lisez « vous ».

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu’Adempas et dans quels cas est-il utilisé

2. Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser Adempas

3. Comment utiliser Adempas

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

5. Comment conserver Adempas

6. Contenu de l’emballage et autres informations

**1. Qu’est-ce qu’Adempas et dans quels cas est-il utilisé**

Adempas contient comme substance active le riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC).

**Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

Adempas est utilisé pour traiter les enfants âgés de 6 ans ou plus atteints d’hypertension artérielle pulmonaire.

Chez ces patients, la paroi des vaisseaux sanguins des poumons est épaissie et, par conséquent, les vaisseaux se rétrécissent.

Adempas est pris avec certains autres médicaments (appelés antagonistes des récepteurs de l’endothéline).

Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les poumons se rétrécissent, ce qui complique le travail du cœur pour pomper le sang vers les poumons et entraîne une pression artérielle élevée dans les vaisseaux. Le cœur devant travailler plus que la normale, les personnes atteintes d'hypertension pulmonaire se sentent fatiguées, étourdies et essoufflées. Adempas élargit les vaisseaux sanguins qui vont du cœur aux poumons, réduisant ainsi les symptômes de la maladie et permettant aux patients de mieux pratiquer une activité physique.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant d’utiliser Adempas**

**N’utilisez pas Adempas si vous**

* utilisez des **inhibiteurs de la PDE-5** tels que le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil. Ces médicaments sont utilisés pour traiter la pression sanguine élevée dans les artères des poumons ou les problèmes d’érection (dysfonction érectile).
* avez une **fonction hépatique sévèrement altérée**.

1. êtes **allergique** au riociguat ou à l’un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
2. êtes **enceinte**.
3. utilisez des **dérivés nitrés**, ou des produits dits "**donneurs de monoxyde d’azote**"tels que le nitrite d’amyle. Ces médicaments sont souvent utilisés pour traiter la pression sanguine élevée, les douleurs thoraciques ou les maladies du cœur. Cela comprend également les drogues à usage récréatif telles que les "poppers".
4. utilisez d’autres médicaments similaires à Adempas appelés **stimulateurs de la guanylate cyclase soluble**, tels que le **vériciguat**. Demandez à votre médecin si vous n’êtes pas sûr.
5. avez une **pression sanguine basse** avant de prendre Adempas pour la première fois. Pour débuter Adempas, votre pression artérielle systolique doit être de

* 90 mmHg ou plus si vous êtes âgé(e) de 6 à 12 ans,
* 95 mmHg ou plus si vous êtes âgé(e) de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

1. présentez une **augmentation de la pression sanguine** dans les poumons associée à une formation de tissu cicatriciel dans les poumons de cause inconnue, appelée fibrose pulmonaire idiopathique.

Si vous êtes dans l’un de ces cas, **adressez-vous d’abord à votre médecin** et n’utilisez pas Adempas.

**Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d’utiliser Adempas si vous

* avez une **maladie veino-occlusive pulmonaire**, une maladie qui entraîne un **essoufflement** à cause de l’accumulation de liquide dans les poumons. Le médecin pourra alors décider de vous prescrire un autre médicament.
* avez récemment connu de graves **saignements au niveau des poumons et des voies respiratoires**.
* avez reçu un traitement pour arrêter une **toux avec des crachats de sang** (embolisation artérielle bronchique).
* prenez des médicamentsqui empêchent la coagulation du sang car cela peut causer des saignements au niveau des poumons. Votre médecin procédera régulièrement à des analyses sanguines et à des mesures de votre pression sanguine.
* Le médecin pourra décider de surveiller votre pression sanguine si vous
* présentez des symptômes de **pression sanguine basse** tels que des vertiges, des étourdissements ou des évanouissements, ou
* prenez des médicaments pour abaisser votre pression sanguine ou pour augmenter la production d’urine, ou
* avez des **problèmes de cœur ou de circulation sanguine**.
* êtes âgés de plus de 65 ans car une pression artérielle basse est plus fréquente dans ce groupe d’âge.

**Informez votre médecin si**

* vous êtes **sous dialyse** ou si vos **reins ne fonctionnent pas correctement** car l’utilisation de ce médicament n’est pas recommandée.
* votre **foie ne fonctionne pas correctement**.

**Pendant l’utilisation d’Adempas, adressez-vous à votre médecin si vous**

* vous sentez **essoufflé(e)** au cours du traitement avec ce médicament. Cela pourrait être dû à une accumulation de liquide dans vos poumons. Si cela est dû à une maladie veino-occlusive pulmonaire votre médecin peut arrêter le traitement par Adempas.
* commencez ou arrêtez de **fumer** pendant le traitement par ce médicament, car cela peut influer sur le taux de riociguat dans votre sang.

**Enfants et adolescents**

Il vous a été prescrit Adempas granulés pour suspension buvable. Pour les patients atteints d’HTAP âgés de 6 ans et plus et pesant 50 kg ou plus, Adempas est également disponible sous forme de comprimés. En cas de changement du poids corporel, les patients peuvent passer d’une formulation à l’autre.

L’efficacité et la sécurité n’ont pas été démontrées dans les populations pédiatriques suivantes :

* Les enfants âgés de moins de 6 ans pour des raisons de sécurité.

**Autres médicaments et Adempas**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament, en particulier :

* **Ne prenez pas de médicaments utilisés pour le traitement**
* de la pression sanguine élevée ou des maladies du cœur comme les **dérivés nitrés et le nitrite d’amyle**, ou un autre médicament **stimulateur de la guanylate cyclase soluble** tel que le **vériciguat**. Ne prenez pas ces médicaments en même temps qu’Adempas.
* de la pression sanguine élevée dans les artères des poumons, puisque vous ne devez pas prendre certains médicaments comme le **sildénafil** et le **tadalafil** en même temps qu’Adempas. D’autres médicaments utilisés pour le traitement de la pression sanguine élevée dans les artères des poumons, comme le **bosentan** et l’**iloprost**, peuvent être utilisés avec Adempas, mais vous devez en informer votre médecin.
* de la dysfonction érectile comme le **sildénafil**, le **tadalafil**, le **vardénafil**. Ne prenez pas ces médicaments en même temps qu’Adempas.
* **Les médicaments suivants peuvent augmenter le taux d’Adempas dans le sang ce qui augmente le risque d’effets secondaires. Médicaments pour traiter**
* des infections fongiques comme le **kétoconazole**, le **posaconazole**, l’**itraconazole**.
* de l’infection par le VIH comme l’**abacavir**, l’**atazanavir**, le **cobicistat**, le **darunavir**, le **dolutégravir**, l’**éfavirenz**, l’**elvitégravir**, l’**emtricitabine**, la **rilpivirine**, le **ritonavir**.
* de l’épilepsie tels que la **phénytoïne**, la **carbamazépine**, le **phénobarbital**.
* de la dépression tels que le **millepertuis**.
* de la prévention du rejet des greffes d’organes tels que la **ciclosporine**.
* du cancer comme l’**erlotinib**, le **géfitinib**.
* des nausées et vomissements comme le **granisétron**.
* des maladies de l’estomac ou des brûlures d’estomac appelés **anti-acides** comme l’**hydroxyde d’aluminium /** l’**hydroxyde de magnésium**. Prenez les anti-acides au moins 2 heures avant ou 1 heure après l’utilisation d’Adempas.

**Adempas avec de la nourriture**

Adempas peut généralement être pris avec ou sans nourriture.

Toutefois, si votre pression artérielle a tendance à être basse, prenez toujours Adempas de la même façon, soit avec de la nourriture soit sans nourriture.

**Grossesse et allaitement**

* **Contraception :** les femmes et les adolescentes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lors du traitement par Adempas. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception adéquates que vous pouvez utiliser pour éviter une grossesse. Par ailleurs, vous devrez effectuer un test de grossesse chaque mois.
* **Grossesse :** n’utilisez pas Adempas pendant la grossesse.
* **Allaitement :** il n’est pas recommandé d’allaiter pendant l’utilisation de ce médicament car il pourrait être nocif pour l’enfant. Si vous allaitez actuellement ou prévoyez d’allaiter, informez-en votre médecin avant d’utiliser ce médicament. Votre médecin déterminera avec vous si vous devez arrêter l’allaitement ou arrêter d’utiliser Adempas.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Adempas a une influence modérée sur l’aptitude à faire du vélo, à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Adempas peut provoquer des effets indésirables tels que des étourdissements. Vous devez connaître les effets indésirables de ce médicament sur vous avant de faire du vélo, de conduire un véhicule ou d’utiliser des outils ou des machines (voir rubrique 4).

**Adempas contient du benzoate de sodium**

Ce médicament contient 1,8 mg de benzoate de sodium (E 211) par mL de suspension buvable.

**Adempas contient du sodium**

Ce médicament contient 0,5 mg de sodium par mL de suspension buvable. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL de suspension buvable, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

**3. Comment utiliser Adempas**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Adempas est disponible sous forme de comprimés ou de granulés pour suspension buvable.

Les comprimés sont disponibles pour une utilisation par des adultes et des enfants pesant au moins 50 kg. Les granulés pour suspension buvable sont disponibles pour les enfants pesant moins de 50 kg.

**Comment commencer le traitement**

Votre médecin vous indiquera quelle dose d’Adempas prendre.

* Habituellement, une faible dose est utilisée au début du traitement.
* Le médecin augmentera lentement votre dose en fonction de votre réponse au traitement.
* Pendant les premières semaines du traitement, le médecin devra mesurer votre pression sanguine au moins toutes les deux semaines. Cela est nécessaire pour déterminer la dose correcte de votre médicament.

Votre médecin calculera et vous indiquera la quantité de suspension buvable en millilitres (mL) que vous devez prendre. **Ne modifiez pas la dose de votre propre initiative.** Le volume à utiliser en mL doit être mesuré à l’aide de l’une des seringues bleues fournies dans la boîte d’Adempas. Votre médecin ou votre pharmacien vous dira quelle seringue bleue utiliser (5 mL ou 10 mL).

**Avant d’utiliser le médicament**

* Vérifiez que la dose correcte est inscrite sur la boîte. Si ce n’est pas le cas, demandez à votre pharmacien ou médecin de vous l’indiquer. Conservez la boîte jusqu’à ce qu’il ne reste plus de granulés pour suspension buvable.
* Suivez attentivement les « Instructions d’utilisation » fournies dans la boîte pour savoir comment préparer et utiliser la suspension buvable d’Adempas afin d’éviter tout problème de manipulation, par exemple la présence de grumeaux ou de dépôt dans la suspension.
* Tout le matériel nécessaire pour préparer et prendre la suspension buvable est fourni avec le médicament. Utilisez uniquement de l’eau plate afin d’éviter la formation de bulles.

**Utilisez uniquement les seringues fournies** pour administrer Adempas afin de vous assurer du bon dosage. N’utilisez aucun autre ustensile pour prendre la suspension, par exemple, une autre seringue, une cuillère, etc.

**Comment utiliser le médicament**

Adempas doit être pris par voie orale. Chaque dose d’Adempas doit être avalée. Le patient doit avaler la dose complète de médicament. Utilisez Adempas 3 fois par jour, toutes les 6 à 8 heures environ.

**Quelle quantité utiliser**

Pendant la phase de traitement initiale, votre médecin déterminera toutes les 2 semaines quelle dose de suspension buvable doit être utilisée. Votre médecin ajustera la dose en fonction du poids corporel et de la pression artérielle. La dose maximale dépend du poids corporel. Votre médecin déterminera s’il est nécessaire et quand il est nécessaire de changer de formulation, entre les comprimés et la suspension buvable, en cas de variations du poids corporel au cours du traitement.

**Si vous fumez**

**Si vous fumez, il est recommandé d'arrêter avant de commencer le traitement**, car le tabagisme peut réduire l'efficacité de ce médicament. Veuillez informer votre médecin si vous fumez ou arrêtez de fumer pendant le traitement.

Votre médecin peut avoir besoin d’ajuster votre dose.

**Si vous avez utilisé plus d’Adempas que vous n’auriez dû**

Contactez votre médecin si vous avez utilisé plus d’Adempas que vous n’auriez dû et si vous remarquez des effets indésirables (voir rubrique 4). Si la pression artérielle chute (ce qui peut provoquer des étourdissements), une prise en charge médicale immédiate pourrait être nécessaire.

**Si vous oubliez d’utiliser Adempas**

N’utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée. Si vous avez oublié une dose, administrez la dose suivante à l’heure habituelle.

**Si vous arrêtez d’utiliser Adempas**

N’arrêtez pas d’utiliser ce médicament sans en avoir d’abord parlé à votre médecin. Si vous arrêtez de prendre ce médicament, votre maladie peut s’aggraver. Si vous n’avez pas pris ce médicament pendant 3 jours ou plus, parlez-en avec votre médecin avant de recommencer à le prendre.

**Relai des traitements entre Adempas et le sildénafil ou le tadalafil**

* Afin d’éviter les interactions médicamenteuses, Adempas et les inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, tadalafil) ne doivent pas être pris en même temps. Si vous passez d’un autre médicament à Adempas
  + ne commencez pas Adempas pendant au moins 24 heures après votre dernière dose de sildénafil et au moins 48 heures après votre dernière dose de tadalafil.
* Si vous passez d’Adempas à un autre médicament
* arrêtez d’utiliser Adempas au moins 24 heures avant de commencer à utiliser le sildénafil ou le tadalafil.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets pourraient être graves. Si ces effets se produisent, **contactez immédiatement votre médecin** car vous pourriez avoir besoin d’un traitement médical en urgence.

**Effets indésirables chez les enfants**

En général, les effets indésirables observés chez les **enfants âgés de moins de 18 ans** traités par Adempas étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables les plus **fréquents** chez les **enfants** étaient :

* **pression sanguine basse** (hypotension) (**Très fréquent :** pouvant concerner plus de 1 personne sur 10)
* **maux de tête** (**Fréquent :** pouvant concerner jusqu’à 1 personne sur 10)

**Liste générale des effets indésirables éventuels (chez les patients adultes)**

**Très fréquent :** pouvant concerner plus de 1 personne sur 10

* étourdissements
* maux de tête
* indigestion (dyspepsie)
* diarrhée
* nausées
* vomissements
* gonflement des membres (œdème périphérique)

**Fréquent :** pouvant concerner jusqu’à 1 personne sur 10

* inflammation du système digestif (gastroentérite)
* faible taux de globules rouges (anémie). Les symptômes sont une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
* battements de cœur irréguliers, forts ou rapides (palpitations)
* pression artérielle basse (hypotension)
* saignement de nez (épistaxis)
* difficulté à respirer par le nez (congestion nasale)
* inflammation de l’estomac (gastrite)
* brûlures d’estomac (reflux gastro-œsophagien)
* difficulté à avaler (dysphagie)
* douleur dans l’estomac, l’intestin ou l’abdomen (douleur gastrointestinale ou abdominale)
* constipation
* ballonnements (distension abdominale)

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s’applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d’informations sur la sécurité du medicament.

**5. Comment conserver Adempas**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l’étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler.

Après reconstitution, la durée de conservation de la suspension est de 14 jours à température ambiante.

A conserver en position verticale après reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

**6. Contenu de l’emballage et autres informations**

**Ce que contient Adempas**

- La substance active est le riociguat.

Après préparation, la suspension buvable contient 10,5 g de granulés plus 200 mL d’eau, soit 208 mL de suspension contenant 0,15 mg de riociguat par mL.

- Les autres composants sont : acide citrique anhydre (E 330) ; arôme fraise ; hypromellose ; mannitol (E 421) ; cellulose microcristalline et carmellose sodique ; benzoate de sodium (E 211) (voir à la fin de la rubrique 2 pour plus d’informations sur le benzoate de sodium et le sodium) ; sucralose (E 955) ; gomme xanthane (E 415).

**Comment se présente Adempas et contenu de l’emballage extérieur**

Adempas se présente sous la forme de granulés de couleur blanche à blanc cassé.

Contenu de l’emballage :

* + 1 flacon (en verre brun) contenant 10,5 g de granulés d’Adempas, fermé par un bouchon à vis avec sécurité enfant.
  + 1 seringue à eau de 100 mL (à usage unique) pour mesurer et ajouter 200 mL d’eau dans le flacon.
  + 1 adaptateur pour le flacon et les seringues bleues.
  + 2 seringues bleues de 5 mL avec un piston bleu pour l’extraction et l’administration orale d’Adempas (dont 1 seringue de rechange). Les graduations de la seringue bleue de 5 mL commencent à 1 mL. La seringue est ensuite graduée tous les 0,2 mL.
  + 2 seringues bleues de 10 mL avec un piston bleu pour l’extraction et l’administration orale d’Adempas (dont 1 seringue de rechange). Les graduations de la seringue bleue de 10 mL commencent à 2 mL. La seringue est ensuite graduée tous les 0,5 mL.

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Allemagne

**Fabricant**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel: + 370 5 2780 247  [dpoc\_lithuania@msd.com](mailto:dpoc_lithuania@msd.com) |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Teл.: + 359 2 819 37 37  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**  MSD Belgium  Tel/Tél: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**  Merck Sharp & Dohme s.r.o.  Tel: +420 233 010 111  dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**  MSD Pharma Hungary Kft.  Tel.: + 36 1 888 5300  hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**  MSD Danmark ApS  Tlf.: + 45 4482 4000  dkmail@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel: +49 (0) 89 20 300 4500  [medinfo@msd.de](mailto:medinfo@msd.de) | **Nederland**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**  Merck Sharp & Dohme OÜ  Tel: + 372 614 4200  [dpoc.estonia@msd.com](mailto:dpoc.estonia@msd.com) | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: + 47 32 20 73 00  [medinfo.norway@msd.com](mailto:medinfo.norway@msd.com) |
| **Ελλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε  Τηλ: + 30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.com | **Polska**  MSD Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 22 549 51 00  msdpolska@merck.com |
| **France**  MSD France  Information médicale : +33 (01) 80 46 40 40 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: + 351 214465700  inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@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@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: + 386 1 5204201  msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: + 421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: + 46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel.: + 371 67025300  [dpoc.latvia@msd.com](mailto:dpoc.latvia@msd.com) |  |

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

**Instructions d’utilisation**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Adempas 0,15 mg/mL** | **Flacon de 250 mL contenant 10,5 g de granulés d’Adempas pour la préparation de la suspension buvable**  **Substance active : riociguat**  **Préparation et administration de la suspension buvable (mélange granulés-eau)** | |
| **Avant de commencer** | * La suspension d’Adempas est uniquement destinée à un usage par voie orale. * Le médecin de votre enfant vous indiquera le volume exact (dose) et la fréquence d’administration   + Utilisez **toujours** le volume prescrit par le médecin de votre enfant et vérifiez que la dose et la fréquence d’administration soient bien indiquées dans l’espace prévu sur l’extérieur de la boîte. Conservez la boîte pendant toute la durée d’utilisation du médicament. Si ces informations n’ont pas été indiquées, demandez au médecin de votre enfant ou au pharmacien d’indiquer les informations nécessaires.   + **Ne modifiez pas la dose de votre propre initiative.** * Lisez attentivement toutes les rubriques des Instructions d’utilisation avant d’utiliser Adempas pour la première fois et avant chaque administration. * Assurez-vous de bien comprendre les instructions avant de commencer. Si non, appelez votre médecin ou pharmacien. * Conservez les instructions d’utilisation afin de pouvoir les relire plus tard, durant l’utilisation d’Adempas. * Vous trouverez de plus amples informations sur Adempas dans la notice. | |
| **Informations relatives à la sécurité :** | **Ne pas** déballer les différents éléments avant qu’il ne soit indiqué dans les instructions que vous devez le faire.  **Ne pas** utiliser Adempas si l’une des pièces a été ouverte ou endommagée.  **Ne pas** utiliser Adempas après la date de péremption mentionnée sur la boîte.  La boîte contient de petites pièces qui pourraient obstruer les voies respiratoires et entraîner un risque d’étouffement. **Tenir hors de la portée des bébés et des jeunes enfants.**  **Ne pas** utiliser les seringues bleues chez plusieurs patients car cela pourrait entraîner des infections.  Suivre ces « Instructions d’utilisation » sur la façon de préparer et d’utiliser la suspension buvable d’Adempas et pour **toute question** contacter votre médecin, votre pharmacien ou le représentant local mentionné à la fin de la notice d’Adempas. | |
|  |  | |
| **Contenu de la boîte** | Chaque boîte contient les composants suivants : | |
|  | **1 flacon muni d’un bouchon à vis avec sécurité enfant** contenant les granulés d’Adempas | |
|  | **1 seringue à eau de 100 mL sous emballage** (à usage unique) | |
|  | **1 adaptateur pour flacon sous emballage** | |
|  | **2 seringues bleues de 5 mL sous emballage** (dont 1 seringue de rechange) | |
|  | **2 seringues bleues de 10 mL sous emballage** (dont 1 seringue de rechange) | |
| **Utilisation d’Adempas** | * La suspension d’Adempas est uniquement destinée à un usage par voie orale.   + - Le médecin de votre enfant vous indiquera le volume exact (dose) et la fréquence d’administration.     - Utilisez **toujours** le volume prescrit par le médecin de votre enfant et vérifiez que la dose et la fréquence d’administration soient bien indiquées dans l’espace prévu sur l’extérieur de la boîte. Conservez la boîte pendant toute la durée d’utilisation du médicament.   Si ces informations n’ont pas été indiquées, demandez au médecin de votre enfant ou au pharmacien d’indiquer les informations nécessaires.   * **Ne modifiez pas la dose de votre propre initiative.** * Suivez les Instructions d’utilisation détaillées décrites aux chapitres suivants. * Conservez les instructions d’utilisation afin de pouvoir les relire plus tard, durant l’utilisation d’Adempas. * Veillez à bien respecter les instructions concernant l’administration du médicament. | |
| **Préparer la suspension buvable** | | |
| **Préparation – pour commencer** | La préparation de la suspension se fait en une seule fois pour chaque nouvelle boîte.  Avant de préparer la suspension buvable : | |
|  | 1. Avant de commencer, vous aurez besoin du matériel suivant :  * Prenez deux récipients (comme une coupelle ou un bol) * Un récipient rempli d’eau potable, * L’autre récipient doit être vide.  1. Procurez-vous les éléments supplémentaires suivants :  * Un récipient contenant au moins 300 mL d’eau potable non gazeuse à température ambiante * Un chiffon qui permettra d’éponger le surplus d’eau.  1. Lavez-vous les mains soigneusement avec du savon puis séchez-les. | |
|  | 1. Vérifiez la date de péremption indiquée sur la boîte.   N’utilisez **pas** le médicament si la date de péremption est dépassée. | |
|  |  | |
| **Ajout de 200** **mL d’eau dans le flacon de 250 mL contenant les granulés** | | |
|  | Chaque fois que vous ouvrez une nouvelle boîte, utilisez uniquement le matériel fourni dans cette nouvelle boîte.   * Tapotez doucement le flacon sur votre main jusqu’à ce que les granulés s’écoulent librement. * **Soyez prudent** car le flacon est en verre. | |
|  |  | |
|  | 1. Dévissez le bouchon avec sécurité enfant du flacon (appuyez vers le bas et tournez dans le sens contraire des aiguilles d’une montre). | |
|  | 1. Déballez la seringue à eau. | |
|  | 1. Plongez l’extrémité de la seringue où se trouve l’orifice dans le récipient contenant de l’eau 2. Prélevez un volume de plus de 100 mL. 3. Pour cela, tirer la tige du piston vers vous et assurez-vous que l'extrémité de la seringue où se trouve l'orifice reste constamment sous la surface de l’eau. Cela évitera la formation de bulles d’air dans la seringue. 4. Retirez la seringue de l’eau. | |
|  | 1. Tournez la seringue à eau de façon à ce que l’ouverture soit orientée vers le haut.   🡪 Lorsque la seringue est tenue ainsi, les éventuelles bulles d’air remonteront vers le haut.  Tapotez-la avec vos doigts pour que les bulles d’air restantes remontent également vers le haut. | |
|  | 1. Poussez la tige du piston jusqu’à ce que l’anneau supérieur atteigne la graduation de 100 mL.   🡪 Lorsque vous appuyez sur le piston, il est possible que de l’eau sorte de l’extrémité de la seringue à eau. Cette eau qui s’échappe peut être absorbée avec un chiffon.   |  | | --- | | **Informations relatives**  **à la sécurité :** | | Pour pouvoir obtenir la concentration exacte de la suspension, l’anneau supérieur du piston noir **doit être placé exactement au niveau de la graduation de 100** **mL**. | | |
|  | 1. Continuez à tenir la seringue à eau avec l’ouverture orientée vers le haut et contrôlez soigneusement l’eau dans la seringue :  * le volume doit être correct, * il ne doit pas y avoir de bulles d’air.   Les petites bulles d’air ne sont pas problématiques, mais les grosses bulles d’air doivent être éliminées. | |
| A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Si la seringue à eau n’est pas remplie correctement ou si elle contient trop d’air :    1. Videz la seringue à eau    2. Répétez les étapes « c. » à « i. ». | |
|  | 1. Placez la seringue à eau remplie sur le bord supérieur de l’ouverture du flacon. | |
|  | 1. Maintenez le flacon fermement.   Appuyez lentement sur la tige du piston.  **La totalité du volume d’eau doit être transférée dans le flacon.** | |
|  | 1. **Réalisez à nouveau les étapes de reconstitution (« c. » à « l. »).** | |
| A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Informations relatives à la sécurité :**  **Le flacon contenant les granulés doit être rempli avec un total de 200** **mL d’eau (2 × 100** **mL).** | |
| **Mise en place de l’adaptateur et mélange de la suspension buvable** | | |
|  | 1. Déballez l’adaptateur pour flacon. | |
|  | 1. Enfoncez l’adaptateur **complètement** dans le goulot du   flacon. | |
|  | 1. Vissez fermement le flacon à l’aide du bouchon à vis. | |
| **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Agitez **doucement** le flacon pendant **au moins 60 secondes**.   🡪 Le but est d’obtenir une suspension bien mélangée. | |
|  | 1. Assurez-vous que la suspension soit bien mélangée :  * il ne doit pas y avoir de grumeaux, * il ne doit pas y avoir de dépôts. | |
| **Informations relatives à la sécurité** | Pour obtenir une dose correcte : la suspension **ne** doit **pas** contenir de grumeaux ni de dépôts. Ne prenez pas le médicament tant que la suspension contient des grumeaux ou des dépôts. | |
|  | 1. S’il y a des **grumeaux ou des dépôts**   🡪 retournez le flacon  🡪 agitez dans différentes directions  🡪 si nécessaire, attendez un moment et agitez à nouveau jusqu’à ce qu’il ne reste plus de grumeaux ou de dépôts.  **N’ajoutez pas plus d’eau dans le flacon.** | |
| A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | La suspension a une durée de conservation de 14 jours à température ambiante.   1. Indiquez la date de péremption de la suspension fraîchement préparée sur l’étiquette du flacon.   **Date de péremption (date de reconstitution + 14 jours)**  Le pictogramme présenté n’est qu’un exemple. | |
| **Régler la dose prescrite avec chaque nouvelle seringue bleue** | | |
| **Informations relatives à la sécurité :** | **Une fois que la dose a été réglée sur la seringue bleue, elle ne peut plus être modifiée.**   * **Ne retirez pas l’étiquette détachable avant que l’on ne vous indique de le faire dans les Instructions d’utilisation.** * La seringue bleue possède un bouton **rouge** permettant d’ajuster le volume. Au départ, ce bouton est recouvert par une étiquette détachable. * En appuyant sur le bouton **rouge** le volume de la seringue est fixé, ce qui ne peut être effectué qu’une seule fois. * N’appuyez **pas** sur le bouton **rouge** avant qu’il ne soit indiqué dans les Instructions d’utilisation que vous devez le faire. | |
| **Choix de la seringue bleue appropriée** | Des seringues bleues de volumes différents sont fournies dans la boîte :   * **Seringues bleues de 5 mL** pour les doses comprises entre **1 mL et 5 mL**. * **Seringues bleues de 10 mL** pour les doses supérieures à **5 mL**.   Si la dose prescrite est de 11 mL :  Administrez 2 × 5,5 mL à l’aide de la seringue bleue de 10 mL. | |
| A syringe with label  Description automatically generated | 1. Choisissez la seringue bleue adaptée à la dose prescrite par le médecin de votre enfant. 2. Déballez la seringue bleue.   étiquette | |
| **Réglage de la dose requise sur une nouvelle seringue bleue** | La seringue bleue comporte une échelle (mL).   * L’échelle de la seringue bleue de 5 mL commence à 1 mL.   Les graduations représentent des augmentations de 0,2 mL.   * L’échelle de la seringue bleue de 10 mL commence à 2 mL. Les graduations représentent des augmentations de 0,5 mL. | |
|  | 1. Vérifiez la dose indiquée dans l’espace prévu sur l’extérieur de la boîte. | |
|  | 1. **Si aucune information n’est indiquée :**   Demandez à votre médecin de vous la communiquer. | |
|  | 1. Maintenez la seringue bleue avec l’ouverture orientée vers le haut. | |
|  | 1. Tirez **lentement** sur la tige du piston jusqu’à ce que le bord supérieur atteigne la marque du volume à administrer.   Lorsque vous déplacez la tige du piston, vous pouvez entendre un « clic » pour chaque marque de graduation réglable. | |
| **Informations relatives à la sécurité :** | Le bord supérieur du piston **doit être parfaitement aligné** sur la marque correspondant au volume à administrer. | |
| \_ | **Attention, ne tirez pas** le piston au-delà du volume à administrer.  **Soyez prudent, n’appuyez pas** sur l’étiquette lorsque vous tirez sur le piston.   1. Retirez **complètement** l’étiquette détachable de la seringue bleue.   Vous pouvez maintenant voir le bouton **rouge** servant à régler le volume.   1. Vérifiez encore une fois la position du piston. Assurez-vous que le bord supérieur du piston soit parfaitement aligné sur la marque correspondant au volume à administrer. 2. **Si la position du piston bleu ne correspond pas au volume requis :**   Faites l’ajustement nécessaire. | |
|  | 1. Si le piston bleu est bien positionné sur le volume requis, appuyez une fois sur le bouton **rouge** pour fixer cet ajustement.   🡪 En appuyant sur le bouton **rouge,** vous allez entendre un « clic ».  🡪 La dose requise est maintenant réglée. | |
| **Informations relatives à la sécurité :** | * Si vous remarquez qu’une dose incorrecte a été sélectionnée (et que le bouton rouge a été enfoncé), utilisez la seringue bleue de rechange. * Répétez les étapes « a. » à « h. » en utilisant la nouvelle seringue bleue. | |
|  | 1. Enfoncez le piston vers le haut dans la seringue bleue aussi loin que possible.   La seringue bleue peut maintenant être utilisée. | |
| **Administrer la suspension buvable** | | |
| **Agitation de la suspension buvable** | | Veuillez suivre les étapes décrites ci-dessous pour chaque administration requise. |
| **Informations**  **relatives à la**  **sécurité :** | | Laissez la suspension revenir à température ambiante si elle a été conservée au réfrigérateur. |
| A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Agitez **doucement** le flacon pendant **au moins 10 secondes** avant chaque prélèvement de la dose. Le but est d’obtenir une suspension bien mélangée. | |
|  | 1. Assurez-vous que la suspension soit bien mélangée, c’est à dire :  * qu’il ne doit pas y avoir de grumeaux, * qu’il ne dit pas y avoir de dépôts.  1. **S’il y a des grumeaux ou dépôts :** Répétez les étapes « a. » + « b. » ci-dessus. | |
| **Remarque** | * Secouez le flacon peut entraîner la formation de mousse. * Laissez le flacon reposer jusqu’à ce que la mousse se dissolve. * L’ouverture plus large que l’on voit sur l’adaptateur est utilisée pour connecter la seringue bleue. * Il ne doit pas y avoir de liquide à la surface de l’adaptateur du flacon. | |
|  | 1. Dévissez le bouchon du flacon mais laissez l’adaptateur sur le dessus du flacon. 2. **Si du liquide se trouve sur l’adaptateur :** Epongez le liquide à l’aide d’un chiffon propre. | |
|  |  | |
| **Extraction de la dose requise** |  | |
|  | 1. Gardez le flacon en position verticale. Insérez **complètement** l’embout de la seringue bleue dans l’ouverture large de l’adaptateur. | |
|  | 1. Retournez le flacon. 2. Tirez **lentement** sur la tige du piston bleu jusqu’à ce que vous ne puissiez plus aller plus loin (c.-à-d. jusqu’à ce que la dose définie soit atteinte). | |
| A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Vérifiez soigneusement la présence d’air dans la seringue bleue.   Les petites bulles d’air ne sont pas problématiques.   1. **S’il y a de grosses bulles d’air :**  * Réinjectez la suspension dans le flacon en repoussant la tige du piston dans la seringue bleue le plus loin possible. * Répétez les étapes « b. » à « e. » ci-dessus.  1. Replacer le flacon en position verticale. 2. Retirez **délicatement** la seringue bleue de l’adaptateur. 3. Tenez la seringue bleue en position verticale et vérifiez qu’: 🡪 elle est remplie jusqu’à son extrémité, 🡪 elle contient le volume correct, 🡪 elle ne contient pas de grosses bulles d’air. | |
|  | 1. **S’il y a de grosses bulles d’air ou de l’air dans la pointe :**  * Introduisez à nouveau complètement la pointe de la seringue bleue dans l’ouverture large de l’adaptateur. * Réinjectez la suspension dans le flacon en poussant la tige du piston à l’intérieur de la seringue bleue le plus loin possible. * Répétez les étapes « b. » à « h. » jusqu’à ce qu’il n’y ait plus de grosses bulles d’air visibles.  1. Fermez le flacon à l’aide du bouchon à vis. Administrez la suspension immédiatement après avoir rempli la seringue bleue. | |
| **Administration de la dose prescrite** |  | |
| A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Placez la seringue bleue dans la bouche du patient. 2. Orientez la pointe de la seringue vers la joue pour lui permettre d’avaler naturellement. 3. Enfoncez **lentement** la tige du piston jusqu’à ce que vous ne puissiez aller plus loin (la seringue bleue est complétement vide). 4. Assurez-vous que le patient avale la dose complète. | |
| A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Encouragez le patient à boire du liquide après la prise du médicament. | |
| **Informations relatives à la sécurité :** | * **Le patient doit avaler la dose complète du médicament.** | |
| **Nettoyage et conservation** | | |
| **La seringue bleue doit être nettoyée après chaque utilisation** | Veuillez suivre les étapes ci-dessous pour le nettoyage du dispositif. **Trois** cycles de nettoyage en tout sont nécessaires pour garantir un nettoyage adéquat. | |
| **Nettoyage** |  | |
| **Informations relatives à la sécurité :** | * Ne nettoyer pas la seringue bleue au lave-vaisselle. * Ne faites jamais bouillir la seringue bleue. | |
|  | 1. Plongez l’extrémité de la seringue bleue dans le récipient d’eau. 2. Aspirez l’eau jusqu’à ce que le piston ne puisse aller plus loin. | |
|  | c. Videz le contenu de la seringue bleue dans le récipient vide. | |
|  | d. Répétez les étapes « a. » à « c. » **deux fois de plus**.  e. Après le nettoyage, enfoncez la tige du piston jusqu’à ce qu’elle ne puisse aller plus loin.  f. Séchez la surface extérieure de la seringue à l’aide d’un chiffon propre. | |
| **Conservation** | Conservez la seringue bleue dans un endroit propre et sec jusqu’à la prochaine utilisation. A conserver à l’abri de la lumière du soleil. | |
| **Élimination** | Tout médicament non utilisé ou déchet, seringues, et adaptateur doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur. | |