

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

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

### Adempas 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di riociguat.

### Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

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

### Adempas 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di riociguat.

### Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

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

### Eccipiente con effetti noti

#### *Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film*

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

#### *Adempas 1 mg compresse rivestite con film*

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

#### *Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film*

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

#### *Adempas 2 mg compresse rivestite con film*

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

#### *Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film*

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

##### *Adulti*

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

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

##### *Popolazione pediatrica*

Adempas è indicato per il trattamento della PAH in pazienti pediatriche di età inferiore ai 18 anni e con peso corporeo  $\geq 50$  kg, con classe funzionale (CF) OMS da II a III in associazione con antagonisti del recettore dell’endotelina (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### **Posologia**

##### Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è 1 mg 3 volte al giorno per 2 settimane. Le compresse devono essere assunte 3 volte al giorno a distanza di circa 6-8 ore (vedere paragrafo 5.2).

##### Aumento graduale

##### *Pazienti adulti*

La dose deve essere aumentata di 0,5 mg 3 volte al giorno ogni due settimane fino a un massimo di 2,5 mg 3 volte al giorno se la pressione arteriosa sistolica è  $\geq 95$  mm Hg e il paziente non presenta segni o sintomi di ipotensione. In alcuni pazienti con PAH è possibile ottenere una risposta adeguata in termini di distanza percorsa a piedi in sei minuti (*6-minute walk distance, 6MWD*) con una dose di 1,5 mg 3 volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). Se la pressione arteriosa sistolica scende sotto 95 mm Hg la dose deve essere mantenuta, a condizione che il paziente non mostri alcun segno o sintomo di ipotensione. Se, in un qualsiasi momento della fase di incremento della dose, la pressione

arteriosa sistolica scende sotto 95 mm Hg e il paziente mostra segni o sintomi di ipotensione, la dose attuale deve essere ridotta di 0,5 mg 3 volte al giorno.

#### *Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni*

Adempas è disponibile per l'uso pediatrico sotto forma di compressa per pazienti con peso corporeo  $\geq 50$  kg.

L'aumento graduale della dose di riociguat deve basarsi sulla pressione arteriosa sistolica e sulla tollerabilità generale del paziente, a discrezione del medico operatore sanitario. Se la pressione arteriosa sistolica è  $\geq 90$  mm Hg nella fascia di età compresa tra 6 e <12 anni o  $\geq 95$  mm Hg per quella compresa tra 12 e <18 anni, e il paziente non presenta segni o sintomi di ipotensione, il dosaggio deve essere incrementato di 0,5 mg ogni 2 settimane, fino a una dose massima di 2,5 mg 3 volte al giorno. Se la pressione arteriosa sistolica scende sotto questi livelli specificati, il dosaggio deve essere mantenuto, a condizione che il paziente non mostri alcun segno o sintomo di ipotensione. Se, in qualsiasi momento della fase d'incremento della dose, la pressione arteriosa sistolica scende sotto i livelli specificati o il paziente mostra segni e sintomi di ipotensione, la dose attuale deve essere ridotta di 0,5 mg 3 volte al giorno.

*(Per maggiori informazioni su altre indicazioni e altre fasce di età, vedere di seguito)*

#### Dose di mantenimento

La dose individuale stabilita deve essere mantenuta fino alla comparsa di segni e sintomi di ipotensione.

La massima dose totale giornaliera ammonta a 7,5 mg (corrispondenti a 2,5 mg 3 volte al giorno) per pazienti adulti e pediatrici di peso corporeo di almeno 50 kg.

In caso di dimenticanza di una dose, il trattamento deve proseguire con la dose successiva, come pianificato.

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

#### Interruzione del trattamento

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

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

Il trattamento con sildenafil deve essere interrotto negli adulti e nei bambini almeno 24 ore prima dell'assunzione di riociguat.

Il trattamento con tadalafil deve essere interrotto almeno 48 ore negli adulti e nei bambini almeno 72 ore prima dell'assunzione di riociguat.

Il trattamento con riociguat deve essere interrotto negli adulti e nei bambini almeno 24 ore prima dell'assunzione di un inibitore di PDE5.

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

#### Popolazioni particolari

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

#### *Anziani*

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

### *Compromissione epatica*

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

Non ci sono dati clinici disponibili su bambini con compromissione epatica.

### *Compromissione renale*

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

I pazienti con lieve e moderata compromissione renale (clearance della creatinina compresa tra <80 e 30 mL/min) hanno presentato un'esposizione maggiore a questo medicinale (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale è più elevato il rischio di ipotensione e quindi l'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione.

Non ci sono dati clinici disponibili sui bambini con compromissione renale.

### *Pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di pathway multipli di CYP/P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (breast cancer resistance protein, BCRP)*

La co-somministrazione di riociguat con potenti inibitori di pathway multipli di CYP e di P-gp/BCRP, come gli antimicotici azolici (ad es., ketoconazolo, itraconazolo) o gli inibitori della proteasi HIV (ad es., ritonavir), aumenta l'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5). Quando si inizia il trattamento con riociguat in pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di pathway multipli di CYP e di P-gp/BCRP, considerare una dose iniziale di 0,5 mg 3 volte al giorno per mitigare il rischio di ipotensione. Monitorare segni e sintomi di ipotensione all'inizio e durante il trattamento. Considerare una riduzione della dose per i pazienti trattati con dosi di riociguat superiori o uguali a 1,0 mg se il paziente sviluppa segni o sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Non ci sono dati clinici disponibili su bambini in trattamento sistemico concomitante con potenti inibitori di CYP e di P-gp/BCRP.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di riociguat non sono state stabilite nelle seguenti popolazioni pediatriche:

- Bambini di età <6 anni (vedere paragrafo 4.1), a causa di problemi di sicurezza. I dati preclinici mostrano effetti indesiderati sulla crescita ossea (vedere paragrafo 5.3).
- Bambini affetti da PAH di età compresa tra 6 e <12 anni con pressione arteriosa sistolica <90 mm Hg all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.3).
- Bambini e adolescenti affetti da PAH di età compresa tra 12 e <18 anni con pressione arteriosa sistolica <95 mm Hg all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.3).
- Bambini e adolescenti affetti da CTEPH di età <18 anni (vedere paragrafo 4.1).

Non sono disponibili dati su studi clinici. Pertanto, l'uso di riociguat non è raccomandato in queste popolazioni.

### *Fumatori*

I fumatori devono essere avvertiti di smettere di fumare a causa del rischio di risposta ridotta. Le concentrazioni plasmatiche di riociguat nei fumatori sono ridotte in confronto ai non fumatori. Nei pazienti che fumano o che iniziano a fumare durante il trattamento può essere necessario aumentare la dose fino alla massima dose giornaliera di 2,5 mg 3 volte al giorno (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Nei pazienti che smettono di fumare può essere necessaria una riduzione della dose.

## **Modo di somministrazione**

Per uso orale.

### *Cibo*

Le compresse possono generalmente essere assunte con o senza cibo. Per pazienti predisposti all'ipotensione, come misura precauzionale si raccomanda di non cambiare da un regime di assunzione

di riociguat dopo i pasti ad un regime a digiuno, a causa di un aumentato picco di livello plasmatico di riociguat nella condizione di digiuno rispetto alla condizione dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compresse frantumate*

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Co-somministrazione di inibitori di PDE 5 (come sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- Severa compromissione epatica (Child Pugh C).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6).
- Co-somministrazione di nitrati o donatori di ossido d'azoto (come nitrito d'amile) in qualsiasi forma, incluse le droghe voluttuarie, ad es. i cosiddetti "poppers" (vedere paragrafo 4.5).
- Uso concomitante con altri stimolatori della guanilato-ciclastasi solubile.
- Inizio del trattamento per
  - bambini di età compresa tra 6 e < 12 anni con pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg;
  - pazienti di età ≥12 anni con pressione arteriosa sistolica < 95 mm Hg.
- Pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a polmonite interstiziale idiopatica (PH-IIP) (vedere paragrafo 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

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

#### Malattia veno-occlusiva polmonare

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

#### Emorragie delle vie respiratorie

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

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

Emorragie gravi si sono verificate nel 2,4% (12/490) dei pazienti che assumevano riociguat in confronto a 0/214 dei pazienti del gruppo placebo. Emottisi gravi si sono verificate nell'1% (5/490) dei pazienti che assumevano riociguat in confronto a 0/214 dei pazienti del gruppo placebo e un

evento ha avuto esito fatale. Gli eventi emorragici gravi hanno riguardato anche 2 pazienti con emorragia vaginale, 2 con emorragia nel sito del catetere ed un paziente per ognuno dei seguenti: ematoma subdurale, ematemesi ed emorragia intra-addominale.

### Ipotensione

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

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

### Compromissione renale

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

### Compromissione epatica

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

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

### Gravidanza/contraccezione

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

### Fumatori

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

### Uso concomitante con altri medicinali

- L'uso concomitante di riociguat con potenti inibitori di pathway multipli del CYP e della P-gp/BCRP, come gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, posaconazolo, itraconazolo) o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir), comporta un pronunciato aumento dell'esposizione a riociguat (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

- Valutare il rapporto beneficio-rischio individualmente per ogni paziente prima di prescrivere riociguat a pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di pathway multipli di CYP e di P-gp/BCRP. Per mitigare il rischio di ipotensione, considerare la riduzione della dose e il monitoraggio dei segni e dei sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- Nei pazienti in trattamento con dosi stabili di riociguat, l'inizio del trattamento con potenti inibitori di pathway multipli di CYP e di P-gp/BCRP non è raccomandato in quanto, a causa di dati limitati, non è possibile dare alcuna raccomandazione sul dosaggio. Trattamenti alternativi devono essere presi in considerazione.
- L'uso concomitante di riociguat con potenti inibitori di CYP1A1, come l'inibitore della tirosin-chinasi erlotinib, e con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp)/proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), come l'immunosoppressore ciclosporina A, può aumentare l'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5 e 5.2). Questi medicinali devono essere utilizzati con cautela. La pressione arteriosa deve essere monitorata e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di riociguat.

#### Adempas contiene lattosio

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

#### Adempas contiene sodio

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

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. L'entità assoluta delle interazioni nella popolazione pediatrica non è nota. Per la popolazione pediatrica si devono tenere in considerazione i dati sulle interazioni ottenuti negli adulti e le avvertenze riportate al paragrafo 4.4.

#### Interazioni farmacodinamiche

##### *Nitrati*

In uno studio clinico, la dose più alta di riociguat (compresse da 2,5 mg 3 volte al giorno) ha potenziato l'effetto ipotensivo della nitroglicerina sublinguale (0,4 mg) quando somministrata 4 e 8 ore dopo l'assunzione. Pertanto, la co-somministrazione di riociguat con nitrati o donatori di ossido d'azoto (come nitrito d'amile) in qualsiasi forma, incluse le droghe voluttuarie, ad es. i cosiddetti "poppers", è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### *Inibitori di PDE 5*

Gli studi preclinici in modelli animali hanno evidenziato un effetto additivo di riduzione della pressione arteriosa sistemica in caso di associazione di riociguat con sildenafil o vardenafil. Con dosi maggiori, in alcuni casi sono stati osservati effetti sinergici sulla pressione arteriosa sistemica. In uno studio esplorativo d'interazione, condotto in 7 pazienti con PAH in trattamento stabile con sildenafil (20 mg 3 volte al giorno), dosi singole di riociguat (0,5 mg e 1 mg consecutivamente) hanno mostrato effetti emodinamici additivi. In questo studio non sono state valutate dosi superiori a 1 mg di riociguat.

È stato condotto uno studio di associazione di 12 settimane in 18 pazienti con PAH in trattamento stabile con sildenafil (20 mg 3 volte al giorno) e riociguat (da 1,0 mg a 2,5 mg 3 volte al giorno) in confronto al solo sildenafil. Nella parte di estensione a lungo termine di questo studio (non controllato), con l'uso concomitante di sildenafil e riociguat è stata riscontrata una percentuale elevata



di interruzione dello studio, prevalentemente dovuta all'ipotensione. Nella popolazione studiata non è stato evidenziato alcun effetto clinico favorevole da parte dell'associazione in oggetto.

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

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

#### *Stimolatori della guanilato-ciclastasi solubile*

L'uso concomitante di riociguat con altri stimolatori della guanilato-ciclastasi solubile è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Warfarin/fenprocumone*

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

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

#### *Acido acetilsalicilico*

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

#### Effetti di altre sostanze su riociguat

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

#### *Uso concomitante con potenti inibitori di pathway multipli di CYP e di P-gp/BCRP*

#### *Terapia antiretrovirale altamente attiva (highly active antiretroviral therapy, HAART)*

*In vitro*, abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat e elvitegravir hanno inibito il CYP1A1 e il metabolismo di riociguat nell'ordine elencato con abacavir come inibitore più forte. Cobicistat, ritonavir, atazanavir e darunavir sono inoltre classificati come inibitori del CYP3A. Inoltre, ritonavir ha dimostrato di inibire P-gp.

L'impatto della HAART (incluse diverse associazioni di abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir e tenofovir) sull'esposizione a riociguat è stato valutato in uno studio dedicato sui pazienti con HIV. La somministrazione concomitante di associazioni HAART ha indotto un aumento dell'AUC media di riociguat fino a circa il 160% e ad un aumento del 30% circa della C<sub>max</sub> media. Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con HIV che assumevano una singola dose di 0,5 mg di riociguat insieme a diverse associazioni di farmaci anti-HIV utilizzati nella HAART era generalmente paragonabile ad altre popolazioni di pazienti.

Quando si inizia il trattamento con riociguat nei pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di pathway multipli di CYP (specialmente CYP1A1 e CYP3A4) e di P-gp/BCRP, ad es., quelli inclusi nella HAART, considerare una dose iniziale ridotta per mitigare il rischio di ipotensione. Si raccomanda di monitorare, in questi pazienti, segni e sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Antimicotici*

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

Quando si inizia il trattamento con riociguat nei pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di pathway multipli di CYP (specialmente CYP1A1 e CYP3A4) e di P-gp/BCRP, ad es., ketoconazolo, posaconazolo o itraconazolo, considerare una dose iniziale ridotta per mitigare il rischio di ipotensione. Si raccomanda di monitorare, in questi pazienti, segni e sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Uso concomitante con altri inibitori di CYP e di P-gp/BCRP*

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

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

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

#### *Uso concomitante con medicinali che innalzano il pH gastrico*

Riociguat presenta una solubilità ridotta a pH neutro in confronto a un ambiente acido. La co-somministrazione di medicinali che innalzano il pH del tratto gastrointestinale superiore può ridurre la biodisponibilità orale.

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

#### *Uso concomitante con induttori di CYP3A4*

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

Anche l'uso concomitante di riociguat con induttori potenti di CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di S. Giovanni) può anche ridurre la concentrazione plasmatica di

riociguat. Per la co-somministrazione con induttori potenti di CYP3A4 seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Fumo*

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

#### Effetti di riociguat su altre sostanze

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

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

Le pazienti non devono rimanere incinta durante la terapia con riociguat (vedere paragrafo 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 volte al giorno) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sui livelli plasmatici dei contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel ed etinilestradiolo, quando co-somministrato in soggetti sani di sesso femminile. Sulla base di questo studio e poiché riociguat non è un induttore di nessuno degli enzimi metabolici rilevanti, non si prevede alcuna interazione farmacocinetica con altri contraccettivi ormonali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile / Contraccezione

Le donne e le adolescenti in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con riociguat.

### Gravidanza

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di riociguat negli adulti è stata determinata in studi di fase III condotti in 650 pazienti con CTEPH e PAH che ricevevano almeno una dose di riociguat (vedere paragrafo 5.1).

Con un tempo di osservazione più lungo negli studi non controllati di estensione a lungo termine, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato negli studi clinici di fase III controllati con placebo.

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

Le reazioni avverse segnalate più comunemente, presenti in  $\geq 10\%$  dei pazienti trattati con riociguat (fino a 2,5 mg 3 volte al giorno), sono state cefalea, capogiro, dispepsia, edema periferico, nausea, diarrea e vomito.

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

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

##### Tabella delle reazioni avverse

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

**Tabella 1:** Reazioni avverse segnalate con Adempas in pazienti adulti negli studi di fase III (dati aggregati da CHEST 1 e PATENT 1)

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

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

### Pazienti pediatrici

La sicurezza di riociguat è stata valutata in 24 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e meno di 18 anni nel corso di 24 settimane in uno studio in aperto non controllato (PATENT-CHILD) composto da una fase di aumento graduale personalizzato della dose a partire da 1 mg (con aggiustamento in base al peso corporeo) per 8 settimane e da una fase di mantenimento della durata massima di 16 settimane (vedere paragrafo 4.2), seguite da una fase opzionale di estensione a lungo termine. Le reazioni avverse più comuni, compresa la fase di estensione a lungo termine, sono state ipotensione e cefalea, verificatesi rispettivamente in 4 pazienti su 24 e in 2 pazienti su 24.

Complessivamente, i dati di sicurezza sono risultati coerenti con il profilo di sicurezza osservato negli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

##### Meccanismo d'azione

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

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

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

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

##### Effetti farmacodinamici

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

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

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Efficacia nei pazienti adulti con CTEPH*

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, multinazionale, controllato verso placebo, di fase III (CHEST-1) è stato condotto in 261 pazienti adulti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica inoperabile (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) (72%) o CTEPH persistente o recidivante dopo endoarteriectomia polmonare (*pulmonary endarterectomy*, PEA; 28%). Durante le prime 8 settimane, la dose di riociguat è stata aumentata gradualmente ogni 2 settimane in base alla pressione arteriosa sistolica del paziente e ai segni o sintomi di ipotensione fino a determinare la dose individuale ottimale (intervallo da 0,5 mg a 2,5 mg 3 volte al giorno), che è stata mantenuta per altre 8 settimane. L'endpoint primario dello studio è stata la variazione dal basale aggiustata per il placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute walk distance*, 6MWD) all'ultima visita (settimana 16).

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

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

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

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



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

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

PVR= pulmonary vascular resistance

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

#### Trattamento a lungo termine di CTEPH

Uno studio di estensione in aperto (CHEST-2) ha incluso 237 pazienti adulti che avevano completato CHEST-1. Alla fine dello studio, la durata media (SD) del trattamento nel gruppo totale è stata di 1 285 (709) giorni e la durata mediana è stata di 1 174 giorni (intervallo da 15 a 3 512 giorni). In totale, 221 pazienti (93,2%) hanno avuto una durata di trattamento di circa 1 anno (almeno 48 settimane), 205 pazienti (86,5%) di circa 2 anni (almeno 96 settimane) e 142 pazienti (59,9%) di circa 3 anni (almeno 144 settimane). L'esposizione al trattamento è stata in totale di 834 anni-persona. Il profilo di sicurezza in CHEST-2 è risultato simile a quello osservato negli studi pivotal. Dopo il trattamento con riociguat, la media della 6MWD è migliorata nella popolazione globale di 53 m a 12 mesi (n=208), di 48 m a 24 mesi (n=182), e di 49 m a 36 mesi (n=117) rispetto al basale. I miglioramenti della 6MWD persistevano fino al termine dello studio.

La Tabella 4 mostra la proporzione di pazienti\* con variazioni nella classe funzionale OMS durante il trattamento con riociguat, rispetto al basale.

**Tabella 4: CHEST-2: Variazioni nella classe funzionale OMS**

Durata del trattamento in CHEST-2	Variazioni nella classe funzionale OMS (n (%) di pazienti)		
	Migliorato	Stabile	Peggiorato
1 anno (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 anni (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 anni (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Pazienti che hanno partecipato allo studio fino a quando il medicinale è stato approvato e reso disponibile in commercio nei loro paesi.			

La probabilità di sopravvivenza è stata del 97% dopo 1 anno, del 93% dopo 2 anni e dell'89% dopo 3 anni di trattamento con riociguat.

#### *Efficacia in pazienti adulti con PAH*

È stato condotto uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, multi-nazionale, controllato verso placebo (PATENT-1) in 443 pazienti adulti con PAH (aumento graduale della dose personalizzato di riociguat fino a 2,5 mg 3 volte al giorno: n=254, placebo: n=126, aumento graduale della dose di riociguat limitato (CT, *Capped Titration*) a un massimo di 1,5 mg (braccio della dose esplorativa, nessuna analisi statistica; n=63)). I pazienti erano naïve al trattamento (50%) o pretrattati con ERA (43%) o un analogo della prostaciclina (inalato (iloprost), orale (beraprost) o sottocutaneo (treprostnil); 7%) e con diagnosi di PAH idiopatica o ereditaria (63,4%), PAH associata a malattia del tessuto connettivo (25,1%) e cardiopatia congenita (7,9%). Durante le prime 8 settimane, la dose di riociguat è stata aumentata gradualmente ogni 2 settimane in base alla pressione arteriosa sistolica del paziente e ai segni o sintomi di ipotensione fino a determinare la dose personalizzata ottimale (intervallo da 0,5 mg a 2,5 mg 3 volte al giorno), che è stata mantenuta per altre 4 settimane. L'endpoint primario dello studio è stata la variazione dal basale aggiustata per il placebo della 6MWD all'ultima visita (settimana 12).

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

**Tabella 5:** Effetti di riociguat sulla 6MWD in PATENT-1 all'ultima visita

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

Il miglioramento della capacità di esercizio fisico è stato accompagnato da un miglioramento costante degli endpoint secondari multipli clinicamente rilevanti. I risultati sono stati in accordo con il miglioramento di ulteriori parametri emodinamici (vedere tabella 6).

**Tabella 6:** Effetti di riociguat in PATENT-1 su PVR e NT-proBNP all'ultima visita

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

I pazienti trattati con riociguat hanno presentato un ritardo significativo del tempo alla comparsa del peggioramento clinico in confronto ai pazienti trattati con placebo ( $p=0,0046$ ; log-rank test stratificato) (vedere tabella 7).

**Tabella 7:** Effetti di riociguat in PATENT-1 sugli eventi di peggioramento clinico

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

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

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

### Trattamento a lungo termine di PAH

Uno studio di estensione in aperto (PATENT-2) ha incluso 396 pazienti adulti che avevano completato PATENT-1. In PATENT-2, la durata media (SD) del trattamento nel gruppo totale (esclusa l'esposizione in PATENT-1) è stata di 1375 (772) giorni e la durata mediana è stata di 1331 giorni (minimo 1 giorno e massimo 3565 giorni). In totale, l'esposizione al trattamento è stata di circa 1 anno (almeno 48 settimane) per il 90%, 2 anni (almeno 96 settimane) per l'85% e 3 anni (almeno 144 settimane) per il 70% dei pazienti. L'esposizione al trattamento è stata in totale di 1491 anni-persone. Il profilo di sicurezza in PATENT-2 è stato simile a quello osservato negli studi pivotal. Dopo il trattamento con riociguat, la media della 6MWD è migliorata nella popolazione globale di 50 m a 12 mesi (n=347), 46 m a 24 mesi (n=311) e 46 m a 36 mesi (n=238) rispetto al basale. I miglioramenti della 6MWD persistevano fino al termine dello studio.

La Tabella 8 mostra la proporzione di pazienti\* con variazioni nella classe funzionale OMS durante il trattamento con riociguat rispetto al basale.

**Tabella 8: PATENT-2: Variazioni nella classe funzionale OMS**

Durata del trattamento in PATENT-2	Variazioni nella classe funzionale OMS (n (%) di pazienti)		
	Migliorato	Stabile	Peggiorato
1 anno (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 anni (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 anni (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
* Pazienti che hanno partecipato allo studio fino a quando il medicinale è stato approvato e reso disponibile in commercio nei loro paesi.			

La probabilità di sopravvivenza è stata del 97% dopo 1 anno, del 93% dopo 2 anni e dell'88% dopo 3 anni di trattamento con riociguat.

### *Efficacia in pazienti pediatrici con PAH*

#### *PATENT-CHILD*

La sicurezza e la tollerabilità di riociguat 3 volte al giorno per 24 settimane sono state valutate in uno studio in aperto non controllato in 24 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 6 e meno di 18 anni (mediana: 9,5 anni). Sono stati arruolati solo pazienti in trattamento con dosi stabili di ERA (n=15; 62,5%) o ERA + analoghi della prostaciclina (*prostacyclin analogue*, PCA) (n=9; 37,5%), che hanno proseguito il loro trattamento per la PAH nel corso dello studio. Il principale endpoint esplorativo di efficacia dello studio era la capacità di esercizio fisico (6MWD).

L'eziologia della PAH era idiopatica (n=18; 75,0%), PAH congenita persistente nonostante la chiusura dello shunt (n=4; 16,7%), ereditaria (n=1; 4,2%) e ipertensione polmonare associata ad anomalie dello sviluppo (n=1; 4,2%). Sono state incluse due diverse fasce di età (da  $\geq 6$  a  $< 12$  anni [n=6] e da  $> 12$  a  $< 18$  anni [n=18]).

Al basale, la maggior parte dei pazienti era di classe funzionale OMS II (n=18; 75%), un paziente (4,2%) era di classe funzionale OMS I e cinque pazienti (20,8%) erano di classe funzionale OMS III. La media della 6MWD al basale era di 442,12 m.

Il periodo di trattamento di 24 settimane è stato completato da 21 pazienti, mentre 3 pazienti hanno abbandonato lo studio a causa di eventi avversi.

Per i pazienti con valutazioni al basale e alla settimana 24:

- la variazione media della 6MWD rispetto al basale è stata di +23,01 m (DS: 68,8) (n=19);

- la classe funzionale OMS si è mantenuta stabile rispetto al basale (n=21);
- la variazione media del NT-proBNP è stata di -12,05 pg/mL, n=14.

Due pazienti sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca destra.

I dati a lungo termine sono stati ricavati da 21 pazienti che hanno completato le prime 24 settimane di trattamento nello studio PATENT-CHILD. Tutti i pazienti hanno continuato a ricevere riociguat in associazione a ERA oppure a ERA + PCA. La durata media complessiva dell'esposizione al trattamento con riociguat è stata di  $109,79 \pm 80,38$  settimane (fino a 311,9 settimane); il 37,5% (n=9) dei pazienti è stato trattato per almeno 104 settimane e l'8,3% (n=2) per almeno 208 settimane.

Durante la fase di estensione a lungo termine (*long-term extension*, LTE), il miglioramento o la stabilizzazione della 6MWD si sono mantenuti per i pazienti in trattamento, con variazioni medie osservate rispetto al basale (prima dell'inizio del trattamento [PATENT-CHILD]) di +5,86 m al mese 6, -3,43 m al mese 12; +28,98 m al mese 18 e -11,80 m al mese 24.

La maggior parte dei pazienti in classe funzionale OMS II si è mantenuta stabile tra il basale e il mese 24. È stato osservato un peggioramento clinico in un totale di 8 soggetti (33,3%), compresa la fase principale. È stata segnalata l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca destra in 5 soggetti (20,8%). Durante il periodo di osservazione, non si sono verificati decessi.

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

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

Nell'estensione a lungo termine, un maggior numero di pazienti passati dal gruppo placebo a riociguat (21%) è deceduto rispetto a quelli che hanno continuato nel gruppo riociguat (3%).

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

#### *Adulti*

La biodisponibilità assoluta di riociguat è elevata (94%). Riociguat è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) si riscontrano 1-1,5 ore dopo l'assunzione della compressa.

L'assunzione con il cibo ha leggermente diminuito l'AUC di riociguat e la  $C_{max}$  è stata ridotta del 35%.

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

#### *Popolazione pediatrica*

Nei bambini, le compresse di riociguat sono state assunte con o senza cibo. Il modello farmacocinetico di popolazione ha dimostrato che, nei bambini, riociguat è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale, come negli adulti.

## Distribuzione

### *Adulti*

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

### *Popolazione pediatrica*

Non sono disponibili dati specifici per i bambini sul legame di riociguat alle proteine plasmatiche. Il Vss stimato attraverso il modello farmacocinetico di popolazione nei bambini (fascia di età compresa tra 6 e < 18 anni) dopo somministrazione orale di riociguat è in media di 26 L.

## Biotrasformazione

### *Adulti*

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

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

### *Popolazione pediatrica*

Non sono disponibili dati specifici sul metabolismo per i bambini.

## Eliminazione

### *Adulti*

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

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

L'emivita di eliminazione è di circa 7 ore nei soggetti sani e di circa 12 ore nei pazienti.

### *Popolazione pediatrica*

Non sono disponibili studi sul bilancio di massa né dati specifici sul metabolismo per i bambini. La CL stimata attraverso il modello farmacocinetico di popolazione nei bambini (fascia di età compresa tra 6 e < 18 anni) dopo somministrazione orale di riociguat è in media di 2,48 L/h. I valori della media geometrica per le emivite ( $t_{1/2}$ ) stimati attraverso il modello farmacocinetico di popolazione erano di 8,24 h.

## Linearità

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

Il profilo farmacocinetico è simile nei bambini e negli adulti.

## Popolazioni particolari

### *Sesso*

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

#### *Popolazione anziana*

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

#### *Differenze interetniche*

Negli adulti, i dati di farmacocinetica non evidenziano differenze interetniche di rilievo.

#### *Diverse categorie di peso*

Negli adulti, i dati di farmacocinetica non evidenziano differenze di rilievo dovute al peso nell'esposizione a riociguat.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti cirrotici adulti (non fumatori) con lieve compromissione epatica (classificata come Child Pugh A), l'AUC media di riociguat è stata aumentata del 35% in confronto ai controlli sani, che è un valore all'interno della normale variabilità nell'individuo. Nei pazienti cirrotici (non fumatori) con moderata compromissione epatica (classificata come Child Pugh B), l'AUC media di riociguat è stata aumentata del 51% in confronto ai controlli sani. Non vi sono dati relativi ai pazienti con compromissione epatica severa (classificata come Child Pugh C).

Non ci sono dati clinici disponibili su bambini con compromissione epatica.

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

#### *Compromissione renale*

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

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

Non ci sono dati clinici disponibili sui bambini con compromissione renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

In ratti giovani e adolescenti in crescita sono stati osservati effetti sullo sviluppo osseo. Nei ratti giovani, le modifiche consistevano nell'ispessimento dell'osso trabecolare e in iperostosi e rimodellamento dell'osso metafisario e diafisario, mentre nei ratti adolescenti è stato osservato un aumento complessivo della massa ossea a dosi pari a 10 volte l'AUC non legata nella popolazione pediatrica. La rilevanza clinica di questi dati non è nota. Tali effetti non sono stati osservati nei ratti giovani a dosi  $\leq 2$  volte l'AUC non legata nella popolazione pediatrica o nei ratti adulti. Non sono stati identificati nuovi organi bersaglio.

In uno studio di fertilità nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli a un'esposizione sistemica circa 7 volte superiore all'esposizione nell'uomo, mentre non sono stati riscontrati effetti



sulla fertilità maschile e femminile. È stato osservato un passaggio moderato attraverso la barriera placentare. Gli studi di tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio hanno mostrato una tossicità della riproduzione da parte di riociguat. Nel ratto sono stati osservati un aumento della percentuale di malformazioni cardiache e una riduzione della percentuale di gestazione dovuta a riassorbimento precoce a esposizioni materne sistemiche circa 8 volte superiori all'esposizione nell'uomo (2,5 mg 3 volte al giorno). Nel coniglio, a partire da un'esposizione sistemica di circa 4 volte superiore all'esposizione nell'uomo (2,5 mg 3 volte al giorno), sono stati osservati aborti e tossicità fetale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

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

#### Film di rivestimento:

idrossipropilcellulosa  
ipromellosa 3 cP  
glicole propilenico (E 1520)  
biossido di titanio (E 171)  
ossido di ferro giallo (E 172) (solo nelle compresse da 1 mg, 1,5mg, 2 mg e 2,5 mg)  
ossido di ferro rosso (E 172) (solo nelle compresse da 2 mg e 2,5 mg)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PP/alluminio.  
Confezioni: 42, 84, 90 o 294 compresse rivestite con film.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

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

### Adempas compresse rivestite con film da 0,5 mg

EU/1/13/907/001  
EU/1/13/907/002  
EU/1/13/907/003  
EU/1/13/907/016

### Adempas compresse rivestite con film da 1 mg

EU/1/13/907/004  
EU/1/13/907/005  
EU/1/13/907/006  
EU/1/13/907/017

### Adempas compresse rivestite con film da 1,5 mg

EU/1/13/907/007  
EU/1/13/907/008  
EU/1/13/907/009  
EU/1/13/907/018

### Adempas compresse rivestite con film da 2 mg

EU/1/13/907/010  
EU/1/13/907/011  
EU/1/13/907/012  
EU/1/13/907/019

### Adempas compresse rivestite con film da 2,5 mg

EU/1/13/907/013  
EU/1/13/907/014  
EU/1/13/907/015  
EU/1/13/907/020

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2014  
Data del rinnovo più recente: 18 gennaio 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### IMBALLAGGIO ESTERNO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

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

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer (logo)

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**



**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

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

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

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

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

Bayer (Logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

LUN  
MAR  
MER  
GIO  
VEN  
SAB  
DOM



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

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

riociguat

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Questo foglio illustrativo è stato scritto presumendo che la persona che lo legge sia la persona che assume il medicinale. Se somministra questo medicinale a suo/a figlio/a, sostituisca "lei" con "suo/a figlio/a".

### **Contenuto di questo foglio**

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

#### **1. Cos'è Adempas e a cosa serve**

Adempas contiene il principio attivo riociguat, uno stimolatore della guanilato-ciclastasi (sGC). La sua azione consiste nella dilatazione dei vasi sanguigni che vanno dal cuore ai polmoni.

Adempas è usato per trattare adulti e bambini affetti da certe forme di ipertensione polmonare, una condizione in cui questi vasi sanguigni si restringono, rendendo più difficile al cuore pompare sangue attraverso di essi e portando ad un aumento della pressione sanguigna nei vasi. Poiché il cuore deve lavorare più intensamente del normale, le persone con ipertensione polmonare provano stanchezza, capogiri e respiro affannoso.

Allargando le arterie ristrette, Adempas migliora la capacità di condurre attività fisica, vale a dire di percorrere a piedi una distanza maggiore.

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

- **Iipertensione polmonare tromboembolica cronica (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension* CTEPH)**  
Adempas compresse è usato per trattare la CTEPH nei pazienti adulti. Nella CTEPH, i vasi sanguigni del polmone sono bloccati o ristretti da coaguli di sangue. Adempas può essere utilizzato nei pazienti con CTEPH che non possono essere operati, oppure dopo l'intervento

chirurgico nei pazienti nei quali l'aumentata pressione sanguigna nei polmoni persiste o si ripresenta.

- **Certi tipi di ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension PAH*)**  
Adempas compresse è usato per trattare la PAH negli adulti e nei bambini al di sotto dei 18 anni di età con peso corporeo di almeno 50 kg. Nella PAH, la parete dei vasi sanguigni dei polmoni è ispessita e i vasi si restringono. Adempas può essere prescritto solo per certe forme di PAH, come ad esempio la PAH idiopatica (la causa della PAH è sconosciuta), PAH ereditaria e PAH causata da patologia del tessuto connettivo. Il medico verificherà questi aspetti. Adempas può essere assunto da solo o insieme a determinati altri medicinali utilizzati per il trattamento della PAH.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Adempas

### Non prenda Adempas se:

- assume **inibitori di PDE5** (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil). Questi sono medicinali per trattare la pressione sanguigna elevata nelle arterie dei polmoni (PAH) o la disfunzione erettile.
- ha **gravi problemi al fegato** (grave compromissione epatica).
- è **allergico** a riociguat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- è **in gravidanza**.
- assume **nitrati** o **donatori di ossido d'azoto** (come il nitrito d'amile) sotto qualsiasi forma, medicinali utilizzati spesso per il trattamento della pressione sanguigna elevata, di dolori al torace o di malattie del cuore. Essi includono anche le droghe voluttuarie chiamate "poppers".
- assume altri medicinali simili ad Adempas (**stimolatori della guanilato-ciclastasi solubile**, come vericiguat). Chieda al medico se non è sicuro.
- ha una **bassa pressione sanguigna** (pressione sanguigna sistolica inferiore a 90 mm Hg nei bambini di età compresa tra 6 e <12 anni, inferiore a 95 mm Hg nei pazienti ≥12 anni) prima di iniziare il primo trattamento con questo medicinale.
- in caso di **aumento della pressione sanguigna** nei polmoni associata a cicatrizzazione polmonare di causa non nota (polmonite interstiziale idiopatica).

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

### Avvertenze e precauzioni

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

- recentemente ha avuto una grave **perdita di sangue dai polmoni**.
- è stato sottoposto a un trattamento per arrestare l'**emissione di sangue con la tosse** (embolizzazione dell'arteria bronchiale).
- assume **medicinali che fluidificano il sangue** (anticoagulanti), perché questo può causare perdite di sangue dai polmoni. Il medico la sottoporrà a esami del sangue e a misurazioni della pressione a intervalli regolari.
- avverte **affanno**, ciò può essere dovuto all'accumulo di liquido nei polmoni. In tal caso, informi il medico.
- ha sintomi di **bassa pressione** (ipotensione) come vertigini, stordimento, o svenimento o se sta assumendo medicinali per abbassare la pressione sanguigna o medicinali che causano un aumento della minzione o se ha problemi al cuore o di circolazione. Il medico può decidere di monitorare la sua pressione sanguigna. Se ha più di 65 anni vi è un rischio maggiore di abbassamento della pressione sanguigna.
- assume medicinali utilizzati per **trattare le infezioni fungine** (ad es. ketoconazolo, posaconazolo, itraconazolo) o medicinali per il **trattamento dell'infezione da HIV** (ad es., abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina,

- lamivudina, rilpivirina, ritonavir e tenofovir). Il medico monitorerà il suo stato di salute e deve prendere in considerazione una dose iniziale di Adempas più bassa.
- è **in dialisi** oppure i **reni non funzionano come dovrebbero** (clearance della creatinina <30 mL/min), perché l'uso di questo medicinale non è raccomandato.
  - **ha problemi al fegato di entità moderata** (compromissione epatica).
  - inizia o smette di **fumare** durante il trattamento con questo medicinale, perché questo può influenzare il livello di riociguat nel sangue.

### Bambini e adolescenti

L'uso di Adempas compresse nei bambini di età inferiore a 6 anni e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg deve essere evitato. L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite per le seguenti popolazioni pediatriche:

- Bambini di età inferiore a 6 anni a causa di problemi di sicurezza.
- Bambini con PAH con pressione sanguigna troppo bassa:
  - età compresa tra 6 e < 12 anni con < 90 mmHg all'inizio del trattamento.
  - età tra 12 e < 18 anni con < 95 mmHg all'inizio del trattamento.
- Bambini e adolescenti con altre forme di questa malattia, ovvero CTEPH, se l'età è < 18 anni.

### Altri medicinali e Adempas

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

- pressione sanguigna elevata o malattie del cuore (come **nitrati e nitrito d'amile** sotto qualsiasi forma o un altro **stimolatore della guanilato-ciclastasi solubile** (come **vericiguat**)). Non deve assumere questi medicinali insieme ad Adempas.
- pressione sanguigna elevata nei vasi polmonari (le arterie polmonari), perché non deve assumere certi medicinali (**sildenafil** e **tadalafil**) insieme ad Adempas. Altri medicinali per la pressione sanguigna elevata nei vasi polmonari, come **bosentan** e **iloprost**, possono essere usati con Adempas, ma deve prima dirlo al medico.
- disfunzione erettile (come **sildenafil**, **tadalafil**, **vardeafil**), perché non deve assumere questi medicinali insieme ad Adempas.
- infezioni fungine (come **ketoconazolo**, **posaconazolo**, **itraconazolo**) o infezione da HIV (come **abacavir**, **atazanavir**, **cobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabina**, **rilpivirina** o **ritonavir**). Possono essere prese in considerazione opzioni di trattamento alternative. Se sta già assumendo uno di questi medicinali e deve iniziare il trattamento con Adempas il medico monitorerà il suo stato di salute e deve prendere in considerazione una dose iniziale di Adempas più bassa.
- epilessia (ad es. **fenitoina**, **carbamazepina**, **fenobarbitone**).
- depressione (**erba di S. Giovanni**).
- prevenzione del rigetto di organi trapiantati (**ciclosporine**).
- dolore alle giunture ed ai muscoli (**acido niflumico**)
- cancro (come **erlotinib**, **gefitinib**).
- malattie dello stomaco o bruciore di stomaco (**antiacidi** come **idrossido di alluminio/idrossido di magnesio**). Questi medicinali devono essere assunti almeno 2 ore prima o 1 ora dopo l'assunzione di Adempas.
- nausea, vomito (sentirsi o stare male) (come **granisetron**).

### Abitudine al fumo

Se fuma è opportuno che smetta, perché il fumo può ridurre l'efficacia di queste compresse. Informi il medico se fuma o se smette di fumare durante il trattamento. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

## **Contracezione, gravidanza e allattamento**

### *Contracezione*

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

### *Gravidanza*

Non prenda Adempas durante la gravidanza. Si consiglia di effettuare mensilmente test di gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### *Allattamento*

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

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

## **Adempas contiene lattosio**

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

## **Adempas contiene sodio**

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

## **3. Come prendere Adempas**

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

Adempas compresse è disponibile per pazienti di età pari e superiore a 6 anni e con peso corporeo di almeno 50 kg.

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

### Compresse frantumate:

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

## **Dose**

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

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

Nelle prime settimane di trattamento, il medico dovrà misurare la pressione sanguigna almeno una volta ogni due settimane. Il medico aumenterà la dose ogni 2 settimane fino a un massimo di 2,5 mg 3 volte al giorno (dose massima giornaliera pari a 7,5 mg), a meno che lei non abbia la pressione sanguigna molto bassa. In questo caso, il medico le prescriverà Adempas alla dose più alta che lei tollera bene. La dose migliore sarà stabilita dal medico. Per alcuni pazienti, dosi più basse 3 volte al giorno possono essere sufficienti.

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

Informi il medico se ha problemi ai reni o al fegato. Il medico può modificare la dose. Se ha gravi problemi al fegato, non prenda Adempas.

### *Persone di 65 anni o più*

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

### *Considerazioni particolari per pazienti che fumano*

Informi il medico se inizia o smette di fumare durante il trattamento con questo medicinale. Il medico può modificare la dose.

## **Se prende più Adempas di quanto deve**

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

## **Se dimentica di prendere Adempas**

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

## **Se interrompe il trattamento con Adempas**

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

## **Se sta passando tra sildenafil o tadalafil e Adempas**

Deve fare una pausa tra l'assunzione del medicinale precedente e il nuovo medicinale per evitare interazioni.

### *Passaggio ad Adempas*

- Assuma o somministri Adempas non prima di 24 ore dall'interruzione del trattamento con sildenafil.
- Assuma o somministri Adempas non prima di 48 ore per gli adulti e 72 ore per i bambini dall'interruzione del trattamento con tadalafil.

### *Passaggio da Adempas*

- Interrompa l'assunzione o la somministrazione di Adempas almeno 24 ore prima di iniziare a usare un inibitore di PDE5 (ad esempio sildenafil o tadalafil).

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



#### 4. Possibili effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati più **gravi negli adulti** sono:

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

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

#### Elenco generale dei possibili effetti indesiderati:

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

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

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

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

#### Effetti indesiderati nei bambini

In generale, gli effetti indesiderati osservati nei **bambini di età compresa tra 6 e 17 anni** trattati con Adempas sono stati simili a quelli osservati negli adulti. Gli effetti indesiderati più **frequenti nei bambini** sono stati:

- **bassa pressione sanguigna** (ipotensione) (può interessare più di 1 persona su 10);
- **mal di testa** (può interessare più di 1 persona su 10).

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

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

#### 5. Come conservare Adempas

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Adempas

- **Il principio attivo** è riociguat.
  - Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di riociguat.
  - Adempas 1 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di riociguat.
  - Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 1,5 mg di riociguat.
  - Adempas 2 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di riociguat.
  - Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film*  
Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di riociguat.
  
- **Gli altri componenti** sono:
  - Nucleo della compressa:* cellulosa microcristallina, crospovidone (tipo B), ipromellosa 5 cP, lattosio monoidrato, magnesio stearato e sodio laurilsolfato (vedere al termine del paragrafo 2 per ulteriori informazioni sul lattosio).
  - Film di rivestimento:* idrossipropilcellulosa, ipromellosa 3 cP, glicole propilenico (E 1520) e biossido di titanio (E 171).
  - Adempas 1 mg, 1,5 mg compresse contengono anche ossido di ferro giallo (E 172).
  - Adempas 2 mg e 2,5 mg compresse contengono anche ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E 172).

### Descrizione dell'aspetto di Adempas e contenuto della confezione

Adempas è una compressa rivestita con film:

*Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film*

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

*Adempas 1 mg compresse rivestite con film*

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

*Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film*

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

*Adempas 2 mg compresse rivestite con film*

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

*Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film*

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

Le compresse sono disponibili in confezioni da:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

#### **Produttore**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

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

#### **België / Belgique / Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: 32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg / Luxemburg**

MSD Belgium  
Tel/Tél: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.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@merck.com

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@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 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.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@merck.com

**France**

MSD France Tél :+33(0) 01 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

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