

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Adempas 0,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 0,5 mg.

### Adempas 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 1 mg.

### Adempas 1,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 1,5 mg.

### Adempas 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 2 mg.

### Adempas 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 2,5 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

#### *Adempas 0,5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat de 0,5 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 37,8 mg.

#### *Adempas 1 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 37,2 mg.

#### *Adempas 1,5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat de 1,5 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 36,8 mg.

#### *Adempas 2 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat de 2 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 36,3 mg.

#### *Adempas 2,5 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat de 2,5 mg conține lactoză (sub formă de monohidrat) 35,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

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

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

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

#### *Adulți*

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

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

#### *Copii și adolescenți*

Adempas este indicat pentru tratamentul HAP la pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală  $\geq 50$  kg cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (vezi pct. 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

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

#### Doze

##### Doza inițială

Doza inițială recomandată este de 1 mg de 3 ori pe zi timp de 2 săptămâni. Comprimatele trebuie administrate de 3 ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore (vezi pct. 5.2).

#### Titrare

##### *Pacienți adulți*

Doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg de 3 ori pe zi, la intervale de 2 săptămâni, până la maximum 2,5 mg de 3 ori pe zi, dacă tensiunea arterială sistolică este  $\geq 95$  mmHg, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială. La unii pacienți cu HAP, un răspuns adecvat cu privire la distanța parcursă în interval de 6 minute (DP6M) poate fi atins în cazul administrării unei doze de 1,5 mg de 3 ori pe zi (vezi pct. 5.1). Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub 95 mmHg, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială

sistolică scade sub 95 mmHg, iar pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de 3 ori pe zi.

#### *Pacienți copii cu vârsta minimă 6 ani și adolescenți*

Adempas este disponibil pentru utilizare la copii și adolescenți sub formă de comprimat pentru persoane cu greutatea corporală  $\geq 50$  kg.

Titrarea dozei de riociguat trebuie efectuată în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de tolerabilitatea generală, la latitudinea medicului curant/furnizorului de asistență medicală. Dacă tensiunea arterială sistolică este  $\geq 90$  mmHg pentru grupa de vârstă cuprinsă între 6 și  $<12$  ani sau  $\geq 95$  mmHg pentru grupa de vârstă cuprinsă între 12 și  $<18$  ani, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg o dată la 2 săptămâni până la o doză maximă de 2,5 mg de 3 ori pe zi.

Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub aceste niveluri specificate, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub nivelurile specificate, iar pacientul prezintă semne și simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de 3 ori pe zi.

*(Vezi mai jos pentru informații suplimentare privind alte indicații și alte grupe de vârstă)*

#### Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială.

Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi) pentru adulți și pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 50 kg.

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

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

#### Întreruperea tratamentului

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

#### Tranziția între inhibitori ai fosfodiesterazei tip 5 (PDE5) și riociguat

Sildenafil trebuie întrerupt la adulți, adolescenți și copii cu cel puțin 24 ore înainte de administrarea riociguat.

Tadalafil trebuie întrerupt cu cel puțin 48 ore la adulți și 72 ore la copii și adolescenți înainte de administrarea riociguat.

Riociguat trebuie întrerupt la adulți, adolescenți și copii cu cel puțin 24 ore înainte de administrarea unui inhibitor al PDE5.

Se recomandă monitorizarea semnelor și simptomelor de hipotensiune arterială după orice tranziție (vezi pct. 4.3, 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

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

#### *Vârstnici*

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

### *Insuficiență hepatică*

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

### *Insuficiență renală*

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

Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 30 - 80 ml/minut) au prezentat o expunere mai mare la acest medicament (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală există un risc mai mare de hipotensiune arterială și, prin urmare, se impune o grijă deosebită în timpul ajustării treptate a dozei la fiecare pacient.

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu insuficiență renală.

### *Pacienți cu doze stabile de inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP / glicoproteina P (gp-P) și ai proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP)*

Administrarea concomitentă a riociguat cu inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP și gp-P/BCRP, cum sunt azolii antimicotici (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5). Pentru inițierea tratamentului cu riociguat la pacienții care primesc doze stabile de inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP și gp-P/BCRP, luați în considerare o doză de început de 0,5 mg de 3 ori pe zi pentru a evita riscul de hipotensiune arterială. Monitorizați semnele și simptomele de hipotensiune arterială la inițiere și în timpul tratamentului. Luați în considerare reducerea dozei la pacienții cu doze de riociguat mai mari sau egale de 1,0 mg dacă pacientul dezvoltă semne sau simptome de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP/gp-P și BCRP.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea riociguat nu au fost încă stabilite la următoarele grupe de copii și adolescenți:

- Copii cu vârsta < 6 ani (vezi pct. 4.1), din motive de siguranță. Datele non-clinice demonstrează reacții adverse nedorite asupra dezvoltării osoase (vezi pct. 5.3).
- Copii cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, cu tensiunea arterială sistolică <90 mmHg la începutul tratamentului (vezi pct. 4.3)
- Copii și adolescenți cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cu tensiunea arterială sistolică <95 mmHg la începutul tratamentului (vezi pct. 4.3)
- Copii și adolescenți cu CTEPH, cu vârsta < 18 ani (vezi pct. 4.1).

Nu sunt disponibile date din studii clinice. Prin urmare, utilizarea riociguat nu este recomandată la aceste grupe de pacienți.

### *Fumători*

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de Adempas la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de 3 ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

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

## **Mod de administrare**

Administrare orală.

### *Alimente*

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

### *Comprimate zdrobite*

Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele Adempas pot fi zdrobite și amestecate cu apă sau alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înainte de utilizare și administrate pe cale orală (vezi pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale, de exemplu, așa-numitele „poppers” / droguri de petrecere (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile.
- Inițierea tratamentului pentru
  - copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani cu tensiune arterială sistolică <90 mmHg,
  - pacienții cu vârsta ≥ 12 ani cu tensiune arterială sistolică <95 mmHg.
- Pacienți cu hipertensiune pulmonară asociată cu pneumonie interstițială idiopatică (HP-PII) (vezi pct. 5.1).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

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

### Boală veno-ocluzivă pulmonară

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

### Hemoragie la nivelul tractului respirator

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

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

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

#### Hipotensiune arterială

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

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

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

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

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

#### Sarcină/contracepție

Riociguat este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Prin urmare, pacientele cu risc potențial de sarcină trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție. Sunt recomandate teste lunare de sarcină.

#### Fumători

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

#### Administrarea concomitentă împreună cu alte medicamente

- Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP și gp-P/BCRP, cum sunt antimicoticele azolice (de exemplu ketoconazol, posaconazol, itraconazol) sau cu inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir), duce la creșterea pronunțată a expunerii la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2).
- Evaluați raportul beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, înainte de prescrierea riociguat pacienților care primesc doze stabile de inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP și gp-P/BCRP. Pentru a reduce riscul de hipotensiune arterială, luați în considerare reducerea dozei și monitorizarea semnelor și simptomelor de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Pentru pacienții cu doze stabile de riociguat, nu este recomandată inițierea tratamentului cu inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP și gp-P/BCRP, deoarece nu poate fi estimată doza recomandată din cauza datelor limitate. Trebuie avute în vedere alternative de tratament.
- Administrarea concomitentă de riociguat împreună cu inhibitori puternici ai CYP1A1, cum este erlotinib, un inhibitor al tirozin kinazei, și cu inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P)/proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), cum este ciclosporina A, un medicament imunosupresor, poate crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5 și 5.2). Aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și trebuie avută în vedere scăderea dozei de riociguat.

#### Adempas conține lactoză

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

#### Adempas conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți. Anvergura absolută a interacțiunilor la grupele de pacienți copii și adolescenți nu este cunoscută. Pentru grupele de pacienți copii și adolescenți trebuie luate în considerare datele privind interacțiunile obținute la adulți și atenționările de la pct. 4.4.

#### Interacțiuni farmacodinamice

##### *Nitrați*

În cadrul unui studiu clinic, doza maximă de riociguat (comprimate de 2,5 mg de 3 ori pe zi) a potențat efectul hipotensiv al nitroglicerinei administrate sublingual (0,4 mg) la 4 până la 8 ore după administrare. Prin urmare, administrarea concomitentă a riociguat împreună cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale, de exemplu, așa-numitele „poppers” / droguri de petrecere, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

##### *Inhibitori ai PDE 5*

Studiile preclinice cu modele animale au demonstrat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale sistemice atunci când riociguat a fost asociat cu sildenafil sau cu vardenafil. În cazul creșterii dozelor, în unele cazuri s-au observat efecte suplimentare excesive asupra tensiunii arteriale sistemice. În cadrul unui studiu explorator, la care au participat 7 pacienți cu HAP cărora li s-a administrat tratament stabil cu sildenafil (20 mg de 3/ ori pe zi), dozele unice de riociguat (0,5 mg și ulterior 1 mg)



au prezentat efecte hemodinamice suplimentare. Dozele de riociguat mai mari de 1 mg nu au fost investigate în cadrul acestui studiu.

S-a efectuat un studiu de asociere cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 18 pacienți cu HAP și cu tratament stabil cu sildenafil (20 mg de 3 ori pe zi) și riociguat (1,0 mg până la 2,5 mg de 3 ori pe zi) comparativ cu sildenafil administrat în monoterapie. În partea de extensie pe termen lung a acestui studiu (necontrolat), administrarea concomitentă de sildenafil și riociguat a dus la o frecvență crescută a întreruperilor tratamentului, în principal din cauza hipotensiunii arteriale. Nu au existat dovezi privind un efect clinic favorabil al acestei asocieri la grupul de pacienți studiat.

Administrarea concomitentă a riociguat împreună cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) este contraindicată (vezi pct. 4.2 și 4.3).

RESPITE a fost un studiu necontrolat de 24 de săptămâni care a investigat trecerea de la inhibitori ai PDE5 la riociguat la 61 pacienți adulți cu HAP, tratați cu doze stabile de inhibitori ai PDE5. Toți pacienții s-au încadrat în Clasa Funcțională III OMS și la 82% le-a fost administrată terapie de bază cu un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE). Pentru tranziția de la inhibitori ai PDE5 la riociguat, timpul mediu de tratament fără sildenafil a fost de 1 zi și de 3 zile pentru tadalafil. În general, profilul de siguranță observat în studiu a fost comparabil cu cel observat în studiile pivot, fără reacții adverse grave raportate în timpul perioadei de tranziție. Șase pacienți (10%) au experimentat cel puțin un eveniment de agravare a stării clinice, incluzând 2 decese, care nu au avut legătură cu medicamentul de studiu. Modificările față de momentul inițial au sugerat efecte benefice la pacienții selectați, de exemplu, îmbunătățirea la DP6M (+31m), concentrațiile prohormonului N-terminal al peptidului natriuretic cerebral (NT-proPNC) (-347 pg/ml) și Clasa Funcțională I/II/III/IV OMS, procentual (2/52/46/0), indexul cardiac (+0.3 l/minut/m<sup>2</sup>).

#### *Stimulatori ai guanilat ciclazei solubile*

Administrarea concomitentă a riociguat cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile este contraindicată (vezi pct. 4.3).

#### *Warfarină/fenprocumonă*

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

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

#### *Acid acetilsalicilic*

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

#### Efectele altor medicamente asupra riociguat

Riociguat este eliminat în principal prin metabolizare oxidativă mediată pe calea citocromului P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), excreție directă biliară/prin materii fecale a riociguat nemodificat și excreție renală a riociguat nemodificat prin filtrare glomerulară.

#### *Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP și gp-P/BCRP*

#### *Terapie antiretrovirală puternic activă (HAART - Highly active antiretroviral therapy)*

*In vitro*, abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat și elvitegravir au inhibat CYP1A1 și metabolismul riociguat, în ordinea enumerării, cu abacavir cel mai puternic inhibitor. Cobicistat, ritonavir, atazanavir și darunavir sunt clasificate suplimentar ca inhibitori CYP3A. În plus, ritonavir a arătat inhibarea gp-P.

Impactul HAART (inclusiv diferite combinații de abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabină, lamivudină, rilpivirină, ritonavir și tenofovir) asupra expunerii la riociguat a fost investigat într-un studiu dedicat, cu pacienți HIV. Administrarea concomitentă de combinații ale HAART a dus la o creștere a mediei ASC cu până la 160% și o

creștere de aproximativ 30% a mediei  $C_{max}$ . Profilul de siguranță observat la pacienții HIV luând o singură doză de 0,5 mg riociguat împreună cu diferite combinații de medicație HIV utilizate în HAART a fost în general comparabil cu cel al altor populații de pacienți.

Pentru a micșora riscul de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu riociguat la pacienții cu doze stabile de inhibitori puternici și multipli ai căii metabolice CYP (în special CYP1A1 și CYP3A4) și ai gp-P/BCRP, de exemplu cum sunt cei din HAART, luați în considerare o doză de început redusă. Este recomandat să monitorizați acești pacienți pentru semne și simptome de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Antifungice*

*In vitro*, ketoconazolul, clasificat ca fiind un inhibitor puternic al CYP3A4 și al glicoproteinei P (gp-P), s-a evidențiat ca fiind un inhibitor cu căi metabolice multiple al CYP și gp-P/proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP) pentru metabolizarea și excreția riociguat (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de 400 mg ketoconazol o dată pe zi a dus la o creștere de 150% (interval de până la 370%) a mediei ASC a riociguat și o creștere de 46% a mediei  $C_{max}$ . Timpul de înjumătățire terminal a crescut de la 7,3 la 9,2 ore și clearance-ul corporal total a scăzut de la 6,1 la 2,4 L/h.

Pentru a micșora riscul de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu riociguat la pacienții cu doze stabile de inhibitori puternici cu căi metabolice multiple ai CYP (în special CYP1A1 și CYP3A4) și ai gp-P/BCRP, de exemplu ketoconazol, posaconazol sau itraconazol, luați în considerare o doză de început redusă. Este recomandat să monitorizați acești pacienți pentru semne și simptome de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Utilizare concomitentă cu alți inhibitori ai CYP și gp-P/BCRP*

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

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferaza (UGT) 1A1 și 1A9 pot crește expunerea metabolitului M1 de riociguat, care este farmacologic activ (activitate farmacologică: 1/10 la 1/3 din activitatea riociguat). Pentru administrarea concomitentă a acestor substanțe urmați recomandarea de ajustare treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

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

#### *Utilizare concomitentă cu medicamente care cresc pH-ul gastric*

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

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

#### *Utilizare concomitentă cu inductori ai CYP3A4*

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

administrarea concomitentă a bosentan urmați recomandarea de ajustare treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă a riociguat cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare) poate de asemenea determina o scădere a concentrațiilor plasmatice de riociguat. Pentru administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A4 urmați recomandarea de ajustare treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

#### *Fumatul*

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

#### Efectele riociguat asupra altor substanțe

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

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

Pacientele nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului cu riociguat (vezi pct. 4.3). Riociguat (2,5 mg de 3 ori pe zi) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra nivelurilor plasmatice ale contraceptivelor orale combinate conținând levonorgestrel și etinilestradiol atunci când a fost administrat concomitent la subiecții sănătoși de sex feminin. Pe baza acestui studiu și a faptului că riociguat nu este un inductor al niciunei enzime metabolice, nu se așteaptă de asemenea, nicio interacțiune farmacocinetică cu alte contraceptive hormonale.

### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei cu potențial fertil / Contracepție

Femeile și adolescentele cu potențial fertil trebuie să folosească mijloace contraceptive eficiente în cursul tratamentului cu riociguat.

#### Sarcina

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

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere

a greutatei testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște relevanța acestor date în ceea ce privește riscul la om.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța riociguat la adulți a fost evaluată în cadrul unor studii de fază III, la care au participat 650 pacienți cu CTEPH și HAP, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de riociguat (vezi pct. 5.1). Cu observare pe termen lung în studii extinse, necontrolate, pe termen lung, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile de fază III controlate placebo.

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

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, apărute la  $\geq 10\%$  dintre pacienții cărora li s-a administrat riociguat (cel mult 2,5 mg de 3 ori pe zi), au fost cefalee, amețeli, dispepsie, edem periferic, greață, diaree și vărsături.

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

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

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul Adempas sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ), foarte rare ( $< 1/10.000$ ) și frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1:** Reacții adverse raportate în cazul administrării Adempas la pacienți adulți în studiile de fază III (date cumulate din studiile CHEST 1 ȘI PATENT 1)

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

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

#### Pacienți copii și adolescenți

Siguranța riociguatului a fost investigată la 24 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani, în cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, cu durată de 24 săptămâni (PATENT-CHILD) care a constatat dintr-o fază de titrare individuală a dozei, începând de la 1 mg (ajustată în funcție de greutatea corporală) timp de 8 săptămâni și o fază de întreținere cu o durată de până la 16 săptămâni (vezi pct. 4.2), urmată de o fază opțională de extensie pe termen lung. Reacțiile adverse cele mai frecvente, inclusiv în faza de extensie pe termen lung, au fost hipotensiunea arterială și cefaleea, care au survenit la 4/24, respectiv 2/24 pacienți.

În mod global, datele privind siguranța sunt în concordanță cu profilul de siguranță observat la adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

#### **4.9. Supradozaj**

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

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.  
În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.  
Pe baza legării intense de proteinele plasmatiche, nu se anticipează ca riociguatul să fie dializabil.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive (antihipertensive pentru hipertensiunea arterială pulmonară)  
Codul ATC: C02KX05

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Efecte farmacodinamice

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Eficacitatea la pacienții adulți cu CTEPH*

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, placebo-controlat, de fază III (CHEST-1) la care au participat 261 pacienți adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă (CTEPH) (72%) sau CTEPH persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (EAP; 28%). Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguatul a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de 3 ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 8 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a distanței parcurse în decurs de 6 minute (DP6M), la ultima vizită (săptămâna 16).

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

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

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

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

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

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

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

RVP= rezistența vasculară pulmonară

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

#### Tratament de lungă durată a CTEPH

Un studiu de extensie în regim deschis (CHEST-2) a inclus 237 pacienți adulți, care au completat studiul CHEST-1. La sfârșitul studiului, modificarea medie (DS) a tratamentului în grupul total a fost 1285 (709) de zile și durata medie a fost 1174 zile (mergând de la 15 la 3512 zile). În total, 221 de pacienți (93,2%) au avut o durată a tratamentului de aproximativ 1 an (cel puțin 48 săptămâni), 205 de pacienți (86,5%) de aproximativ 2 ani (cel puțin 96 săptămâni) și 142 de pacienți (59,9%) de aproximativ 3 ani (cel puțin 144 săptămâni). Expunerea la tratament a fost de 834 persoane-ani în total.

Profilul de siguranță în studiul CHEST-2 a fost similar cu cel observat în studiile pivot. După tratament cu riociguat, modificarea medie la DP6M s-a îmbunătățit în populația totală cu 53 m la 12 luni (n=208), 48 m la 24 luni (n=182) și 49 m la 36 luni (n=117) comparativ cu momentul inițial. Îmbunătățirile la DP6M au persistat până la sfârșitul studiului.

Tabelul 4 arată proporția de pacienți\* cu modificări ale clasei funcționale OMS în timpul tratamentului cu riociguat, comparativ cu valoarea inițială.



**Tabelul 4: CHEST-2: Modificări în clasa funcțională OMS**

	Modificări în clasa funcțională OMS (n (%) de pacienți)		
Durata tratamentului în CHEST-2	Îmbunătățit	Stabil	Înrăutățit
1 an (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 ani (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 ani (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Pacienții au participat în studiu până când medicamentul a fost aprobat și comercializat în țara lor.			

Probabilitatea de supraviețuire a fost de 97% după 1 an, 93% după 2 ani, și 89% după 3 ani de tratament cu riociguat.

#### *Eficacitatea la pacienți adulți cu HAP*

S-a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, multi-național, placebo-controlat, de fază III (PATENT-1), la care au participat 443 pacienți adulți cu HAP (cu ajustare treptată a dozelor individuale de riociguat până la 2,5 mg de 3 ori pe zi: n=254, placebo: n=126, ajustarea treptată a dozei limită de riociguat până la 1,5 mg (la grupul cu doză de explorare, nu s-a efectuat testare statistică; n=63)). Pacienții erau, fie fără tratament anterior (50%), sau cu tratament prealabil cu ARE (43%) sau cu un analog de prostaciclina (administrat pe cale inhalatorie (iloprost), orală (beraprost) sau subcutanată (treprostinil); 7%) și fuseseră diagnosticați cu HAP idiopatică sau familială (63,4%), HAP asociată cu o boală de țesut conjunctiv (25,1%) și cardiopatie congenitală (7,9%).

Pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni, în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială, până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de 3 ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a eficacității studiului a fost modificarea ajustată în funcție de placebo, față de momentul inițial, a DP6M la ultima vizită (săptămâna 12).

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (ÎI) 95%): 20 m până la 52 m;  $p < 0,0001$ ), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 5). O altă analiză exploratorie de subgrup a evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (ÎI95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (ÎI 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclina (n=27).

**Tabelul 5:** Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1, la ultima vizită

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

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 6).

**Tabelul 6:** Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP si asupra NT-proPNC, la ultima vizită

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

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (p = 0,0046; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 7).

**Tabelul 7:** Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

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

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

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

## Tratament de lungă durată a HAP

Un studiu de extensie în regim deschis (PATENT-2) a inclus 396 pacienți adulți care au completat anterior studiul PATENT-1.

În studiul PATENT-2, modificarea medie (DS) a duratei tratamentului în grupul total (neincluzând expunerea în PATENT-1) a fost 1375 (772) de zile și durata medie a fost 1331 zile (mergând de la 1 la 3565 zile). În total, expunerea la tratament a fost de aproximativ 1 an (cel puțin 48 de săptămâni) pentru 90%, 2 ani (cel puțin 96 săptămâni) pentru 85% și 3 ani (cel puțin 144 săptămâni) pentru 70% dintre pacienți. Expunerea la tratament a fost de 1491 persoane-ani în total.

Profilul de siguranță în studiul PATENT-2 a fost similar cu cel observat în studiile pivot. După tratament cu riociguat, modificarea medie la DP6M s-a îmbunătățit în populația totală cu 50 m la 12 luni (n=347), 46 m la 24 luni (n=311) și 46 m la 36 luni (n=238) comparativ cu momentul inițial.

Îmbunătățirile la DP6M au persistat până la sfârșitul studiului.

Tabelul 8 arată proporția de pacienți\* cu modificări ale clasei funcționale OMS în timpul tratamentului cu riociguat, comparativ cu valoarea inițială.

**Tabelul 8: PATENT-2: Modificări în clasa funcțională OMS**

	Modificări în clasa funcțională OMS (n (%) de pacienți)		
Durata tratamentului în PATENT-2	Îmbunătățit	Stabil	Înrăutățit
1 an (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 ani (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 ani (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Pacienții au participat în studiu până când medicamentul a fost aprobat și comercializat în țara lor.			

Probabilitatea de supraviețuire de 97% după 1 an, 93% după 2 ani, și 88% după 3 ani de tratament cu riociguat.

### *Eficacitate la pacienți copii și adolescenți cu HAP*

#### *Pacientul pediatric*

Siguranța și toleranța riociguatului de 3 ori pe zi timp de 24 săptămâni au fost evaluate în cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, efectuat la 24 pacienți copii și adolescenți cu HAP, cu vârstă cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani (mediana 9,5 ani). Au fost înrolați numai pacienți cărora li se administrau doze stabile de ARE (n=15, 62,5%) sau ARE + analog de prostaciclina (APC) (n=9, 37,5%), iar aceștia au continuat tratamentul pentru HAP pe parcursul studiului. Principalul criteriu final exploratoriu al studiului, de evaluare a eficacității a fost reprezentat de capacitatea de exercițiu fizic (6MWD).

HAP avea următoarele etiologii: idiopatică (n=18, 75,0%), HAP congenitală persistentă în pofida închiderii șuntului (n=4, 16,7%), ereditară (n=1, 4,2%) și hipertensiune pulmonară asociată cu anomalii de dezvoltare (n=1, 4,2%). Au fost incluse două grupe de vârstă distincte (de la ≥6 până la <12 ani [n=6] și de la >12 până la <18 ani [n=18]).

La momentul inițial, majoritatea pacienților se încadrau în clasa funcțională OMS II (n=18, 75%), un pacient (4,2%) se încadra în clasa funcțională OMS I și cinci pacienți (20,8%) de încadrau în clasa funcțională OMS III. Valoarea 6MWD la momentul inițial a fost 442,12 m.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a fost finalizată de 21 pacienți, iar 3 pacienți s-au retras din studiu din cauza evenimentelor adverse.

Pentru pacienții cu evaluări la momentul inițial și în săptămâna 24:

- modificarea medie a 6MWD față de momentul inițial +23,01 m (AS 68,8) (n=19)
- clasa funcțională OMS a rămas stabilă față de momentul inițial (n=21).
- modificarea mediană a NT-proBNP a fost -12,05 pg/ml, n=14

Doi pacienți au fost spitalizați pentru insuficiență cardiacă dreaptă.

Au fost generate date pe termen lung de la 21 pacienți care au finalizat primele 24 săptămâni de tratament în studiul PATENT-CHILD. Tuturor pacienților li s-a administrat în continuare riociguat în asocieră cu ARE sau ARE + APC. Durata medie globală a expunerii la tratamentul cu riociguat a fost  $109,79 \pm 80,38$  săptămâni (până la 311,9 săptămâni), cu 37,5% (n=9) dintre pacienți tratați timp de cel puțin 104 săptămâni și 8,3% (n=2) timp de cel puțin 208 săptămâni.

În timpul fazei de extensie pe termen lung (ETL), ameliorările sau stabilizarea valorilor 6MWD s-au menținut la pacienții care urmau tratament, cu modificări medii observate față de momentul inițial (înainte de începerea tratamentului [PATENT-CHILD]) de +5,86 m în luna 6, -3,43 m în luna 12; +28,98 m în luna 18 și -11,80 m în luna 24.

Majoritatea pacienților au rămas stabili în ceea ce privește clasa funcțională OMS II între momentul inițial și luna 24. S-a observat o agravare clinică la 8 (33,3%) subiecți în total, ceea ce a inclus faza principală. Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă dreaptă a fost raportată la 5 (20,8%) subiecți. Nu a survenit niciun deces în perioada de observație.

#### Pacienți cu hipertensiune pulmonară asociată cu pneumonie interstițială idiopatică (HP-PII)

A fost încheiat prematur un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază II (RISE-IIP) destinat evaluării eficacității și siguranței riociguatului la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară simptomatică asociată cu pneumonie interstițială idiopatică (HP-PII), din cauza unei creșteri a riscului de mortalitate și reacțiilor adverse grave la pacienții tratați cu riociguat și a lipsei eficacității. Mai mulți pacienți care au luat riociguat au decedat (11% față de 4%) și au avut reacții adverse grave (37% față de 23%) în timpul fazei principale. În extensia pe termen lung, mai mulți pacienți care au trecut de la grupul placebo la grupul cu riociguat au decedat (21%) față de cei care au continuat în grupul riociguat (3%).

Prin urmare, riociguatul este contraindicat la pacienții cu hipertensiune pulmonară asociată cu pneumonie interstițială idiopatică (vezi pct. 4.3).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

#### *Adulți*

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

Biodisponibilitatea (ASC și  $C_{max}$ ) este comparabilă pentru riociguat administrat pe cale orală sub formă de comprimat zdrobit, amestecat în piure de mere sau în apă, comparativ cu comprimatul întreg (vezi pct. 4.2).

#### *Copii și adolescenți*

Copiilor și adolescenților li s-au administrat comprimate de riociguat cu sau fără aport de alimente. Modelarea de FC populațională a evidențiat că riociguatul se absoarbe rapid la copii și adolescenți, ca și la adulți, după administrarea orală.

### Distribuție

#### *Adulți*

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

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind legarea riociguatului de proteinele plasmatice, specifică copiilor. Vss estimat prin intermediul modelării de FC populațională la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani) după administrarea orală de riociguat este în medie de 26 l.

## Metabolizare

### *Adulți*

N-demetilarea, catalizată prin intermediul CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 și CYP2J2, este calea principală de metabolizare a riociguat, care conduce la formarea metabolitului activ circulant principal al acestuia, M-1 (activitate farmacologică: 1/10 - 1/3 față de cea a riociguat), care este metabolizat ulterior la N-glucuronidul inactiv din punct de vedere farmacologic.

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

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date privind metabolizarea, specifice copiilor.

## Eliminare

### *Adulți*

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

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

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile studii de echilibru de masă și date privind metabolizarea, specifice copiilor. CL estimat prin intermediul modelării de FC populațională la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani) după administrarea orală de riociguat este în medie de 2,48 l/oră. Valorile mediilor geometrice pentru timpii de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ) estimați prin intermediul modelării de FC populațională au fost de 8,24 ore.

## Linearitate

Farmacocinetica riociguat este lineară pentru doze cuprinse între 0,5 și 2,5 mg. Variabilitatea interindividuală (CV) a expunerii la riociguat (ASC) pentru toate dozele este de aproximativ 60%. Profilul FC la copii și adolescenți este similar cu cel de la adulți.

## Grupe speciale de pacienți

### *Sex*

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

### *Pacienți vârstnici*

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

### *Diferențe interetnice*

Datele farmacocinetice la adulți nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

### *Categorii de greutate diferite*

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

### *Insuficiență hepatică*

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

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

### *Insuficiență renală*

În general, valorile medii ale expunerii la riociguat, normalizate în funcție de doză și greutate corporală, au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Valorile corespunzătoare pentru metabolitul principal au fost mai mari la subiecții cu insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși. La subiecții nefumători cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 80 - 50 ml/minut), moderată (clearance-ul creatininei <50 - 30 ml/minut) sau severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), concentrațiile plasmatice ale riociguat (ASC) au fost crescute cu 53%, 139% sau, respectiv, cu 54%.

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

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu insuficiență renală.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

La șobolanii în etapa de creștere, tineri și adolescenți, s-au observat efecte asupra formării osului. La șobolanii tineri, modificările au constatat în îngroșarea osului trabecular și hiperostoza și remodelarea metafizelor și diafizelor osoase, în timp ce la șobolanii adolescenți s-a observat o creștere generală a masei osoase la doze de 10 ori mai mari decât ASC nelegată la copii și adolescenți. Relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută. Aceste efecte nu au fost observate la șobolani tineri la doze ≤ 2 ori mai mari decât ASC nelegată la copii și adolescenți sau la șobolani adulți. Nu au fost identificate organe țintă noi.

În cadrul unui studiu privind fertilitatea la șobolan, s-au observat scăderi ale greutateii testiculare la expuneri sistemice de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi și femele. S-a observat un transfer moderat prin bariera placentară. Studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării la șobolan și iepure au arătat toxicitatea riociguatului asupra funcției de reproducere. La șobolan, s-a observat o frecvență crescută a malformațiilor cardiace și o frecvență scăzută a gestațiilor din cauza resorbției precoce la expuneri sistemice materne de aproximativ 8 ori mai mari comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de 3 ori pe zi). La iepure s-au observat avorturi și toxicitate fetală începând de la o expunere sistemică de aproximativ 4 ori mai mare comparativ cu expunerea la om (2,5 mg de 3 ori pe zi).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleul comprimatului:

celuloză microcristalină  
crospovidonă (tip B)  
hipromeloză 5 cP  
stearat de magneziu  
lactoză monohidrat  
laurilsulfat de sodiu

Înveliș filmat:

hidroxipropilceluloză  
hipromeloză 3 cP  
propilenglicol (E 1520)  
dioxid de titan (E 171)  
oxid galben de fer (E 172) (numai în comprimatele de 1 mg, 1,5 mg, 2 și 2,5 mg)  
oxid roșu de fer (E 172) (numai în comprimatele de 2 și 2,5 mg)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din folie de aluminiu/PP.  
Mărimile de ambalaj: 42, 84, 90 sau 294 comprimate filmate  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania



## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Adempas 0,5 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

### Adempas 1 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

### Adempas 1,5 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

### Adempas 2 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

### Adempas 2,5 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 27 martie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 ianuarie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

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

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

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

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

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

42 comprimate filmate  
84 comprimate filmate  
90 comprimate filmate  
294 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

Bayer (siglă)

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/001  
Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/002  
Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/003  
Adempas 0,5 mg - ambalaj cu 294 comprimate filmate - EU/1/13/907/016  
Adempas 1 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/004  
Adempas 1 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/005  
Adempas 1 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/006  
Adempas 1 mg - ambalaj cu 294 comprimate filmate - EU/1/13/907/017  
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/007  
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/008  
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/009  
Adempas 1,5 mg - ambalaj cu 294 comprimate filmate - EU/1/13/907/018  
Adempas 2 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/010  
Adempas 2 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/011  
Adempas 2 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/012  
Adempas 2 mg - ambalaj cu 294 comprimate filmate - EU/1/13/907/019  
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 42 comprimate filmate - EU/1/13/907/013  
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 84 comprimate filmate - EU/1/13/907/014  
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 90 comprimate filmate - EU/1/13/907/015  
Adempas 2,5 mg - ambalaj cu 294 comprimate filmate - EU/1/13/907/020

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

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

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC:

SN:

NN:



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

**BLISTER – AMBALAJE CU 42, 84, 90, 294 COMPRIMATE FILMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer (siglă)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

LU  
MA  
MI  
JO  
VI  
SB  
DU



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

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

riociguat

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.
- Acest prospect a fost redactat ca și când persoana care ia medicamentul este cea care îl citește. Dacă administrați acest medicament copilului dumneavoastră, înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră” pe tot parcursul prospectului.

### Ce găsiți în acest prospect

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

#### 1. Ce este Adempas și pentru ce se utilizează

Adempas conține substanța activă riociguat, un stimulator de guanilat ciclază (sGC). Acesta acționează prin lărgirea vaselor sanguine care duc de la inimă la plămâni.

Adempas se utilizează pentru a trata adulții, adolescenții și copiii cu anumite forme de hipertensiune pulmonară, o afecțiune în care vasele de sânge se îngustează, făcând mai dificilă activitatea inimii de a pompa sângele prin ele și ducând la creșterea presiunii sângelui în vase. Deoarece inima trebuie să lucreze mai greu decât în mod normal, persoanele cu hipertensiune pulmonară se simt obosiți, au amețeli și senzația de lipsă de aer.

Prin lărgirea arterelor îngustate, Adempas îmbunătățește capacitatea de a efectua activități fizice, adică de a merge pe jos mai mult.

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

- **Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension).**  
Comprimatele de Adempas se utilizează pentru tratarea CTEPH la pacienți adulți. În CTEPH, vasele de sânge din plămâni sunt blocate sau îngustate din cauza prezenței cheagurilor de sânge. Adempas poate fi utilizat la pacienți cu CTEPH care nu pot fi operați sau după o intervenție chirurgicală, la pacienții la care tensiunea arterială crescută în plămâni se menține sau revine.
- **Anumite tipuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP).**  
Comprimatele de Adempas se utilizează pentru tratarea HAP la adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 50 kg. În HAP, vasele de sânge

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

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Adempas

### Nu luați Adempas dacă:

- luați **inhibitori ai PDE-5** (de exemplu: sildenafil, tadalafil, vardenafil). Acestea sunt medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute în arterele pulmonare (HAP) sau tratamentul disfuncției erectile.
- aveți **probleme severe ale ficatului** (insuficiență hepatică severă).
- **sunteți alergic** la riociguat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți **gravidă**.
- luați **nitrați** sau **donori de oxid nitric**, (cum este nitritul de amil) în orice formă, medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, durerilor în piept sau afecțiunilor inimii. Acestea includ și droguri recreaționale numite „poppers”/droguri de petrecere.
- luați alte medicamente similare cu Adempas (**stimulator al guanilat ciclazei solubile**, de exemplu vericiguat). Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- aveți **tensiune arterială mică** (tensiune arterială sistolică: la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, sub 90 mmHg, la pacienți cu vârsta ≥ 12 ani, sub 95 mmHg) înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.
- aveți **presiune sanguină crescută** în plămâni, asociată cu leziuni la nivelul plămânilor, de cauză necunoscută (pneumonie pulmonară idiopatică).

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

### Atenționări și precauții

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

- ați avut recent o **sângerare pulmonară** gravă.
- vi s-a efectuat un tratament pentru a opri **tusea cu sânge** (embolizare arterială bronșică).
- vi se administrează **medicamente care subțiază sângele** (anticoagulante), deoarece acest lucru poate provoca sângerare la nivelul plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va testa periodic sângele și vă va măsura tensiunea arterială.
- prezentați **respirație dificilă**, aceasta poate fi provocată de o acumulare de lichide în plămâni. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă se întâmplă acest lucru.
- aveți orice simptom de **scădere a tensiunii arteriale** (hipotensiune arterială) cum ar fi amețeli, senzație de vertij sau leșin sau dacă luați medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale sau medicamente care determină o creștere a urinării sau dacă aveți probleme cu inima sau cu circulația. Medicul dumneavoastră poate decide să vă monitorizeze tensiunea arterială. Dacă aveți peste 65 de ani, aveți un risc crescut de apariție a tensiunii arteriale scăzute.
- luați medicamente utilizate pentru a **trata infecții fungice** (exemplu, ketoconazol, posaconazol, itraconazol) sau medicamente pentru **tratamentul infecției HIV** (exemplu, abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabină, lamivudină, rilpivirină, ritonavir și tenofovir). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și ar trebui să ia în considerare o doză inițială mai mică de Adempas.
- efectuați **dializă** sau **rinichii** dumneavoastră **nu funcționează corespunzător** (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), utilizarea acestui medicament nu este recomandată.
- aveți **probleme moderate ale ficatului** (o boală de ficat).
- începeți sau renunțați la **fumat** în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece aceasta poate influența nivelul de riociguat din sânge.

## Copii și adolescenți

Trebuie evitată utilizarea Adempas comprimate la copii cu vârsta sub 6 ani și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg. Eficacitatea și siguranța la aceste grupe de vârstă nu au fost stabilite.

- Copii cu vârsta < 6 ani din motive de siguranță.
- Copii cu HAP cu tensiunea arterială prea scăzută:
  - vârsta de 6 la < 12 ani <90 mmHg la începerea tratamentului.
  - vârsta de 12 la < 18 ani <95 mmHg la începerea tratamentului.
- Copii și adolescenți cu alte forme ale acestei boli, de exemplu CTEPH, dacă au vârsta < 18 ani.

## Adempas împreună cu alte medicamente

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

- tensiunii arteriale mari sau afecțiunilor inimii (cum sunt **nitrații și nitritul de amil** în orice formă sau alt **stimulator al guanilat ciclazei solubile** (cum ar fi **vericiguat**)). Nu trebuie să luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
- tensiunii arteriale mari în vasele pulmonare (artere pulmonare), deoarece nu trebuie să luați unele dintre aceste medicamente (**sildenafil** și **tadalafil**) împreună cu Adempas. Se pot utiliza alte medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari în vasele pulmonare, cum sunt **bosentan** și **iloprost**, dar trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră.
- disfuncției erectile (cum sunt **sildenafil**, **tadalafil**, **vardeafil**), deoarece nu trebuie să luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
- infecțiilor fungice (cum sunt **ketoconazol**, **posaconazol**, **itraconazol**) sau infecției cu HIV (cum sunt **abacavir**, **atazanavir**, **cobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabină**, **rilpivirină** sau **ritonavir**). Pot fi avute în vedere opțiuni alternative de tratament. Dacă luați deja unul dintre aceste medicamente și începeți tratamentul cu Adempas, medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și ar trebui să ia în considerare o doză inițială mai mică de Adempas.
- epilepsiei (de exemplu **fenitoină**, **carbamazepină**, **fenobarbital**).
- depresiei (**sunătoare**).
- pentru prevenirea rejecției de organe transplantate (**ciclosporină**).
- durerilor articulare și musculare (**acid niflumic**).
- cancerului (cum sunt **erlotinib**, **gefitinib**).
- bolilor de stomac sau senzației de arsură în capul pieptului (**antiacide** cum sunt **hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu**). Aceste medicamente trebuie luate cu cel puțin 2 ore înainte sau 1 oră după administrarea Adempas.
- greață, vărsături (senzație de rău sau stare de rău) (cum este **granisetron**).

## Fumatul

Dacă fumați, vi se recomandă să întrerupeți fumatul, deoarece acesta poate scădea eficacitatea acestor comprimate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă fumați sau întrerupeți fumatul în timpul tratamentului. Poate fi necesară o ajustare a dozei.

## Contracepția, sarcina și alăptarea

### Contracepția

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

### Sarcina

Nu luați Adempas în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

### Alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament, deoarece acest lucru poate dăuna copilului dumneavoastră. Nu

trebuie să alăptați în timp ce luați acest medicament. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă opriți alăptarea sau încetați să luați Adempas.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Adempas influențează moderat capacitatea de a utiliza biciclete, de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acesta poate provoca reacții adverse cum sunt amețelile. Trebuie să cunoașteți reacțiile adverse ale acestui medicament înainte de a utiliza biciclete, de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4).

### **Adempas conține lactoză**

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

### **Adempas conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Adempas**

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

Comprimatele de Adempas sunt disponibile pentru pacienți cu vârsta minimă 6 ani și cu greutatea de cel puțin 50 kg.

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

### Comprimate zdrobite

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg, discutați cu medicul dumneavoastră despre alte moduri în care puteți lua Adempas. Comprimatul poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, cu puțin timp înainte să îl luați.

### **Doză**

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

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

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

În primele săptămâni de tratament, va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă măsoare tensiunea arterială cel puțin o dată la două săptămâni. Medicul dumneavoastră va crește doza la intervale de 2 săptămâni, până la un maximum de 2,5 mg de 3 ori pe zi (doza zilnică maximă de 7,5 mg), cu excepția cazului în care prezentați valori foarte mici ale tensiunii arteriale. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va prescrie Adempas în doza maximă confortabilă pentru dumneavoastră. Doza optimă va fi stabilită de medicul dumneavoastră. Pentru unii pacienți, dozele mai mici administrate de 3 ori pe zi ar putea fi suficiente.

#### *Considerații speciale privind pacienții cu probleme de rinichi sau ficat*

Dacă prezentați probleme cu rinichii sau cu ficatul, spuneți medicului dumneavoastră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să ajusteze doza. Dacă aveți probleme severe ale ficatului, nu luați Adempas.

#### *Pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste*

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

#### *Considerații speciale privind pacienții care fumează*

Spuneți medicului dumneavoastră dacă începeți sau renunțați la fumat în timpul tratamentului cu acest medicament. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza.

#### **Dacă luați mai mult Adempas decât trebuie**

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

#### **Dacă uitați să luați Adempas**

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

#### **Dacă încetați să luați Adempas**

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

#### **Dacă faceți trecerea între sildenafilul sau tadalafilul și Adempas**

Trebuie să existe o pauză între administrarea medicamentelor anterioare și a celor noi, pentru a evita interacțiunea:

##### *Trecerea la Adempas*

- Luați sau administrați Adempas nu mai devreme de 24 ore după ce ați oprit administrarea de sildenafil.
- Luați sau administrați Adempas nu mai devreme de 48 ore după ce ați oprit administrarea de tadalafil la adulți și după 72 ore la copii și adolescenți.

##### *Trecerea de la Adempas*

- Încetați să luați sau să administrați Adempas cu cel puțin 24 ore înainte de a începe să utilizați un inhibitor al PDE5 (de exemplu sildenafilul sau tadalafilul).

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

## **4. Reacții adverse posibile**

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

Cele mai **grave** reacții adverse **la adulți** sunt:

- **tuse cu sânge** (hemoptizie) (reacții adverse frecvente, pot afecta până la 1 din 10 persoane),
- **sângerare acută la nivelul plămânilor** (hemoragie pulmonară) care poate duce la tuse cu sânge, au fost raportate cazuri cu evoluție letală (reacții adverse mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 din 100 persoane).

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

## Lista generală a reacțiilor adverse posibile:

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

- durere de cap
- amețeli
- indigestie (dispepsie)
- umflare a membrelor (edem periferic)
- diaree
- senzație de rău sau stare de rău (greață și vărsături)

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- inflamație a stomacului (gastrită)
- inflamație a sistemului digestiv (gastroenterită)
- reducerea numărului de globule roșii din sânge (anemie), care se manifestă prin paloare a pielii, slăbiciune sau respirație dificilă
- senzație de bătaii ale inimii neregulate, puternice sau rapide (palpitații)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- sângerare din nas (epistaxis)
- dificultate de respirație prin nas (congestie nazală)
- durere la nivelul stomacului, intestinului sau abdomenului (durere gastrointestinală și abdominală)
- senzație de arsură în capul pieptului (boală de reflux gastro-esofagian)
- dificultate la înghițire (disfagie)
- constipație
- senzație de balonare (distensie abdominală)

## Reacții adverse la copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse observate la **copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani** tratați cu Adempas au fost similare celor observate la adulți. Cele mai **frecvente** reacții adverse **la copii și adolescenți** au fost:

- **tensiune arterială mică** (hipotensiune arterială) (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- **durere de cap** (poate afecta până la 1 din 10 persoane).

## Raportarea reacțiilor adverse

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

## 5. Cum se păstrează Adempas

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

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



## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Adempas

- **Substanța activă** este riociguat.
  - Adempas 0,5 mg comprimate filmate*  
Fiecare comprimat conține riociguat 0,5 mg.
  - Adempas 1 mg comprimate filmate*  
Fiecare comprimat conține riociguat 1 mg.
  - Adempas 1,5 mg comprimate filmate*  
Fiecare comprimat conține riociguat 1,5 mg.
  - Adempas 2 mg comprimate filmate*  
Fiecare comprimat conține riociguat 2 mg.
  - Adempas 2,5 mg comprimate filmate*  
Fiecare comprimat conține riociguat 2,5 mg.
- **Celelalte componente** sunt:
  - Nucleul comprimatului:* celuloză microcristalină, crospovidonă (tip B), hipromeloză 5 cP, lactoză monohidrat, stearat de magneziu și laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2 pentru informații suplimentare privind lactoza).
  - Îveliș filmat:* hidroxipropilceluloză, hipromeloză 3 cP, propilenglicol (E 1520) și dioxid de titan (E 171)
  - Comprimatele Adempas 1 mg și 1,5 mg conțin de asemenea oxid galben de fer (E 172).
  - Comprimatele Adempas 2 mg și 2,5 mg conțin de asemenea oxid galben de fer (E 172) și oxid roșu de fer (E 172).

### Cum arată Adempas și conținutul ambalajului

Adempas este un comprimat filmat:

*Adempas 0,5 mg comprimate filmate*

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

*Adempas 1 mg comprimate filmate*

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

*Adempas 1,5 mg comprimate filmate*

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

*Adempas 2 mg comprimate filmate*

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

*Adempas 2,5 mg comprimate filmate*

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

Acestea sunt disponibile în ambalaje de:

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

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

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**Fabricantul**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
email@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
[dpoc\\_austria@merck.com](mailto:dpoc_austria@merck.com)

**Polska**

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

**France**

MSD France

Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: + 351 214465700

[inform\\_pt@merck.com](mailto: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

**Acest prospect a fost revizuit în**

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