

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés
Adempas 1 mg comprimés pelliculés
Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés
Adempas 2 mg comprimés pelliculés
Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de riociguat.

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de riociguat.

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 1,5 mg de riociguat.

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de riociguat.

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de riociguat.

Excipient à effet notoire :

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

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

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

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

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

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

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

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

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)

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

- une HTP-TEC inopérable,
 - une HTP-TEC persistante ou récurrente après traitement chirurgical,
- dans le but d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Adultes

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

L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une HTAP, incluant l'HTAP idiopathique, héritable ou associée à une connectivite (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Adempas est indiqué en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et pesant ≥ 50 kg présentant une HTAP en classe fonctionnelle OMS II à III (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Dose initiale

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

Phase d'adaptation de la posologie

Patients adultes

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

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

Enfants et adolescents âgés de 6 ans et plus

Adempas, comprimé est disponible pour une utilisation pédiatrique chez les patients pesant ≥ 50 kg. La dose de riociguat doit être ajustée en fonction de la pression artérielle systolique du patient et de la tolérance qui sera évaluée par le médecin traitant/professionnel de santé. Si la pression artérielle systolique est ≥ 90 mmHg chez les enfants âgés de 6 à < 12 ans ou ≥ 95 mmHg chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et que le patient ne présente aucun signe ou symptôme d'hypotension, la dose pourra être augmentée de 0,5 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la dose maximale de 2,5 mg 3 fois par jour.

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

(Voir ci-dessous pour plus d'informations concernant les autres indications et les autres groupes d'âge.)

Dose d'entretien

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

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

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

En cas d'intolérance, une réduction de la dose doit être envisagée.

Interruption du traitement

En cas d'interruption pendant 3 jours ou plus, le traitement doit être réinstauré à la dose de 1 mg 3 fois par jour pendant 2 semaines et doit être poursuivi en augmentant progressivement la dose selon le schéma préconisé lors de la phase d'adaptation posologique du traitement (voir ci-dessus).

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

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

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

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

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

Populations particulières

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

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

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

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

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

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

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

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants présentant une insuffisance rénale.

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

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

Il est également recommandé de réduire la dose chez les patients traités avec des doses de riociguat supérieures ou égales à 1,0 mg en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'hypotension (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants recevant un traitement systémique concomitant avec des inhibiteurs puissants des cytochromes P, de la P-gp ou de la BCRP.

Population pédiatrique

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

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

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

Tabagisme

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

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

Mode d'administration

Voie orale.

Prise alimentaire

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

Comprimés écrasés

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Maladie veino-occlusive pulmonaire

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

Hémorragie pulmonaire

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

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

La proportion de patients ayant présenté des saignements graves a été de 2,4 % (12/490 patients) sous riociguat et 0/214 patients traités par placebo. 1 % (5/490) des patients traités par riociguat et 0/214 des patients traités par placebo ont présenté des hémoptyxies graves, dont un événement d'issue fatale. Les hémorragies graves incluaient également 2 hémorragies vaginales, 2 hémorragies au site du cathéter, 1 hématome sous-dural, 1 hématémèse, et 1 hémorragie intra-abdominale.

Hypotension

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

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

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

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

Grossesse/contraception

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

Fumeurs

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

- L'utilisation concomitante de riociguat et des inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp et de la BCRP, tels que les antifongiques azolés (ex : kétoconazole, posaconazole, itraconazole) ou les inhibiteurs de la protéase du VIH (ex : ritonavir), entraîne une augmentation marquée de l'exposition au riociguat (voir rubriques 4.5 et 5.2).
- Le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas de façon individuelle avant de prescrire le riociguat à des patients recevant un traitement stable par les inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP. Afin de réduire le risque d'hypotension, il est recommandé de réduire la dose initiale et de surveiller les signes et symptômes d'une hypotension (voir rubriques 4.2 et 4.5).
- L'initiation d'un traitement par inhibiteurs puissants du cytochrome P, de la P-gp ou de la BCRP n'est pas recommandée chez des patients traités avec des doses stables de riociguat, en raison du manque de données disponibles permettant d'établir la posologie adaptée. Les alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.
- L'utilisation concomitante de riociguat et des inhibiteurs puissants du cytochrome P1A1, tels que l'erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase), ou des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), tels que la ciclosporine A (immunosuppresseur), peut augmenter l'exposition au riociguat (voir rubriques 4.5 et 5.2). Ces médicaments doivent être utilisés avec prudence. La pression artérielle doit être surveillée et une diminution de la dose de riociguat doit être envisagée.

Adempas contient du lactose

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

Adempas contient du sodium

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'ampleur de ces interactions dans la population pédiatrique n'est pas connue. Les données obtenues chez l'adulte concernant les interactions et les mises en garde figurant dans la rubrique 4.4 s'appliquent à la population pédiatrique.

Interactions pharmacodynamiques

Dérivés nitrés

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

Inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 (IPDE-5)

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

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

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

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

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

Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble

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

Warfarine/Dérivés coumariniques

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

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

Acide acétylsalicylique

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

Effets d'autres substances sur le riociguat

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

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

Thérapie antirétrovirale hautement active (HAART)

In vitro, l'abacavir, la rilpivirine, l'efavirenz, le ritonavir, le cobicistat et l'elvitegravir inhibent le cytochrome P1A1 et le métabolisme du riociguat (avec un effet décroissant dans l'ordre listé, soit l'inhibition la plus forte pour l'abacavir). Le cobicistat, le ritonavir, l'atazanavir et le darunavir sont également des inhibiteurs du cytochrome P3A4. De plus, le ritonavir est un inhibiteur de la P-gp.

L'impact de la thérapie HAART (incluant différentes associations d'abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutégravir, éfavirenz, elvitegravir, emtricitabine, lamivudine, rilpivirine, ritonavir et ténofovir) sur l'exposition du riociguat a été évalué dans une étude spécifique chez des patients infectés par le VIH. L'administration concomitante d'associations de HAART a conduit à une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du riociguat jusqu'à environ 160% et à une augmentation d'environ 30 % de la C_{max} moyenne. Le profil de sécurité observé chez des patients infectés par le VIH et recevant une dose unique de 0,5 mg de riociguat avec différentes associations de traitements contre le VIH dans le cadre d'une HAART est globalement comparable à celui des autres populations de patients.

Pour réduire le risque d'hypotension lorsqu'un traitement par riociguat est débuté chez des patients traités avec des doses stables d'inhibiteurs puissants du cytochrome P (principalement CYP1A1 et CYP3A4) et de la P-gp ou de la BCRP, par exemple tels qu'ils sont associés dans une HAART, il est recommandé de réduire la dose d'initiation. Il est également recommandé de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hypotension chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Antifongiques

In vitro, il a été montré que le kétoconazole, classé parmi les inhibiteurs puissants du cytochrome P3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp), est un inhibiteur puissant du cytochrome P et des protéines de transport P-gp et BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) impliqués dans le métabolisme et l'excrétion du riociguat (voir rubrique 5.2). L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole une fois par jour a entraîné une augmentation de 150 % (allant jusqu'à 370 %) de l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du riociguat et une augmentation de 46 % de la C_{max} moyenne. La demi-vie terminale a augmenté de 7,3 à 9,2 heures et la clairance totale a diminué de 6,1 à 2,4 l/heure.

Pour réduire le risque d'hypotension lorsqu'un traitement par riociguat est débuté chez des patients traités avec des doses stables d'inhibiteurs puissants du cytochrome P (principalement CYP1A1 et CYP3A4) et de la P-gp ou de la BCRP, par exemple le kétoconazole, le posaconazole ou l'itraconazole, il est recommandé de réduire la dose d'initiation. Il est également recommandé de surveiller l'apparition de signes et symptômes d'hypotension chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

Les médicaments inhibant fortement les protéines de transport P-gp et BCRP, tels que la ciclosporine A (immunosuppresseur), doivent être utilisés avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Parmi les isoformes recombinantes du cytochrome P étudiées *in vitro*, le CYP1A1 s'est révélé le plus actif dans la formation du principal métabolite du riociguat. Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants du CYP1A1, l'erlotinib et le géfitinib étant ceux qui présentent le plus fort pouvoir inhibiteur *in vitro*. Par conséquent, les interactions médicamenteuses par inhibition du CYP1A1 peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au riociguat, en particulier chez les fumeurs (voir rubrique 5.2). Les inhibiteurs puissants du CYP1A1 doivent être utilisés avec prudence (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante avec des médicaments augmentant le pH gastrique

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

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

Utilisation concomitante avec des inducteurs du cytochrome P3A4

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

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

Tabagisme

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

Effets du riociguat sur d'autres substances

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

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

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

impliquées dans le métabolisme des contraceptifs oraux, aucune interaction pharmacocinétique n'est donc attendue avec les autres contraceptifs hormonaux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Code ATC : C02KX05

Mécanisme d'action

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

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

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

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Efficacité chez les patients adultes présentant une HTP-TEC

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

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

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

Tableau 2 : Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l'étude CHEST-1 (semaine 16)

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

ET : écart type

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

Tableau 3 : Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP), le taux de NT-proBNP et la classe fonctionnelle OMS, lors de la dernière visite de l'étude CHEST-1 (semaine 16)

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

RVP = résistance vasculaire pulmonaire

ET = écart type

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

Traitement à long terme de HTP-TEC

Une étude d'extension en ouvert (CHEST-2) a inclus 237 patients adultes ayant terminé l'étude CHEST-1. A la fin de l'étude, la durée moyenne (ET) de traitement dans l'ensemble du groupe était de 1285 (709) jours et la durée médiane était de 1174 jours (compris entre 15 et 3512 jours). Au total, 221 patients (93,2 %) avaient une durée de traitement d'environ 1 an (au moins 48 semaines), 205 patients (86,5%) d'environ 2 ans (au moins 96 semaines) et 142 patients (59,9%) d'environ 3 ans (au moins 144 semaines). L'exposition au traitement était de 834 personnes-années au total. Le profil de tolérance dans l'étude CHEST-2 était similaire à celui observé dans les études pivots. Après traitement par riociguat, la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 min (TDM6) s'est améliorée dans la population globale de 53 m à 12 mois (n = 208), de 48 m à 24 mois (n = 182) et

de 49 m à 36 mois (n = 117) comparativement à la valeur de base à l'inclusion. Les améliorations de la distance parcourue au TDM6 se sont maintenues jusqu'à la fin de l'étude.

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

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

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

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

Efficacité chez les patients adultes présentant une HTAP

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

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

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

Tableau 5 : Effets du riociguat sur le test de marche de 6 minutes (TDM6) lors de la dernière visite de l'étude PATENT-1 (semaine 12)

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

Variation ajustée au placebo (m)	36	
IC à 95 %	15 à 56	

ET : écart type

*API : Adaptation posologique individuelle

**APP : Adaptation posologique plafonnée

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

Tableau 6 : Effets du riociguat sur les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et le taux de NT-proBNP lors de la dernière visite de l'étude PATENT-1 (semaine 12)

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

ET : écart type

*API : Adaptation posologique individuelle

**APP : Adaptation posologique plafonnée

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

Tableau 7 : Effets du riociguat sur les événements d'aggravation clinique dans l'étude PATENT-1

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

*API : Adaptation posologique individuelle

**APP : Adaptation posologique plafonnée

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

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

Traitement à long terme de l'HTAP

Une étude d'extension en ouvert (PATENT-2) a inclus 396 patients adultes ayant terminé l'étude PATENT-1. Dans l'étude PATENT-2, la durée moyenne (ET) de traitement dans l'ensemble du groupe (sans inclure l'exposition dans l'étude PATENT-1) était de 1375 (772) jours et la durée médiane était de 1331 jours (compris entre 1 et 3565 jours). Au total, l'exposition au traitement était d'1 an environ (au moins 48 semaines) pour 90% des patients, de 2 ans (au moins 96 semaines) pour 85%, et de 3 ans (au moins 144 semaines) pour 70% des patients. L'exposition au traitement était de 1491 personnes-années au total.

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

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

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

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

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

Efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HTAP

Étude PATENT-CHILD

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

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

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

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

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

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

Deux patients ont été hospitalisés pour une insuffisance cardiaque droite.

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Adultes

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

La biodisponibilité (ASC et C_{max}) d'un comprimé de riociguat écrasé et mélangé à de la compote de pomme ou à de l'eau avant d'être pris par voie orale est comparable à celle d'un comprimé avalé entier (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les enfants ont reçu le riociguat en comprimé avec ou sans prise d'aliments. La modélisation pharmacocinétique de population a montré que le riociguat est rapidement absorbé chez les enfants, comme chez les adultes, après administration par voie orale.

Distribution

Adultes

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

Population pédiatrique

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

Biotransformation

Adultes

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

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

Population pédiatrique

Aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant le métabolisme.

Élimination

Adultes

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

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

Population pédiatrique

Aucune étude de bilan de masse n'a été réalisée et aucune donnée spécifique aux enfants n'est disponible concernant la métabolisation du riociguat. Après administration du riociguat par voie orale chez des enfants (âgés de 6 à < 18 ans), la clairance (CL) estimée par modélisation pharmacocinétique de population est de 2,48 L/h en moyenne. La moyenne géométrique des demi-vies (t_{1/2}) estimée par modélisation pharmacocinétique de population est de 8,24 h.

Linéarité

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

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

Populations particulières

Sexe

Les données pharmacocinétiques ne révèlent aucune différence significative liée au sexe s'agissant de l'exposition au riociguat.

Sujets âgés

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

Différences inter-ethniques

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

Poids

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

Insuffisance hépatique

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

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

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants présentant une insuffisance hépatique.

Riociguat n'a pas été étudié chez les patients présentant une augmentation des ALT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale et de la bilirubine supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

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

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

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les enfants présentant une insuffisance rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé :

cellulose microcristalline
crospovidone (type B)
hypromellose 5 cP
stéarate de magnésium
lactose monohydraté
laurylsulfate de sodium

Pelliculage :

hydroxypropylcellulose
hypromellose 3 cP
propylène glycol (E 1520)
dioxyde de titane (E 171)
oxyde de fer jaune (E 172) (seulement pour les comprimés de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg)
oxyde de fer rouge (E 172) (seulement pour les comprimés de 2 mg et 2,5 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 42, 84, 90 ou 294 comprimés pelliculés sous plaquettes (PP/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés
EU/1/13/907/001

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

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

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

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

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

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/0010
EU/1/13/907/0011
EU/1/13/907/0012
EU/1/13/907/0019

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

EU/1/13/907/0013
EU/1/13/907/0014
EU/1/13/907/0015
EU/1/13/907/0020

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mars 2014
Date de dernier renouvellement : 18 janvier 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés
Adempas 1 mg comprimés pelliculés
Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés
Adempas 2 mg comprimés pelliculés
Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés
riociguat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

42 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
294 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Bayer (logo)

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

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

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

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

PC:

SN:

NN:

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer (logo)

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

LUN
MAR
MER
JEU
VEN
SAM
DIM



B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

riociguat

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

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Adempas et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Adempas
3. Comment prendre Adempas
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Adempas
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

Les comprimés d'Adempas contiennent comme substance active le riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (sGC). Il agit en dilatant les vaisseaux sanguins qui vont du cœur vers les poumons.

Adempas est utilisé pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants qui présentent certaines formes d'hypertension pulmonaire, une maladie dans laquelle les vaisseaux sanguins des poumons sont rétrécis ; il est alors plus difficile pour le cœur de pomper le sang dans les artères, ce qui entraîne une augmentation de la pression sanguine dans ces vaisseaux. Le cœur devant fournir un effort plus important qu'en temps normal, les personnes ayant une hypertension pulmonaire ressentent de la fatigue, des étourdissements et un essoufflement.

En élargissant les artères rétrécies, Adempas améliore la capacité à mener à bien une activité physique, par exemple à marcher pendant une durée plus longue.

Adempas est utilisé pour chacune des deux formes d'hypertension pulmonaire suivantes :

- **Hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC)**
Adempas en comprimé est utilisé pour traiter l'HTP-TEC chez les patients adultes. En présence d'une HTP-TEC, les vaisseaux sanguins des poumons sont bouchés ou rétrécis par la présence de caillots sanguins. Adempas peut être utilisé chez les patients atteints d'HTP-TEC qui ne peuvent

pas être opérés ou chez les patients qui ont été opérés, mais dont l'hypertension dans les vaisseaux des poumons persiste ou réapparaît.

- **Certains types d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**

Adempas en comprimé est utilisé pour traiter l'HTAP chez les adultes et chez les enfants de moins de 18 ans pesant au moins 50 kg. En présence d'HTAP, la paroi des vaisseaux sanguins des poumons est épaissie et les vaisseaux se rétrécissent. Adempas n'est prescrit que pour certaines formes d'HTAP, à savoir l'HTAP idiopathique (la cause de l'HTAP est inconnue), l'HTAP héritable et l'HTAP causée par une maladie du tissu conjonctif. Votre médecin vérifiera cela. Adempas peut être pris seul ou avec certains autres médicaments utilisés pour traiter l'HTAP.

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

Ne prenez jamais Adempas si vous :

- prenez des **inhibiteurs de la PDE-5** (tels que le sildénafil, le tadalafil, le vardénafil). Ces médicaments sont utilisés pour traiter la pression sanguine élevée dans les artères des poumons (HTAP) ou les problèmes d'érection (dysfonction érectile).
- avez des **problèmes graves au niveau du foie** (insuffisance hépatique sévère).
- êtes **allergique** au riociguat ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- êtes **enceinte**.
- prenez des **dérivés nitrés**, ou des produits dits "**donneurs de monoxyde d'azote**" (tels que le nitrite d'amyle) sous quelque forme que ce soit, médicaments souvent utilisés pour traiter la pression sanguine élevée, les douleurs thoraciques ou les maladies du cœur. Cela comprend également les drogues à usage récréatif telles que les "poppers".
- prenez d'autres médicaments similaires à Adempas (**stimulateur de la guanylate cyclase soluble**, tel que le véciguat). Demandez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr.
- avez une **pression sanguine basse** (pression systolique inférieure à 90 mmHg chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, ou inférieure à 95 mmHg chez les patients âgés de 12 ans et plus) avant de commencer le premier traitement par ce médicament.
- présentez une **augmentation de la pression sanguine** dans les vaisseaux des poumons associée à une formation de tissu cicatriciel dans les poumons de cause inconnue (fibrose pulmonaire idiopathique).

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

Avertissements et précautions

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

- avez récemment connu de graves **saignements au niveau de vos poumons**.
- avez reçu un traitement pour arrêter une **toux avec des crachats de sang** (embolisation artérielle bronchique).
- prenez des **médicaments pour fluidifier le sang** (anticoagulants) car cela peut causer des saignements au niveau des poumons. Votre médecin procédera régulièrement à des analyses sanguines et à des mesures de votre pression sanguine.
- vous sentez **essoufflé(e)**, cela peut être dû à une accumulation de liquide dans les poumons. Parlez-en à votre médecin si cela se produit.
- présentez des symptômes de **pression sanguine basse** (hypotension), tels que vertiges, étourdissements ou évanouissements, ou si vous prenez des médicaments pour abaisser votre pression sanguine ou des médicaments qui induisent une augmentation de la sécrétion urinaire, ou si vous avez des problèmes au niveau de votre cœur ou de votre circulation sanguine. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre pression sanguine. Si vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans, vous avez un risque accru de présenter une pression sanguine basse.
- prenez des médicaments utilisés pour **traiter des infections fongiques** (par ex. kétoconazole, posaconazole, itraconazole) ou des médicaments pour le **traitement de l'infection par le VIH** (par ex. abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutégravir, éfavirenz, elvitégravir, emtricitabine,

lamivudine, rilpivirine, ritonavir et ténofovir). Votre médecin surveillera votre état de santé et débutera le traitement par Adempas avec une dose plus faible.

- êtes **sous dialyse** ou si vos **reins ne fonctionnent pas correctement** (clairance de la créatinine < 30 mL/min) car l'utilisation de ce médicament doit être évitée dans ce cas.
- avez des **problèmes modérés au niveau du foie** (insuffisance hépatique modérée).
- commencez ou arrêtez de **fumer** pendant le traitement par ce médicament, car cela peut influencer sur le taux de riociguat dans votre sang.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Adempas en comprimé chez les enfants de moins de 6 ans et les adolescents pesant moins de 50 kg doit être évitée. L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies dans les populations pédiatriques suivantes :

- Les enfants âgés de moins de 6 ans pour des raisons de sécurité.
- Les enfants avec de l'HTAP ainsi qu'une pression sanguine trop basse :
 - âgés de 6 à < 12 ans présentant une pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg à l'initiation du traitement.
 - âgés de ≥ 12 ans présentant une pression artérielle systolique (PAS) < 95 mmHg à l'initiation du traitement.
- Les enfants et adolescents âgés de < 18 ans qui ont d'autres formes d'HTAP, par exemple de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC).

Autres médicaments et Adempas

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier, les médicaments utilisés pour le traitement :

- de la pression sanguine élevée ou des maladies du cœur (comme les **dérivés nitrés et le nitrite d'amyle** sous quelque forme que ce soit, ou un autre médicament **stimulateur de la guanylate cyclase soluble** (tel que le **vériciguat**)). Vous ne devez pas prendre ces médicaments en même temps qu'Adempas.
- de la pression sanguine élevée dans les vaisseaux des poumons (artères pulmonaires), puisque vous ne devez pas prendre certains médicaments (comme le **sildénafil** et le **tadalafil**) en même temps qu'Adempas. D'autres médicaments utilisés pour le traitement de la pression sanguine élevée dans les vaisseaux des poumons, comme le **bosentan** et l'**iloprost**, peuvent être utilisés avec Adempas, mais vous devez néanmoins en informer votre médecin.
- de la dysfonction érectile (comme le **sildénafil**, le **tadalafil**, le **vardénafil**), puisque vous ne devez pas prendre ces médicaments en même temps qu'Adempas.
- des infections fongiques (comme le **kétoconazole**, le **posaconazole**, l'**itraconazole**) ou de l'infection par le VIH (comme l'**abacavir**, l'**atazanavir**, le **cobicistat**, le **darunavir**, le **dolutégravir**, l'**éfavirenz**, l'**elvitégravir**, l'**emtricitabine**, la **rilpivirine** ou le **ritonavir**). Des alternatives thérapeutiques peuvent être envisagées. Si vous prenez déjà l'un de ces médicaments et que vous commencez un traitement par Adempas, votre médecin surveillera votre état de santé et débutera le traitement par Adempas avec une dose plus faible.
- de l'épilepsie (tels que **phénytoïne**, **carbamazépine**, **phénobarbital**)
- de la dépression (**millepertuis**).
- de la prévention du rejet des greffes d'organes (**ciclosporine**).
- des douleurs articulaires et musculaires (**acide niflumique**).
- du cancer (comme l'**erlotinib**, le **géfitinib**).
- des maladies de l'estomac ou des brûlures d'estomac (**anti-acides** comme l'**hydroxyde d'aluminium**/l'**hydroxyde de magnésium**). Ces médicaments doivent être pris au moins 2 heures avant ou 1 heure après la prise d'Adempas.
- des nausées et vomissements (comme le **granisétron**).

Tabagisme

Si vous fumez, il vous est recommandé d'arrêter car le tabagisme peut diminuer l'efficacité de ces comprimés. Prévenez votre médecin si vous fumez ou si vous arrêtez de fumer pendant le traitement. Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.

Contraception, grossesse et allaitement

Contraception

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

Grossesse

Ne prenez pas Adempas pendant la grossesse. Il vous est également conseillé d'effectuer des tests de grossesse chaque mois. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Allaitement

Si vous allaitez ou prévoyez de le faire, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament car il pourrait être nocif pour votre enfant. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ce médicament. Votre médecin déterminera avec vous si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter de prendre Adempas.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Adempas contient du lactose

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

Adempas contient du sodium

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

3. Comment prendre Adempas

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

Adempas en comprimé peut être utilisé chez les patients âgés de 6 ans ou plus et pesant au moins 50 kg.

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

Comprimés écrasés :

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé entier, parlez-en à votre médecin. Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou à un aliment semi liquide, comme de la compote de pomme, pour être avalé juste après.

Posologie

La dose initiale recommandée est un comprimé dosé à 1 mg pris 3 fois par jour pendant 2 semaines. Les comprimés doivent être pris 3 fois par jour, toutes les 6 à 8 heures. Ils peuvent généralement être pris au cours ou en dehors des repas.

Toutefois, si vous êtes sujet(te) à avoir une pression artérielle basse (hypotension), vous ne devez pas changer votre façon de prendre Adempas par rapport à vos repas (par exemple passer d'une prise

d'Adempas au cours du repas à une prise d'Adempas en dehors des repas) car cela peut modifier la façon dont vous réagissez à Adempas.

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

Considérations spéciales pour les patients souffrant de problèmes au niveau des reins ou du foie
Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose. Si vous avez des problèmes graves au niveau du foie, ne prenez pas Adempas.

Patients âgés de plus de 65 ans.

Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin ajustera avec une attention particulière votre dose d'Adempas car vous êtes à risque plus élevé de baisse de pression artérielle.

Considérations spéciales pour les patients qui fument

Prévenez votre médecin si vous commencez ou arrêtez de fumer pendant le traitement par ce médicament. Votre médecin peut ajuster la dose.

Si vous avez pris plus d'Adempas que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Adempas

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

Si vous arrêtez de prendre Adempas

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin car ce médicament empêche la maladie de progresser. Si vous arrêtez de prendre ce médicament pendant 3 jours ou plus, parlez-en avec votre médecin avant de recommencer à le prendre.

Relai des traitements entre le sildénafil ou le tadalafil et Adempas

Afin d'éviter les interactions médicamenteuses, vous devez respecter un délai entre la prise du médicament précédent et celle du nouveau médicament :

Passage d'un autre médicament à Adempas

- Le sildénafil doit être arrêté au moins 24 heures avant l'administration d'Adempas.
- Le tadalafil doit être arrêté au moins 48 heures avant l'administration d'Adempas chez l'adulte, et doit être arrêté au moins 72 heures avant l'administration d'Adempas chez l'enfant.

Passage d'Adempas à un autre médicament

- Adempas doit être arrêté au moins 24 heures avant le début du traitement par un inhibiteur de la PDE5 (par exemple, sildénafil ou tadalafil).

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- **toux avec crachats de sang** (hémoptysie) (effet indésirable fréquent, pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)
- **saignement aigu au niveau des poumons** (hémorragie pulmonaire) pouvant entraîner une toux avec des crachats de sang ; des cas d'issue fatale ont été observés (effet indésirable peu fréquent, pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

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

Liste générale des effets indésirables éventuels :

Très fréquent : pouvant concerner plus de 1 personne sur 10

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

Fréquent : pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10

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

Effets indésirables chez les enfants

En règle générale, les effets indésirables observés chez les **enfants âgés de 6 à 17 ans** traités par Adempas étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les effets indésirables les plus **fréquents** chez les **enfants** étaient :

- **pression sanguine basse** (hypotension) (pouvant concerner plus de 1 enfant sur 10)
- **maux de tête** (pouvant concerner jusqu'à 1 enfant sur 10)

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Adempas

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Adempas

- La **substance active** est le riociguat.
Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de riociguat.
Adempas 1 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de riociguat.
Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 1,5 mg de riociguat.
Adempas 2 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de riociguat.
Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de riociguat
- Les **autres composants** sont :
Comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone (type B), hypromellose 5 cP, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium (voir la fin de la rubrique 2 pour plus d'informations sur le lactose).
Pelliculage : hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylène glycol (E 1520) et dioxyde de titane (E 171).
Les comprimés d'Adempas 1 mg et 1,5 mg contiennent également : oxyde de fer jaune (E 172).
Les comprimés d'Adempas 2 mg et 2,5 mg contiennent également : oxyde de fer jaune (E 172) et oxyde de fer rouge (E 172).

Comment se présente Adempas et contenu de l'emballage extérieur

Adempas est un comprimé pelliculé :

Adempas 0,5 mg comprimés pelliculés

- *Comprimé de 0,5 mg* : comprimés blancs, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 0.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face.

Adempas 1 mg comprimés pelliculés

- *Comprimé de 1 mg* : comprimés jaune pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1 » et de la lettre « R » sur l'autre face.

Adempas 1,5 mg comprimés pelliculés

- *Comprimé de 1,5 mg* : comprimés jaune orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 1.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face.

Adempas 2 mg comprimés pelliculés

- *Comprimé de 2 mg* : comprimés orange pâle, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2 » et de la lettre « R » sur l'autre face.

Adempas 2,5 mg comprimés pelliculés

- *Comprimé de 2,5 mg* : comprimés rouge orangé, ronds, biconvexes, de 6 mm de diamètre, avec une impression de la croix Bayer sur une face, et du chiffre « 2.5 » et de la lettre « R » sur l'autre face.

Le médicament est disponible en boîtes de :

- 42 comprimés : deux plaquettes-calendrier transparentes de 21 comprimés chacune.
- 84 comprimés : quatre plaquettes-calendrier transparentes de 21 comprimés chacune.
- 90 comprimés : cinq plaquettes transparentes de 18 comprimés chacune.
- 294 comprimés : quatorze plaquettes-calendrier transparentes de 21 comprimés chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Allemagne

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

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

MSD France
Information médicale : +33 (01) 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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