

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Adempas 0,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 0,5 mg.

Adempas 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 1 mg.

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 1,5 mg.

Adempas 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 2 mg.

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține riociguat 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Adempas 0,5 mg comprimate filmate

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

Adempas 1 mg comprimate filmate

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

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

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

Adempas 2 mg comprimate filmate

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

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

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

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Adulți

Adempas, administrat în monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor de endotelină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP) cu clasă funcțională II și III conform clasificării OMS pentru ameliorarea capacității de efort fizic (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Adempas este indicat pentru tratamentul HAP la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 și mai puțin de 18 ani cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Doza inițială

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

Titrare

Pacienți adulți

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

Pacienți copii și adolescenți cu HAP cu vârsta de 6 și < 18 ani cu greutatea corporală ≥ 50 kg

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

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

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

Doza de întreținere

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

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

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

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

Pacienți copii și adolescenți cu HAP cu o greutate corporală mai mică de 50 kg

Adempas este disponibil sub formă de granule pentru suspensie orală pentru tratarea pacienților copii și adolescenți cu HAP cu vârsta de cel puțin 6 ani și cu o greutate corporală mai mică de 50 kg – vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Adempas granule pentru suspensie orală pentru instrucțiuni suplimentare. Pacienții pot comuta între comprimate și suspensia orală în timpul tratamentului ca urmare a modificărilor greutății corporale.

Întreruperea tratamentului

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

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

Vârstnici

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

Insuficiență hepatică

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

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

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență renală.

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

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP/gp-P și BCRP.

Copii și adolescenți

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

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

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

Fumători

Persoanelor care fumează în mod curent trebuie să li se recomande oprirea fumatului din cauza riscului unui răspuns mai scăzut. Concentrațiile plasmatice de riociguat la fumători sunt scăzute comparativ cu nefumătorii. La pacienții care fumează sau care încep să fumeze în timpul tratamentului

poate fi necesară o creștere a dozei până la doza zilnică maximă de 2,5 mg de 3 ori pe zi (vezi pct. 4.5 și 5.2).

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

Mod de administrare

Administrare orală.

Alimente

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

Comprimate zdrobite

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

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh clasa C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amidon) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale, de exemplu, așa-numitele „poppers” / droguri de petrecere (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile.
- Inițierea tratamentului pentru
 - o copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani cu tensiune arterială sistolică <90 mmHg,
 - o pacienții cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani cu tensiune arterială sistolică <95 mmHg.
- Pacienți cu hipertensiune pulmonară asociată cu pneumonie interstițială idiopatică (HP-PII) (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Boală veno-ocluzivă pulmonară

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

Hemoragie la nivelul tractului respirator

La pacienții cu hipertensiune pulmonară există probabilitatea crescută de apariție a hemoragiei la nivelul tractului respirator, în special la pacienții cărora li se administrează tratament anticoagulant. Se

recomandă monitorizarea atentă a pacienților cărora li se administrează medicamente anticoagulante, conform practicii medicale uzuale.

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

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

Hipotensiune arterială

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

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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

Sarcină/contracepție

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

Fumători

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

Excipienți cu efect cunoscut

Adempas conține lactoză

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

Adempas conține sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

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

Inhibitori ai PDE 5

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

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

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

RESPITE a fost un studiu necontrolat de 24 de săptămâni care a investigat trecerea de la inhibitori ai PDE5 la riociguat la 61 pacienți adulți cu HAP, tratați cu doze stabile de inhibitori ai PDE5. Toți pacienții s-au încadrat în Clasa Funcțională III OMS și la 82% le-a fost administrată terapie de bază cu

un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE). Pentru tranziția de la inhibitori ai PDE5 la riociguat, timpul mediu de tratament fără sildenafil a fost de 1 zi și de 3 zile pentru tadalafil. În general, profilul de siguranță observat în studiu a fost comparabil cu cel observat în studiile pivot, fără reacții adverse grave raportate în timpul perioadei de tranziție. Șase pacienți (10%) au experimentat cel puțin un eveniment de agravare a stării clinice, incluzând 2 decese, care nu au avut legătură cu medicamentul de studiu. Modificările față de momentul inițial au sugerat efecte benefice la pacienții selectați, de exemplu, îmbunătățirea la DP6M (+31m), concentrațiile prohormonului N-terminal al peptidului natriuretic cerebral (NT-proPNC) (-347 pg/ml), distribuția procentuală a clasei funcționale I/II/III/IV OMS (2% / 52% / 46% / 0%) și indexul cardiac (+0,3 l/minut/m²).

Stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

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

Warfarină/fenprocumonă

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

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

Acid acetilsalicilic

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

Efectele altor medicamente asupra riociguat

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai căii metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP

Utilizarea concomitentă a riociguat cu inhibitori puternici ai căilor metabolice multiple CYP și ai gp-P/BCRP, cum ar fi antimicoticele de tip azoli (de exemplu, ketoconazol, posaconazol, itraconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir), duce la o creștere pronunțată a expunerii la riociguat: Administrarea concomitentă a combinațiilor HAART a dus la o creștere a mediei ASC a riociguat de până la aproximativ 160% și la o creștere de aproximativ 30% a mediei C_{max}. Profilul de siguranță observat la pacienții HIV care au luat o doză unică de 0,5 mg riociguat împreună cu diferite combinații de medicamente HIV utilizate în HAART a fost în general comparabil cu alte populații de pacienți. Administrarea concomitentă a 400 mg ketoconazol pe zi a dus la o creștere de 150% (interval de până la 370%) a mediei ASC a riociguat și o creștere de 46% a mediei C_{max}. Timpul de înjumătățire terminal a crescut de la 7,3 la 9,2 ore, iar clearance-ul total al corpului a scăzut de la 6,1 la 2,4 l/oră. Evaluați raportul beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte înainte de a prescrie riociguat pacienților care iau doze stabile de inhibitori puternici ai căilor metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP.

Pentru a micșora riscul de hipotensiune arterială atunci când riociguat este inițiat la pacienții care iau doze stabile de inhibitori puternici ai căilor metabolice multiple CYP (în special CYP1A1 și CYP3A4) și gp-P/BCRP, se recomandă o doză de început redusă. Se recomandă monitorizarea acestor pacienți pentru semne și simptome de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu doze stabile de Adempas, inițierea tratamentului cu inhibitori puternici ai căii metabolice multiple CYP și ai gp-P/BCRP nu este recomandată, deoarece nu se poate furniza nicio recomandare de dozare din cauza datelor limitate. Trebuie luate în considerare tratamente alternative.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP1A1, UGT1A1 și UGT1A9

Dintre izoformele CYP recombinante investigate in vitro, CYP1A1 a catalizat cel mai eficient formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor de tirozin kinază a fost identificată ca inhibitori puternici ai CYP1A1, cu erlotinib și gefitinib având cea mai mare potență inhibitoare in vitro. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o expunere crescută la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.2). Inhibitorii puternici ai CYP1A1 trebuie utilizați cu precauție.

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferazele (UGT) 1A1 și 1A9 pot potențial să crească expunerea la metabolitul riociguat M1, care este activ din punct de vedere farmacologic (activitate farmacologică: 1/10 până la 1/3 din riociguat). Pentru administrarea concomitentă cu aceste substanțe, urmați recomandările privind ajustarea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2).

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

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

Utilizare concomitentă cu medicamente care cresc pH-ul gastric

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

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2).. Antiacidele trebuie luate cu cel puțin 2 ore înainte sau 1 oră după administrarea riociguat.

Utilizare concomitentă cu inductori ai CYP3A4

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1). Pentru administrarea concomitentă a bosentan urmați recomandarea de ajustare treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

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

Fumatul

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

Efectele riociguat asupra altor substanțe

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

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

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

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepție

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a se evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Semnificația acestor date la om nu este cunoscută.

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

Riociguat are influență moderată asupra capacității de a utiliza bicicleta, de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. A fost raportată amețeală, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct 4.8). Înainte de a utiliza bicicleta, de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

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

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul riociguat sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

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

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

Pacienți copii și adolescenți

Siguranța riociguat a fost investigată la 24 pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 18 ani, în cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, cu durata de 24 săptămâni (PATENT-CHILD) care a constatat dintr-o fază de titrare individuală a dozei, începând de la 1 mg (ajustată în funcție de greutatea corporală) timp de 8 săptămâni și o fază de întreținere cu o durată de până la 16 săptămâni (vezi pct. 4.2), urmată de o fază opțională de extensie pe termen lung. Reacțiile

adverse cele mai frecvente, inclusiv în faza de extensie pe termen lung, au fost hipotensiunea arterială și cefaleea, care au survenit la 4/24, respectiv 2/24 pacienți.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9. Supradozaj

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

În caz de supradozaj, se impun măsuri de susținere standard, după cum este necesar.

În caz de hipotensiune arterială pronunțată, poate fi necesar suport cardiovascular activ.

Pe baza legării intense de proteinele plasmatică, nu se anticipează ca riociguat să fie dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Riociguat este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația.

Hipertensiunea pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguat prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguat stimulează direct GCs, independent de ON.

Riociguat restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc.

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții adulți cu CTEPH

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

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu riociguat a fost de 46 m (interval de încredere (ÎÎ) 95%): 25 m până la 67 m; $p < 0,0001$), comparativ cu placebo. Rezultatele au fost consistente în principalele subgrupuri evaluate (analiza IdT, vezi tabelul 2).

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

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

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

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

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

RVP= rezistența vasculară pulmonară

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

Tratament de lungă durată a CTEPH

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

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

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

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

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

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

Eficacitatea la pacienți adulți cu HAP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratament de lungă durată a HAP

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

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

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

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

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

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

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

Eficacitate la pacienți copii și adolescenți cu HAP

PATENT-CHILD

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

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

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

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

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

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

Doi pacienți au fost spitalizați pentru insuficiență cardiacă dreaptă.

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

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

administrarea orală sub formă de comprimat sau suspensie orală. Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește rata de absorbție și nici în gradul de absorbție între comprimat și suspensia orală.

Distribuție

Adulți

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

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind legarea riociguat de proteinele plasmatică, specifică copiilor. Volumul la starea de echilibru (V_{ss}) estimat prin intermediul modelării de farmacocinetică populațională la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani) după administrarea orală de riociguat este în medie de 26 l.

Metabolizare

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind metabolizarea la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani, specifice copiilor.

Eliminare

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

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

Liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Pacienți vârstnici

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

Diferențe interetnice

Datele farmacocinetice la adulți nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

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

Insuficiență hepatică

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență hepatică.

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

Insuficiență renală

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

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

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

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

Învelișul comprimatului:

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din folie de aluminiu/PP.

Mărimile de ambalaj: 42, 84, 90 sau 294 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Adempas 0,5 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 martie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 0,15 mg/ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituirea cu apă, suspensia orală conține riociguat 0,15 mg per ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie orală conține benzoat de sodiu 1,8 mg (E 211) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.
Granule albe până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adempas este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 și mai puțin de 18 ani cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul HAP. Greutatea corporală a copilului și tensiunea arterială sistolică trebuie monitorizate, iar doza trebuie verificată în mod regulat.

Doze

Pacienți copii și adolescenți cu HAP (cu vârsta între 6 și mai puțin de 18 ani, cu o greutate corporală mai mică de 50 kg.)

Doza inițială

Pacienții vor începe cu o doză de riociguat ajustată în funcție de greutatea corporală, administrată sub formă de suspensie orală (vezi Tabelul 1), pentru a obține expuneri sistemice echivalente cu doza inițială la adulți (1,0 mg de 3 ori pe zi). Suspensia orală trebuie luată de 3 ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 până la 8 ore.

Titrare

Schema de titrare

Titarea dozei de riociguat trebuie efectuată în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului, la latitudinea profesionistului din domeniul sănătății responsabil de tratament.

Doza trebuie crescută cu un echivalent ajustat în funcție de greutatea corporală de 0,5 mg de 3 ori pe zi pentru suspensia orală la intervale de 2 săptămâni până la o doză maximă ajustată în funcție de greutatea corporală echivalentă cu 2,5 mg de 3 ori pe zi, dacă pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială și dacă tensiunea arterială sistolică este

- ≥ 90 mmHg pentru grupa de vârstă între 6 și < 12 ani
- ≥ 95 mmHg pentru grupa de vârstă între 12 și < 18 ani.

Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub aceste niveluri specificate, doza trebuie menținută atât timp cât pacientul nu prezintă niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub nivelurile specificate și pacientul prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută treptat cu un echivalent ajustat în funcție de greutatea corporală de 0,5 mg de 3 ori pe zi.

Doza de întreținere

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

Doza maximă depinde de greutatea corporală și este prezentată în Tabelul 1.

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

Tabelul 1: Doza de Adempas ajustată în funcție de greutatea corporală pentru copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică de 50 kg pentru a obține o expunere echivalentă adulților

Greutate corporală (kg)	Echivalent cu 1,0 mg* (ml)	Echivalent cu 1,5 mg* (ml)	Echivalent cu 2,0 mg* (ml)	Echivalent cu 2,5 mg* (ml)
12 kg și < 14 kg	1,8	2,6	3,4	4,2
14 kg și < 16 kg	1,8	2,8	3,8	4,6
16 kg și < 18 kg	2,0	3,2	4,2	5,0
18 kg și < 20 kg	2,2	3,4	4,4	5,5
20 kg și < 25 kg	2,6	3,8	5,0	6,5
25 kg și < 30 kg	3,0	4,4	6,0	7,5
30 kg și < 35 kg	3,4	5,0	6,5	8,5
35 kg și < 40 kg	3,8	5,5	7,5	9,5
40 kg și < 50 kg	4,4	6,5	9,0	11,0

* doza unică (ml) se administrează de 3 ori pe zi

Doză omisă

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

Întreruperea tratamentului

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

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

Sildenafil trebuie întrerupt cu cel puțin 24 ore înainte de administrarea riociguat.

Tadalafil trebuie întrerupt cu cel puțin 72 ore înainte de administrarea riociguat.

Riociguat trebuie întrerupt cu cel puțin 24 ore înainte de administrarea unui inhibitor al PDE5.

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

Pacienți cu HAP cu o greutate corporală de 50 kg și mai mare

Adempas este disponibil și sub formă de comprimate pentru tratarea pacienților copii și adolescenți cu o greutate corporală de 50 kg și mai mare – vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Adempas comprimate pentru instrucțiuni suplimentare. Pacienții pot comuta între comprimate și suspensia orală în timpul tratamentului ca urmare a modificărilor greutății corporale.

Grupe speciale de pacienți

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

Insuficiență hepatică

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

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

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență renală.

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

Administrarea concomitentă a riociguat cu inhibitori puternici ai căii metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP, cum sunt azolii antimicotici (de exemplu ketoconazol, itraconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) crește expunerea la riociguat (vezi pct. 4.5). Pentru inițierea tratamentului cu riociguat la pacienții care primesc doze stabile de inhibitori puternici ai căii metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP, luați în considerare ca doză inițială un echivalent ajustat în funcție de greutatea corporală de 0,5 mg de suspensie orală de 3 ori zilnic (vezi Tabelul 2) pentru a reduce riscul de hipotensiune arterială. Monitorizați semnele și simptomele de hipotensiune arterială la inițiere și în timpul tratamentului. Luați în considerare reducerea dozei la pacienții cu doze de riociguat mai mari sau egale cu un echivalent ajustat în funcție de greutatea corporală de 1,0 mg de suspensie orală (vezi Tabelul 2) dacă pacientul dezvoltă semne sau simptome de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.5).

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cărora li se administrează tratament sistemic concomitent cu inhibitori puternici ai CYP/gp-P și BCRP.

Tabelul 2: Doza de Adempas ajustată în funcție de greutatea corporală pentru copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică de 50 kg pentru a obține o expunere echivalentă a dozei de 0,5 mg la adulți

Greutate corporală	12 kg și < 20 kg	20 kg și < 25 kg	25 kg și < 30 kg	30 kg și < 40 kg	40 kg și < 50 kg
Echivalent cu 0,5 mg* (ml)	1,0	1,2	1,4	1,8	2,2

* doza unică (ml) se administrează de 3 ori pe zi

Fumători

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

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

Copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Profesionistul din domeniul sănătății trebuie să noteze doza individuală exprimată în „ml” pe cutia de carton, la secțiunea „Doza:”

Pentru a asigura o dozare corectă, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să îndrume pacientul sau îngrijitorul, ce seringă albastră (Dispozitiv de dozare a lichidelor fără racord Luer) să utilizeze:

- Dozele de până la 5 ml trebuie administrare utilizând seringă de 5 ml.
- Dozele de peste 5 ml trebuie administrare utilizând seringă de 10 ml.
- Dozele de 11 ml trebuie administrare utilizând seringă de 10 ml (2x 5,5 ml).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pacienții, părinții și/sau îngrijitorii trebuie instruiți să citească cu atenție „Instrucțiuni de utilizare” înainte de a utiliza Adempas pentru prima dată și înainte de a administra fiecare doză. Pacientul trebuie să înghită întreaga doză de medicament.

„Instrucțiuni de utilizare” detaliate sunt furnizate la sfârșitul prospectului pentru pacient.

Alimente

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

4.3 Contraindicații

- Administrarea concomitentă cu inhibitori ai PDE 5 (cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.2 și 4.5).
- Insuficiență hepatică severă (clasificarea Child Pugh clasa C).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.6).
- Administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale, de exemplu, așa-numitele „poppers” / droguri de petrecere (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile.
- Inițierea tratamentului pentru
 - o copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani cu tensiune arterială sistolică < 90 mmHg,
 - o pacienții cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani cu tensiune arterială sistolică < 95 mmHg.
- Pacienți cu hipertensiune pulmonară asociată cu pneumonie interstițială idiopatică (HP-PII) (vezi pct. 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Boală veno-ocluzivă pulmonară

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

Hemoragie la nivelul tractului respirator

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

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

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

Hipotensiune arterială

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

hipovolemie, obstrucție severă a debitului sanguin la nivelul ventriculului stâng sau disfuncție vegetativă).

Riociguat nu trebuie administrat la pacienți cu tensiune arterială sistolică sub 95 mmHg (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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

Sarcină/contracepție

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

Fumători

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

Excipienți cu efect cunoscut

Adempas conține benzoat de sodiu

Granulele pentru suspensie orală conțin 1,8 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml de suspensie orală.

Adempas conține sodiu

Granulele pentru suspensie orală conțin 0,5 mg sodiu în fiecare ml de suspensie orală. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml de suspensie orală, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

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

Inhibitori ai PDE 5

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

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

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

RESPITE a fost un studiu necontrolat de 24 de săptămâni care a investigat trecerea de la inhibitori ai PDE5 la riociguat la 61 pacienți adulți cu HAP, tratați cu doze stabile de inhibitori ai PDE5. Toți pacienții s-au încadrat în Clasa Funcțională III OMS și la 82% le-a fost administrată terapie de bază cu un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE). Pentru tranziția de la inhibitori ai PDE5 la riociguat, timpul mediu de tratament fără sildenafil a fost de 1 zi și de 3 zile pentru tadalafil. În general, profilul de siguranță observat în studiu a fost comparabil cu cel observat în studiile pivot, fără reacții adverse grave raportate în timpul perioadei de tranziție. Șase pacienți (10%) au experimentat cel puțin un eveniment de agravare a stării clinice, incluzând 2 decese, care nu au avut legătură cu medicamentul de studiu. Modificările față de momentul inițial au sugerat efecte benefice la pacienții selectați, de exemplu, îmbunătățirea la DP6M (+31m), concentrațiile prohormonului N-terminal al peptidului natriuretic cerebral (NT-proPNC) (-347 pg/ml), distribuția procentuală a clasei funcționale I/II/III/IV OMS, procentual (2% / 52% / 46% / 0%) și indexul cardiac (+0,3 l/minut/m²).

Stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

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

Warfarină/fenprocumonă

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

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

Acid acetilsalicilic

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

Efectele altor medicamente asupra riociguat

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

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai căii metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP

Utilizarea concomitentă a riociguat cu inhibitori puternici ai căilor metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP, cum ar fi antimicoticele de tip azoli (de exemplu, ketoconazol, posaconazol, itraconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir), duce la o creștere pronunțată a expunerii la riociguat: Administrarea concomitentă a combinațiilor HAART a dus la o creștere a mediei ASC a riociguat de până la aproximativ 160% și la o creștere de aproximativ 30% a mediei C_{max} . Profilul de siguranță observat la pacienții HIV care au luat o doză unică de 0,5 mg riociguat împreună cu diferite combinații de medicamente HIV utilizate în HAART a fost în general comparabil cu alte populații de pacienți. Administrarea concomitentă a 400 mg ketoconazol pe zi a dus la o creștere de 150% (interval de până la 370%) a mediei ASC a riociguat și o creștere de 46% a mediei C_{max} . Timpul de înjumătățire terminal a crescut de la 7,3 la 9,2 ore, iar clearance-ul total al corpului a scăzut de la 6,1 la 2,4 l/oră. Evaluați raportul beneficiu-risc pentru fiecare pacient în parte înainte de a prescrie riociguat pacienților care iau doze stabile de inhibitori puternici ai căilor metabolice multiple CYP și gp-P/BCRP.

Pentru a micșora riscul de hipotensiune arterială atunci când riociguat este inițiat la pacienții care iau doze stabile de inhibitori puternici ai căilor metabolice multiple CYP (în special CYP1A1 și CYP3A4) și gp-P/BCRP, se recomandă o doză de început redusă. Se recomandă monitorizarea acestor pacienți pentru semne și simptome de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu doze stabile de Adempas, inițierea tratamentului cu inhibitori puternici ai căii metabolice multiple CYP și ai gp-P/BCRP nu este recomandată, deoarece nu se poate furniza nicio recomandare de dozare din cauza datelor limitate. Trebuie luate în considerare tratamente alternative.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP1A1, UGT1A1 și UGT1A9

Dintre izoformele CYP recombinante investigate in vitro, CYP1A1 a catalizat cel mai eficient formarea metabolitului principal al riociguat. Clasa inhibitorilor de tirozin kinază a fost identificată ca inhibitori puternici ai CYP1A1, cu erlotinib și gefitinib având cea mai mare potență inhibitorie in vitro. Prin urmare, interacțiunile medicamentoase prin inhibarea CYP1A1 ar putea duce la o expunere crescută la riociguat, în special la fumători (vezi pct. 5.2). Inhibitorii puternici ai CYP1A1 trebuie utilizați cu precauție.

Inhibitorii pentru UDP-Glicoziltransferazele (UGT) 1A1 și 1A9 pot potențial să crească expunerea la metabolitul riociguat M1, care este activ din punct de vedere farmacologic (activitate farmacologică: 1/10 până la 1/3 din riociguat). Pentru administrarea concomitentă cu aceste substanțe, urmați recomandările privind ajustarea treptată a dozelor (vezi pct. 4.2).

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

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

Utilizare concomitentă cu medicamente care cresc pH-ul gastric

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

Administrarea concomitentă de antiacide de tipul hidroxidului de aluminiu/hidroxidului de magneziu a scăzut valorile medii ale ASC și C_{max} ale riociguat cu 34% și, respectiv, cu 56% (vezi pct. 4.2). Antiacidele trebuie luate cu cel puțin 2 ore înainte sau 1 oră după administrarea riociguat.

Utilizare concomitentă cu inductori ai CYP3A4

Bosentan, raportat drept inductor moderat al CYP3A4, a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice stabile de riociguat, la pacienții cu HAP, cu 27%. (vezi pct. 4.1 și 5.1). Pentru administrarea concomitentă a bosentan urmați recomandarea de ajustare treptată a dozei (vezi pct. 4.2).

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

Fumatul

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

Efectele riociguat asupra altor substanțe

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

Riociguat și metabolitul său principal nu sunt inhibitori sau inductori ai izoenzimelor majore ale CYP (incluzând CYP 3A4) sau a transportorilor (de exemplu gp-P/BCRP) *in vitro*, la concentrații plasmatice terapeutice.

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

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepție

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu riociguat la om pentru a evalua efectele asupra fertilității. În cadrul unui studiu privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan, s-a observat o scădere a greutății testiculare, dar nu s-au observat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Semnificația acestor date la om nu este cunoscută.

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

Riociguat are influență moderată asupra capacității de a utiliza bicicleta, de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. A fost raportată amețală, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct 4.8). Înainte de a utiliza bicicleta, de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să cunoască modul în care reacționează la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

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

Profilul de siguranță al riociguat la pacienții cu CTEPH și HAP a părut a fi similar, prin urmare reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice placebo-controlate, cu durata de 12 și 16 săptămâni sunt prezentate sub formă de frecvență cumulată în tabelul de mai jos (vezi tabelul 3).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cazul riociguat sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse raportate în cazul administrării riociguat la pacienți adulți în studiile de fază III (date cumulate din studiile CHEST 1 și PATENT 1)

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

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

Pacienți copii și adolescenți

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9. Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Riociguat este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația.

Hipertensiunea pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguat prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguat stimulează direct GCs, independent de ON.

Riociguat restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc.

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienți adulți cu HAP

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

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

La ultima vizită, creșterea DP6M la pacienții la care s-a ajustat treptat doza de riociguat (ATD) a fost de 36 m (interval de încredere (ÎI) 95%): 20 m până la 52 m; p<0,0001), comparativ cu placebo. Pacienții fără tratament anterior (n=189) au prezentat o îmbunătățire de 38 m, iar pacienții tratați în prealabil (n=191) de 36 m (analiza IdT, vezi tabelul 4). O altă analiză exploratorie de subgrup a

evidențiat un efect terapeutic de 26 m, (Î 95%: 5 m până la 46 m) la pacienții tratați în prealabil cu ARE (n=167) și un efect terapeutic de 101 m (Î 95%: 27 m până la 176 m) la pacienții tratați în prealabil cu analogi de prostaciclină (n=27).

Tabelul 4: Efectele riociguat asupra DP6M în studiul PATENT-1, la ultima vizită

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

Ameliorarea capacității de efort fizic a fost asociată cu o ameliorare semnificativă a mai multor criterii finale de evaluare a eficacității secundare, relevante din punct de vedere clinic. Aceste date sunt confirmate de ameliorările altor parametrii hemodinamici (vezi tabelul 5).

Tabelul 5: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra RVP și asupra NT-proPNC, la ultima vizită

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

Pacienții cărora li s-a administrat riociguat au prezentat o întârziere semnificativă a datei la care a apărut agravarea stării clinice, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (p = 0,0046; testul log-rank stratificat) (vezi tabelul 6).

Tabelul 6: Efectele riociguat în studiul PATENT-1 asupra evenimentelor de agravare clinică

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

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

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

Tratament de lungă durată a HAP

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

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

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

Tabelul 7 arată proporția de pacienți* cu modificări ale clasei funcționale OMS în timpul tratamentului cu riociguat, comparativ cu valoarea inițială.

Tabelul 7: PATENT-2: Modificări în clasa funcțională OMS

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

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

Eficacitate la pacienți copii și adolescenți cu HAP

PATENT-CHILD

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

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

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

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

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

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

Doi pacienți au fost spitalizați pentru insuficiență cardiacă dreaptă.

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

Copiiilor li s-au administrat comprimate sau suspensie orală de riociguat cu sau fără aport de alimente. Modelarea de FC populațională a evidențiat că riociguat se absoarbe rapid la copii, ca și la adulți, după administrarea orală sub formă de comprimat sau suspensie orală. Nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește rata de absorbție și nici în gradul de absorbție între comprimat și suspensia orală.

Distribuție

Adulți

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

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind legarea riociguat de proteinele plasmatică, specifică copiilor.

Volumul la starea de echilibru (Vss) estimat prin intermediul modelării de farmacocinetică populațională la copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani) după administrarea orală de riociguat este în medie de 26 l.

Metabolizare

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind metabolizarea specifică copiilor și adolescenților cu vârsta mai mică de 18 ani.

Eliminare

Adulți

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

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

Copii și adolescenți

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

Liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Diferențe interetnice

Datele farmacocinetice la adulți nu au evidențiat diferențe interetnice relevante.

Categorii de greutate diferite

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

Insuficiență hepatică

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență hepatică.

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

Insuficiență renală

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

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

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

Nu sunt disponibile date clinice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

≤ 2 ori mai mari decât ASC nelegată la copii și adolescenți sau la șobolani adulți. Nu au fost identificate organe țintă noi.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- acid citric anhidru (E 330)
- aromă de căpșuni: constă din maltodextrină, propilenglicol (E 1520), citrat de trietil (E 1505), substanțe aromatizante și preparate aromatizante.
- hipromeloză
- manitol (E 421)
- celuloză microcristalină și carmeloză sodică
- benzoat de sodiu (E 211)
- sucraloză (E 955)
- gumă de xantan (E 415)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire

După reconstituire, suspensia este stabilă timp de 14 zile la temperatura camerei. Păstrați suspensia reconstituită în poziție verticală.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O cutie de carton conține:

- un flacon de 250 ml, din sticlă de culoarea chihlimbarului (tip III), cu un capac cu filet securizat pentru copii (polipropilenă)
- o seringă (polipropilenă) de 100 ml pentru apă
- un adaptor (polipropilenă/polietilenă/silicon) pentru flacon
- două seringi albastre (polipropilenă) gradate de 5 ml pentru administrare orală
Gradația seringii albastre de 5 ml începe la 1 ml. Marcajele gradației sunt în trepte a câte 0,2 ml.
- două seringi albastre (polipropilenă) gradate de 10 ml pentru administrare orală
Gradația seringii albastre de 10 ml începe la 2 ml. Marcajele gradației sunt în trepte a câte 0,5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Detalii referitoare la manipularea, prepararea și administrarea suspensiei orale sunt furnizate în „Instrucțiuni de utilizare” la sfârșitul prospectului pentru pacient.

Instrucțiuni de reconstituire

Înainte de preparare, pacientul, părintele și/sau îngrijitorul trebuie să își spele bine mâinile cu săpun, iar mai apoi să le usuce.

Înainte de administrare, granulele trebuie reconstituite cu apă potabilă necarbonată într-o suspensie omogenă. Pentru detalii, vezi „Instrucțiuni de utilizare” la sfârșitul prospectului pentru pacient.

Eliminare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/021

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 martie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 ianuarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

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

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

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

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Bayer (siglă)

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

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

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

LU
MA
MI
JO
VI
SB
DU



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACONUL DIN STICLĂ (GRANULE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 0,15 mg/ml granule pentru suspensie orală
riociguat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

După reconstituire, 1 ml de suspensie orală conține riociguat 0,15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E 211). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală.

Flaconul conține 10,5 g granule sau 208 ml după reconstituire.

1 seringă pentru apă de 100 ml
2 seringi albastre de 5 ml
2 seringi albastre de 10 ml
1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vă rugăm să solicitați farmacistului sau medicului dumneavoastră să completeze următoarele date:

Doza:ml

de 3 ori pe zi

Pentru copii cu greutatea corporală mai mică de 50 kg

A se agita în timpul reconstituirii timp de cel puțin 60 secunde.

A se agita înainte de fiecare utilizare timp de cel puțin 10 secunde.



Administrare orală numai după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După reconstituire, suspensia este stabilă timp de 14 zile la temperatura camerei.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela. A se ține suspensia reconstituită în poziție verticală.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/021

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Adempas 0,15 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ PENTRU FLACONUL DIN STICLĂ (GRANULE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adempas 0,15 mg/ml granule pentru suspensie orală
riociguat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Flaconul conține 10,5 g granule pentru a fi reconstituite în 200 ml de apă. După reconstituire, 1 ml de suspensie orală conține riociguat 0,15 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E 211). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală.

Flaconul conține 10,5 g granule sau 208 ml după reconstituire.

1 seringă pentru apă de 100 ml
2 seringi albastre de 5 ml
2 seringi albastre de 10 ml
1 adaptor pentru flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală numai după reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se agita în timpul reconstituirii timp de cel puțin 60 secunde.
A se agita înainte de fiecare utilizare timp de cel puțin 10 secunde.



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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

Data de expirare (data reconstituirii + 14 zile):

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela. A se ține suspensia reconstituită în poziție verticală.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/907/021

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

riociguat

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Adempas și pentru ce se utilizează

Adempas conține substanța activă riociguat, un stimulator de guanilat ciclază (sGC).

Este utilizat pentru tratamentul adulților și copiilor cu vârsta de cel puțin 6 ani cu diferite forme de hipertensiune pulmonară:

- **Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH – Chronic thromboembolic pulmonary hypertension).**
Adempas se utilizează pentru tratarea pacienților adulți cu CTEPH. La pacienții cu CTEPH, vasele de sânge din plămâni sunt blocate sau îngustate din cauza cheagurilor de sânge. Acest medicament poate fi utilizat la pacienți cu CTEPH care nu pot fi operați, sau la pacienții la care hipertensiunea pulmonară se menține sau revine după o intervenție chirurgicală.
- **Hipertensiune arterială pulmonară (HAP).**
Adempas se utilizează pentru tratarea adulților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu hipertensiune arterială pulmonară. La acești pacienți, pereții vaselor de sânge din plămâni sunt îngroșați și vasele devin înguste. La pacienții cu HAP, Adempas se administrează împreună cu diverse alte medicamente (așa-numiți antagoniști ai receptorilor endotelinei). La adulți, medicamentul poate fi de asemenea, administrat singur (monoterapie).

La pacienții cu hipertensiune pulmonară, vasele de sânge care transportă sângele de la inimă la plămâni se îngustează, ceea ce face mai dificilă pomparea sângelui de către inimă la plămâni și duce la hipertensiune arterială în vase. Deoarece inima trebuie să lucreze mai mult decât în mod normal, persoanele cu hipertensiune pulmonară se simt obosite, amețite și cu

difficultăți de respirație. Adempas lărgeste vasele de sânge care duc de la inimă la plămâni, reducând simptomele bolii și permițând pacienților să desfășoare activitate fizică mai bine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Adempas

Nu luați Adempas dacă

- luați **inhibitori ai PDE-5** cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil. Acestea sunt medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute din arterele plămânilor sau tratamentul disfuncției erectile.
- aveți **funcția ficatului redusă sever**.
- **sunteți alergic** la riociguat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți **gravidă**.
- luați **nitrați** sau **donori de oxid nitric**, cum este nitritul de amil. Acestea sunt medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, durerii în piept sau bolilor inimii. Acestea includ și droguri recreaționale numite „poppers”.
- luați alte medicamente similare cu Adempas numite **stimulatori ai guanilat ciclazei solubile**, de exemplu **vericiguat**. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- aveți **tensiune arterială mică** înainte de a lua Adempas prima dată. Pentru a începe tratamentul cu Adempas, valoarea sistolică a tensiunii trebuie să fie
 - 90 mmHg sau mai mult dacă aveți vârsta între 6 și 12 ani,
 - 95 mmHg sau mai mult dacă aveți vârsta între 12 ani și mai puțin de 18 ani.
- aveți **tensiune arterială crescută** în plămâni, asociată cu leziuni la nivelul plămânilor, de cauză necunoscută, numită pneumonie pulmonară idiopatică.

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să administrați Adempas dacă:

- aveți **boală veno-ocluzivă a plămânilor**, o boală care vă face să **respirați cu dificultate**, deoarece se acumulează lichid în plămâni. Aceștia pot decide să vă ofere un medicament alternativ.
- ați avut recent o **sângerare gravă la nivelul plămânilor și căilor respiratorii**.
- vi s-a efectuat un tratament pentru a opri **tusea cu sânge** (embolizare arterială bronșică).
- luați medicamente care previn coagularea sângelui, deoarece acest lucru poate provoca sângerare la nivelul plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va testa periodic sângele și vă va măsura tensiunea arterială.
- Medicul poate decide să vă monitorizeze tensiunea arterială dacă
 - aveți simptome de **tensiune arterială scăzută**, cum ar fi amețeli, senzație de confuzie sau leșin sau
 - luați medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale sau creșterea urinării sau
 - aveți **probleme cu inima sau circulația**
 - aveți peste 65 de ani, deoarece tensiune arterială scăzută este mai întâlnită la această categorie de vârstă.

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă

- efectuați **dializă** sau dacă **rinichii nu funcționează corespunzător**, deoarece utilizarea acestui medicament nu este recomandată.
- **ficatul** dumneavoastră **nu funcționează corespunzător**.

În timp ce utilizați Adempas, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă

- vă confrunțați cu senzație de **lipsă de aer** în timpul tratamentului cu acest medicament. Acest lucru poate fi cauzat de acumularea de lichid în plămâni. Dacă aceasta este cauzată de boala veno-ocluzivă pulmonară, medicul dumneavoastră poate opri tratamentul cu Adempas.
- Începeți să fumați sau renunțați la **fumat** în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece acesta poate influența nivelul de riociguat din sânge.

Copii și adolescenți

- **Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică (CTEPH)**
 - Utilizarea Adempas la pacienții cu CTEPH cu vârsta sub 18 ani nu este recomandată.
- **Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)**
 - V-a fost prescris Adempas comprimate. La pacienții cu HAP cu vârsta de 6 ani și peste, care au greutatea corporală mai mică de 50 kg, Adempas este disponibil de asemenea sub formă de granule pentru suspensie orală. În timpul tratamentului, pacienții pot face trecerea de la comprimate la suspensie orală ca urmare a modificărilor de greutate corporală. Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la următoarele grupă de copii și adolescenți:
 - Copii cu vârsta mai mică de 6 ani din motive de siguranță.

Adempas împreună cu alte medicamente

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

- **Nu luați medicamente utilizate în tratamentul**
 - tensiunii arteriale mari sau afecțiunilor inimii, cum sunt **nitrații și nitritul de amil** sau alți **stimulatori ai guanilat ciclazei solubile**, cum ar fi **vericiguat**. Nu luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
 - presiunii crescute a sângelui în arterele plămânilor, deoarece nu trebuie să luați unele dintre aceste medicamente, cum sunt **sildenafil** și **tadalafil**, împreună cu Adempas. Se pot utiliza împreună cu Adempas alte medicamente pentru tratamentul presiunii crescute a sângelui în arterele pulmonare, cum sunt **bosentan** și **iloprost**, dar trebuie să informați medicul.
 - disfuncției erectile, cum sunt **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**. Nu luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
- **Următoarele medicamente pot crește nivelul de Adempas din sânge, crescând astfel și riscul de reacții adverse. Medicamente pentru tratamentul**
 - infecțiilor fungice, cum sunt **ketoconazol**, **posaconazol**, **itraconazol**.
 - infecției cu HIV, cum sunt **abacavir**, **atazanavir**, **cobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabină**, **rilpivirină**, **ritonavir**.
 - epilepsiei, cum sunt **fenitoină**, **carbamazepină**, **fenobarbital**.
 - depresiei, cum este **sunătoarea**.
 - pentru prevenirea rejecției de organe transplantate, cum este **ciclosporina**.
 - cancerului, cum sunt **erlotinib**, **gefitinib**.
 - senzației de greață și a vărsăturilor, cum este **granisetron**.
 - bolilor de stomac sau senzației de arsură la stomac, precum **antiacidele**, cum este **hidroxidul de aluminiu / hidroxidul de magneziu**, utilizate pentru a trata bolile de stomac sau arsurile la stomac. Luați antiacidele cu cel puțin 2 ore înainte sau 1 oră după administrarea Adempas.

Adempas cu alimente

Adempas poate fi luat în general cu sau fără alimente.

Cu toate acestea, dacă tensiunea dumneavoastră arterială are tendința să fie mică, luați Adempas fie întotdeauna cu alimente, fie întotdeauna fără alimente.

Sarcina și alăptarea

- **Contracepția:** femeile și adolescentele cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Adempas. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele adecvate de contracepție pe care le puteți utiliza pentru a preveni sarcina. În plus, trebuie să faceți lunar teste de sarcină.
- **Sarcina:** nu utilizați Adempas în timpul sarcinii.
- **Alăptarea:** alăptarea nu este recomandată cât timp utilizați acest medicament deoarece poate dăuna copilului. Informați medicul dacă alăptați în prezent sau dacă intenționați să alăptați înainte de a utiliza acest medicament. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă opriți alăptarea sau încetați să utilizați Adempas.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Adempas conține lactoză

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

Adempas conține sodiu

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

3. Cum să luați Adempas

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

Adempas este disponibil sub formă de comprimate sau granule pentru suspensie orală.

Comprimatele de Adempas sunt disponibile pentru a fi utilizate de adulți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 50 kg. Granulele pentru suspensie orală sunt disponibile pentru copii cu greutatea corporală mai mică de 50 kg.

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

Cum să începeți tratamentul:

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Adempas să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește lent doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- În primele săptămâni de tratament, medicul va trebui să vă măsoare tensiunea arterială cel puțin o dată la două săptămâni. Acest lucru este necesar pentru a stabili doza corectă de medicament.

Cum să luați medicamentul

Adempas este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie administrate de 3 ori pe zi, o dată la 6-8 ore.

Comprimate zdrobite

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

Cât trebuie să luați

Doza inițială recomandată este de 1 comprimat de 1 mg administrat de 3 ori pe zi, timp de 2 săptămâni. Medicul dumneavoastră va crește doza la intervale de 2 săptămâni, până la un maximum de 2,5 mg de 3 ori pe zi (doza zilnică maximă de 7,5 mg), cu excepția cazului în care prezentați valori foarte mici ale tensiunii arteriale. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va prescrie Adempas în doza

maximă confortabilă pentru dumneavoastră. Doza optimă va fi stabilită de medicul dumneavoastră. Pentru unii pacienți, dozele mai mici administrate de 3 ori pe zi ar putea fi suficiente.

Dacă aveți vârsta de 65 ani sau peste

Ați putea avea un risc mai mare de tensiune arterială mică. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza.

Dacă fumați

Dacă fumați, vi se recomandă să întrerupeți fumatul înainte să începeți tratamentul, deoarece fumatul poate scădea eficacitatea acestor comprimate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă fumați sau întrerupeți fumatul în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza.

Dacă luați mai mult Adempas decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Adempas

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

Dacă încetați să luați Adempas

Nu încetați să luați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să luați acest medicament, boala dumneavoastră se poate înrăutăți. Dacă nu luați acest medicament timp de 3 zile sau mai mult, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați din nou acest medicament.

Dacă efectuați trecerea de la Adempas la sildenafil sau tadalafil

Pentru a evita interacțiunile, Adempas și inhibitorii PDE5 (sildenafil, tadalafil) nu trebuie luați în același timp.

- Dacă treceți la Adempas
 - nu luați Adempas timp de cel puțin 24 de ore după ultima doză de sildenafil și cel puțin 48 de ore după ultima doză de tadalafil.
- Dacă treceți de la Adempas
 - încetați să utilizați Adempas cu cel puțin 24 de ore înainte de a începe să utilizați sildenafil sau tadalafil.

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

- **tuse cu sânge** (hemoptizie) (frecvente, pot afecta până la 1 din 10 persoane),
- **sângerare acută la nivelul plămânilor** (hemoragie pulmonară) care poate duce la tuse cu sânge ce poate fi letală (mai puțin frecvente, pot afecta până la 1 din 100 persoane).

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

Lista generală a reacțiilor adverse posibile (la pacienții adulți)

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

- amețeală
- durere de cap
- indigestie (dispepsie)
- diaree
- stare de rău (greață)
- vărsături
- umflare a membrelor (edem periferic)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Reacții adverse la copii

În general, reacțiile adverse observate la **copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani** tratați cu Adempas au fost similare celor observate la adulți. Cele mai **frecvente** reacții adverse la **copii** au fost:

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Adempas

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Adempas

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

Cum arată Adempas și conținutul ambalajului

Adempas este un comprimat filmat (comprimat):

Adempas 0,5 mg comprimate filmate

- Comprimate de culoare albă, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 0,5 și „R” pe cealaltă parte.

Adempas 1 mg comprimate filmate

- Comprimate de culoare galben deschis, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 1 și „R” pe cealaltă parte.

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

- Comprimate de culoare galben-portocaliu, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 1,5 și „R” pe cealaltă parte.

Adempas 2 mg comprimate filmate

- Comprimate de culoare portocaliu deschis, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 2 și „R” pe cealaltă parte.

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

- Comprimate de culoare roșu-portocaliu, rotunde, biconvexe, de 6 mm, marcate cu crucea Bayer pe una din părți și cu 2,5 și „R” pe cealaltă parte.

Acestea sunt disponibile în cutii de:

- 42 comprimate: 2 blistere calendar transparente conținând fiecare câte 21 comprimate.
- 84 comprimate: 4 blistere calendar transparente conținând fiecare câte 21 comprimate.
- 90 comprimate: 5 blistere transparente conținând fiecare câte 18 comprimate.
- 294 comprimate: 14 blistere calendar transparente conținând fiecare câte 21 comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

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

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 6144 200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

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@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.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@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Adempas 0,15 mg/ml granule pentru suspensie orală

riociguat

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Adempas și pentru ce se utilizează

Adempas conține substanța activă riociguat, un stimulator de guanilat ciclază (sGC).

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP).

Adempas se utilizează pentru tratarea copiilor cu vârsta de cel puțin 6 ani cu hipertensiune arterială pulmonară. La acești pacienți, pereții vaselor de sânge din plămâni sunt îngroșați și, prin urmare, vasele devin înguste. Adempas se administrează împreună cu diverse alte medicamente (așa-numiții antagoniști ai receptorilor endotelinei).

La pacienții cu hipertensiune pulmonară, vasele de sânge care transportă sângele de la inimă la plămâni se îngustează, ceea ce face mai dificilă pomparea sângelui de la inimă către plămâni și duce la creșterea presiunii sângelui în vase. Deoarece inima trebuie să lucreze mai mult decât în mod normal, pacienții cu hipertensiune pulmonară prezintă oboseală, amețală și dificultăți de respirație. Adempas lărgiște vasele de sânge care pleacă de la inimă către plămâni, reduce simptomele bolii și permite pacienților o activitate fizică mai bună.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Adempas

Nu utilizați Adempas dacă

- utilizați **inhibitori ai PDE-5** cum sunt sildenafil, tadalafil, vardenafil. Acestea sunt medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute din arterele plămânilor sau tratamentul disfuncției erectile.
- aveți **funcția ficatului redusă sever** (insuficiență hepatică severă).
- sunteți **alergic** la riociguat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- sunteți **gravidă**.
- utilizați **nitrați** sau **donori de oxid nitric**, cum este nitritul de amil. Acestea sunt medicamente utilizate frecvent pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, durerii în piept sau bolilor inimii. Acestea includ, de asemenea, drogurile recreaționale numite „poppers”.
- utilizați alte medicamente similare cu Adempas numite **stimulatori ai guanilat ciclazei solubile**, de exemplu **vericiguat**. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- aveți **tensiune arterială mică** înainte de a lua Adempas prima dată. Pentru a începe tratamentul cu Adempas, valoarea sistolică a tensiunii trebuie să fie
 - 90 mmHg sau mai mult dacă aveți vârsta între 6 și 12 ani,
 - 95 mmHg sau mai mult dacă aveți vârsta între 12 ani și mai puțin de 18 ani.
- aveți **presiune sanguină crescută** în plămâni, asociată cu leziuni la nivelul plămânilor, de cauză necunoscută, numită pneumonie pulmonară idiopatică.

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

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să administrați Adempas dacă:

- aveți **boală veno-ocluzivă a plămânilor**, o boală care vă face să **respirați cu dificultate**, deoarece se acumulează lichid în plămâni. Aceștia pot decide să vă ofere un medicament alternativ.
- ați avut recent o **sângerare gravă la nivelul plămânilor și căilor respiratorii**.
- vi s-a efectuat un tratament pentru a opri **tusea cu sânge** (embolizare arterială bronșică).
- luați medicamente care previn coagularea sângelui, deoarece acest lucru poate provoca sângerare la nivelul plămânilor. Medicul dumneavoastră vă va testa periodic sângele și vă va măsura tensiunea arterială.
- Medicul poate decide să vă monitorizeze tensiunea arterială dacă
 - aveți simptome de **tensiune arterială scăzută**, cum ar fi amețeli, senzație de confuzie sau leșin sau
 - luați medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale, creșterea urinării sau
 - aveți **probleme cu inima sau circulația**.
- aveți peste 65 de ani, deoarece tensiunea arterială scăzută este mai întâlnită la această categorie de vârstă.

Informații pe medicul dumneavoastră dacă

- efectuați **dializă** sau dacă **rinichii nu funcționează corespunzător**, deoarece utilizarea acestui medicament nu este recomandată.
- **ficatul** dumneavoastră **nu funcționează corespunzător**.

În timp ce utilizați Adempas, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă

- vă confrunțați cu senzație de **lipsă de aer** în timpul tratamentului cu acest medicament. Acest lucru poate fi cauzat de acumularea de lichid în plămâni. Dacă aceasta este cauzată de boala veno-ocluzivă pulmonară, medicul dumneavoastră poate opri tratamentul cu Adempas.
- începeți să fumați sau renunțați la **fumat** în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece aceasta poate influența nivelul de riociguat din sângele dumneavoastră.

Copii și adolescenți

V-a fost prescris Adempas granule pentru suspensie orală. La pacienții cu HAP cu vârsta de 6 ani și peste, care au greutatea corporală de 50 kg sau mai mare, Adempas este disponibil, de asemenea, sub

formă de comprimate. În timpul tratamentului, pacienții pot face trecerea de la suspensie orală la comprimate, ca urmare a modificărilor de greutate corporală. Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la următoarele grupe de pacienți copii și adolescenți:

- Copii cu vârsta mai mică de 6 ani din motive de siguranță.

Adempas împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, în special

- **Nu luați medicamente utilizate în tratamentul**
 - tensiunii arteriale mari sau afecțiunilor inimii, cum sunt **nitrații și nitritul de amil** sau alți **stimulatori ai guanilat ciclazei solubile**, cum ar fi **vericiguat**. Nu luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
 - presiunii crescute a sângelui în arterele plămânilor, deoarece nu trebuie să luați unele dintre aceste medicamente, cum sunt **sildenafil** și **tadalafil**, împreună cu Adempas. Se pot utiliza împreună cu Adempas alte medicamente pentru tratamentul presiunii crescute a sângelui în arterele pulmonare, cum sunt **bosentan** și **iloprost**, dar trebuie să îl informați pe medicul dumneavoastră.
 - disfuncției erectile, cum sunt **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**. Nu luați aceste medicamente împreună cu Adempas.
- **Următoarele medicamente pot crește nivelul de Adempas din sânge, crescând astfel și riscul de reacții adverse. Medicamente pentru tratamentul**
 - infecțiilor fungice, cum sunt **ketoconazol**, **posaconazol**, **itraconazol**.
 - infecției cu HIV, cum sunt **abacavir**, **atazanavir**, **cobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabină**, **rilpivirină**, **ritonavir**.
 - epilepsiei, cum sunt **fenitoină**, **carbamazepină**, **fenobarbital**.
 - depresiei, cum este **sunătoarea**.
 - pentru prevenirea rejecției de organe transplantate, cum este **ciclosporina**.
 - cancerului, cum sunt **erlotinib**, **gefitinib**.
 - senzației de greață și a vărsăturilor, cum este **granisetron**.
 - bolilor de stomac sau senzației de arsură la stomac, precum **antiacidele**, cum este **hidroxidul de aluminiu / hidroxidul de magneziu**. Luați antiacidele cu cel puțin 2 ore înainte sau 1 oră după administrarea Adempas.

Adempas împreună cu alimente

Adempas poate fi luat în general cu sau fără alimente.

Cu toate acestea, dacă tensiunea dumneavoastră arterială are tendința să fie mică, luați Adempas fie întotdeauna cu alimente, fie întotdeauna fără alimente.

Sarcina și alăptarea

- **Contracepția:** femeile și adolescentele cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Adempas. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele adecvate de contracepție pe care le puteți utiliza pentru a preveni sarcina. În plus, trebuie să faceți lunar teste de sarcină.
- **Sarcina:** nu utilizați Adempas în timpul sarcinii.
- **Alăptarea:** alăptarea nu este recomandată cât timp utilizați acest medicament deoarece poate dăuna copilului. Informați medicul dacă alăptați în prezent sau dacă intenționați să alăptați înainte de a utiliza acest medicament. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă opriți alăptarea sau încetați să utilizați Adempas.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Adempas influențează moderat capacitatea de a utiliza bicicleta, de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acesta poate provoca reacții adverse precum amețelă. Trebuie să cunoașteți reacțiile adverse ale acestui medicament înainte de a utiliza bicicleta, de a conduce vehicule sau de a folosi orice unelte sau utilaje (vezi pct. 4).

Adempas conține benzoat de sodiu

Acest medicament conține 1,8 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml de suspensie orală.

Adempas conține sodiu

Acest medicament conține 0,5 mg sodiu în fiecare ml de suspensie orală. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml de suspensie orală, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Adempas

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

Adempas este disponibil sub formă de comprimate sau granule pentru suspensie orală.

Comprimatele de Adempas sunt disponibile pentru a fi utilizate de adulți și copii cu greutatea corporală de cel puțin 50 kg. Granulele pentru suspensie orală sunt disponibile pentru copii cu greutatea corporală mai mică de 50 kg.

Cum să începeți tratamentul

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Adempas să luați.

- Tratamentul începe de obicei cu o doză mică.
- Medicul dumneavoastră vă va crește lent doza în funcție de modul în care răspundeți la tratament.
- În primele săptămâni de tratament, medicul va trebui să vă măsoare tensiunea arterială cel puțin o dată la două săptămâni. Acest lucru este necesar pentru a stabili doza corectă de medicament.

Medicul dumneavoastră va calcula și vă va spune cantitatea de suspensie orală în mililitri (ml) pe care trebuie să o administrați. **Nu ajustați singur doza.** Cantitatea în ml trebuie măsurată cu una dintre seringile de dozare albastre incluse în cutia de Adempas. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune ce seringă albastră să utilizați (5 ml sau 10 ml).

Înainte de utilizare

- Asigurați-vă că doza corectă este scrisă pe cutie. Dacă nu este, adresați-vă farmacistului sau medicului dumneavoastră să vă spună doza corectă. Păstrați cutia până când se termină granulele pentru suspensie orală.
- Urmați „Instrucțiunile de utilizare” incluse în cutie cu privire la modul de preparare și utilizare a suspensiei orale Adempas cu atenție pentru a evita orice probleme de manipulare, de exemplu, aglomerări sau sedimente în suspensie.
- Toate materialele pentru prepararea și administrarea suspensiei orale sunt furnizate împreună cu medicamentul. Folosiți doar apă necarbonată pentru a evita bulele.

Utilizați numai seringile furnizate la administrarea Adempas, pentru a asigura dozarea corectă. Nu utilizați nicio altă metodă pentru a lua suspensia, cum ar fi altă seringă, lingura etc.

Cum să administrați acest medicament

Adempas este pentru administrare orală. Fiecare doză de Adempas trebuie înghițită. Pacientul trebuie să înghiță întreaga doză de medicament. Utilizați Adempas de 3 ori pe zi, aproximativ o dată la 6 până la 8 ore.

Cât trebuie să utilizați

În timpul fazei inițiale, medicul dumneavoastră decide doza de suspensie orală o dată la 2 săptămâni. Medicul va ajusta doza în funcție de greutatea corporală și de tensiunea arterială. Doza maximă depinde de greutatea corporală. Medicul dumneavoastră va decide dacă și când să comute între comprimate și suspensie orală în timpul tratamentului, ca urmare a modificărilor greutății corporale.

Dacă fumați

Dacă fumați, vi se recomandă să întrerupeți fumatul înainte să începeți tratamentul, deoarece fumatul poate scădea eficacitatea acestui medicament. Spuneți medicului dumneavoastră dacă fumați sau întrerupeți fumatul în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza.

Dacă utilizați mai mult Adempas decât trebuie

Adresați-vă medicului dacă ați utilizat mai mult Adempas decât trebuie și dacă observați orice reacții adverse (vezi pct. 4). Dacă tensiunea arterială scade (ceea ce vă poate cauza amețeală), este posibil să fie nevoie de tratament medical imediat.

Dacă uitați să utilizați Adempas

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

Dacă încetați să utilizați Adempas

Nu încetați să utilizați acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați să luați acest medicament, boala dumneavoastră se poate înrăutăți. Dacă nu luați acest medicament timp de 3 zile sau mai mult, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați din nou acest medicament.

Dacă efectuați trecerea de la Adempas la sildenafil sau tadalafil

Pentru a evita interacțiunile, Adempas și inhibitorii PDE5 (sildenafil, tadalafil) nu trebuie luați în același timp.

- Dacă treceți la Adempas
 - nu luați Adempas timp de cel puțin 24 de ore după ultima doză de sildenafil și cel puțin 48 de ore după ultima doză de tadalafil.
- Dacă treceți de la Adempas
 - încetați să utilizați Adempas cu cel puțin 24 de ore înainte de a începe să utilizați sildenafil sau tadalafil.

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele dintre acestea pot fi grave. Dacă se întâmplă acest lucru, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră**, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență.

Reacții adverse la copii

În general, reacțiile adverse observate la **copiii cu vârsta mai mică de 18 ani** tratați cu Adempas au fost similare celor observate la adulți. Cele mai **frecvente** reacții adverse **la copii** au fost:

- **tensiune arterială mică** (hipotensiune arterială) (**foarte frecvente**: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- **durere de cap** (**frecvente**: pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Lista generală a reacțiilor adverse posibile (la pacienții adulți)

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

- amețeală
- durere de cap
- indigestie (dispepsie)
- diaree
- stare de rău (greață)
- vărsături
- umflare a membrelor (edem periferic)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Adempas

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

A nu se congela.

După reconstituire, perioada de valabilitate a suspensiei este de 14 zile la temperatura camerei.

A se ține suspensia reconstituită în poziție verticală.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Adempas

- Substanța activă este riociguat.
După preparare, suspensia orală conține 10,5 g granule plus 200 ml apă, ceea ce are ca rezultat 208 ml suspensie cu riociguat 0,15 mg per ml.
- Celelalte componente sunt acid citric anhidru (E 330); aromă de căpșuni; hipromeloză; manitol (E 421); celuloză microcristalină și carmeloză sodică; benzoat de sodiu (E 211) (vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații suplimentare despre benzoat de sodiu și sodiu); sucraloză (E 955); gumă de xantan (E 415).

Cum arată Adempas și conținutul ambalajului

Adempas se prezintă sub formă de granule albe până la alb-gălbui.

Conținutul ambalajului:

- 1 flacon (sticlă brună) care conține 10,5 g granule Adempas, închis cu un capac cu filet securizat pentru copii.
- 1 seringă pentru apă de 100 ml (numai pentru o singură utilizare) folosită pentru măsurarea și adăugarea a 200 ml de apă în flacon.
- 1 adaptor pentru flacon și seringi albastre.
- 2 seringi albastre de 5 ml cu piston albastru pentru extragerea și administrarea orală a Adempas (1 este o seringă de rezervă). Gradația seringii albastre de 5 ml începe la 1 ml. Marcajele gradației sunt în trepte a câte 0,2 ml.
- 2 seringi albastre de 10 ml cu piston albastru pentru extragerea și administrarea orală a Adempas (1 este o seringă de rezervă). Gradația seringii albastre de 10 ml începe la 2 ml. Marcajele gradației sunt în trepte a câte 0,5 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

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

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg / Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: + 372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italyt@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 67025300
dpoc.latvia@msd.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@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în

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

Instrucțiuni de utilizare (IU)

Adempas 0,15 mg/ml

Flacon de 250 ml care conține 10,5 g granule Adempas pentru prepararea suspensiei orale

Substanța activă: riociguat

Prepararea și administrarea suspensiei orale (amestec de granule-apă)

Înainte de a începe

- Suspensia Adempas este numai pentru administrare orală.
- Medicul copilului dumneavoastră vă va spune volumul corect al dozei și frecvența administrării.
 - Utilizați **întotdeauna** volumul prescris de medicul copilului dumneavoastră și înscrieți doza și frecvența de administrare corectă în câmpul desemnat de pe exteriorul cutiei. Păstrați cutia pe toată durata utilizării. Dacă informațiile nu sunt scrise în acest câmp, solicitați medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului să vă ofere informațiile relevante.
 - **Nu modificați singur doza.**
- Citiți cu atenție toate secțiunile din Instrucțiunile de utilizare înainte de a utiliza Adempas pentru prima dată și înainte de a administra fiecare doză.
- Păstrați instrucțiunile de utilizare pentru a le folosi ulterior în timpul utilizării Adempas.
- Asigurați-vă că înțelegeți instrucțiunile înainte de a începe. Dacă nu, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Informații suplimentare despre Adempas pot fi găsite în prospect.

Informații de atenționare:

Nu desfaceți ambalajele componentelor individuale până când nu vi se spune să faceți acest lucru în instrucțiuni.
Nu utilizați Adempas dacă oricare dintre componente a fost deschisă sau este deteriorată.
Nu utilizați Adempas după data de expirare înscrisă pe cutie. Cutia conține componente mici. Acestea pot bloca căile respiratorii și pot duce la un risc de sufocare. **A nu se lăsa la îndemâna bebelușilor și copiilor mici.**
Nu utilizați seringile albastre la mai mulți pacienți, deoarece acest lucru poate duce la infecții.
Urmați aceste „Instrucțiuni de utilizare” pentru cum să pregătiți și să utilizați suspensia orală Adempas, iar pentru **orice întrebări**, contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau reprezentantul local menționat la sfârșitul prospectului Adempas.

Conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține următoarele componente:



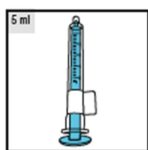
1 flacon cu capac cu filet securizat pentru copii care conține granulele Adempas



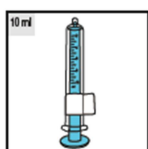
1 seringă pentru apă de 100 ml ambalată (numai pentru o singură utilizare)



1 adaptor pentru flacon ambalat



2 seringi albastre de 5 ml ambalate (1 este o seringă de rezervă)



2 seringi albastre de 10 ml ambalate (1 este o seringă de rezervă)

Utilizarea Adempas

- Suspensia Adempas este numai pentru administrare orală.
- Medicul copilului dumneavoastră vă va spune volumul corect al dozei și frecvența administrării.
 - Utilizați **întotdeauna** volumul prescris de medicul copilului dumneavoastră și înscriveți doza și frecvența de administrare corectă în câmpul desemnat de pe exteriorul cutiei. Păstrați cutia pe toată durata utilizării. Dacă informațiile nu sunt scrise în acest câmp, solicitați medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului să vă ofere informațiile relevante.
 - **Nu modificați singur doza.**
- Urmăriți Instrucțiunile de utilizare detaliate din capitolele de mai jos.
- Păstrați instrucțiunile de utilizare, astfel încât să le puteți consulta ulterior în timpul utilizării Adempas.
- Aveți grijă să respectați instrucțiunile privind administrarea.

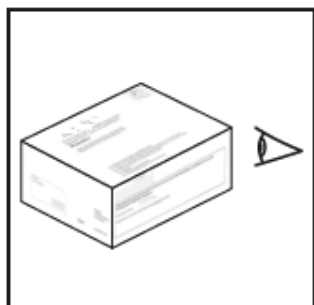
Prepararea suspensiei orale

Preparare – pregătiți-vă

Prepararea suspensiei se face o dată la fiecare cutie nouă.

Înainte de prepararea suspensiei orale:

- a. Înainte de a începe, veți avea nevoie de următoarele echipamente:
 - Procurați două recipiente (cum ar fi o ceașcă sau un bol)
 - un recipient umplut cu apă potabilă,
 - celălalt recipient gol.
- b. Obțineți următoarele articole suplimentare:
 - Recipient cu cel puțin 300 de ml de apă potabilă necarbonată la temperatura camerei
 - Șervețel pentru absorbția oricărui exces de apă.

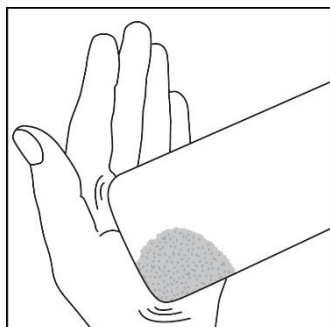


- c. Spălați-vă bine mâinile cu săpun și uscați-le după aceea.

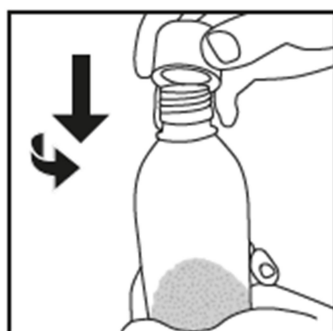
- d. Verificați data de expirare de pe cutie.
Nu utilizați medicamentul dacă a expirat.

Adăugarea a 200 ml de apă în flaconul de 250 ml cu granule

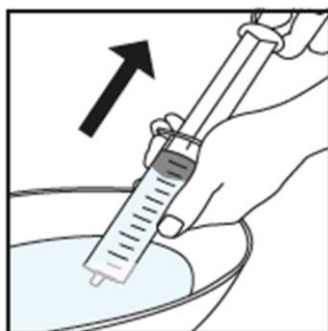
De fiecare dată când începeți o nouă cutie, utilizați numai materialele furnizate în noua cutie.



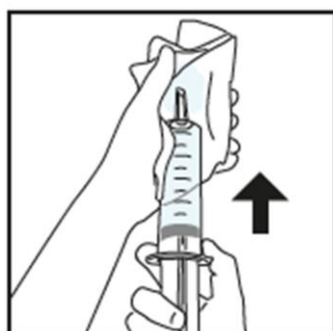
- Loviți ușor flaconul de mână până când granulele curg liber.
- **Aveți grijă** deoarece flaconul este din sticlă.



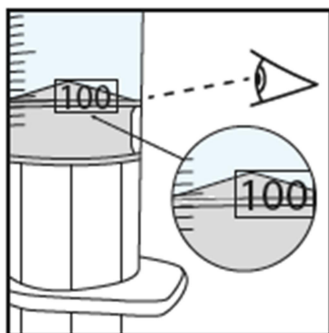
- a. Deșurubați capacul securizat pentru copii al flaconului (apăsați și rotiți în sens invers al acelor de ceasornic).



- b. Desfaceți ambalajul seringii pentru apă.
c. Cufundați orificiul seringii pentru apă în recipientul cu apă.
d. Extrageți un volum mai mare de 100 ml.
e. Pentru a face acest lucru, trageți în sus tija pistonului spre dumneavoastră și asigurați-vă că orificiul seringii pentru apă rămâne tot timpul sub suprafața apei. Astfel veți evita formarea bulelor de aer în seringă.
f. Scoateți siringa din apă.



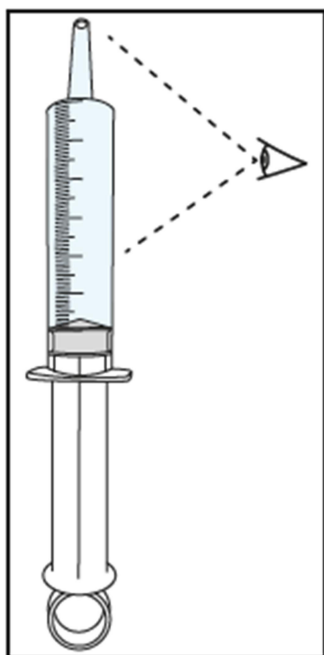
- g. Rotiți siringa pentru apă astfel încât orificiul să fie orientat în sus.
→ Eventualele bule de aer se vor deplasa în partea de sus când țineți siringa orientată în sus.
Loviți-o ușor cu degetele pentru a deplasa în continuare eventualele bule de aer în partea de sus.



- h. Împingeți tija pistonului până când inelul superior al pistonului atinge marcajul de 100 ml.
 → Când apăsați pistonul, din vârful seringii pentru apă poate ieși apă. Această apă reziduală poate fi absorbită cu un șervețel.

Informații de atenționare:

Inelul superior al pistonului negru **trebuie să fie exact în linie cu marcajul de 100 ml** pentru a putea obține concentrația corectă a suspensiei.

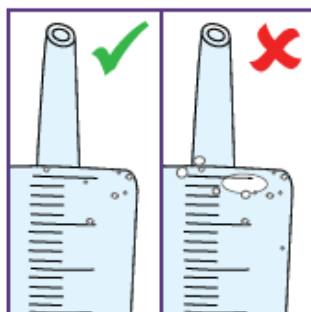


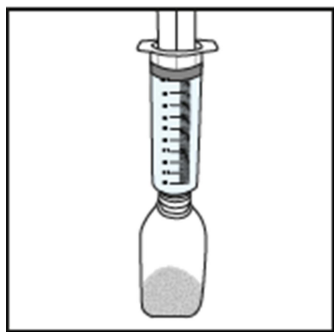
- i. Continuați să țineți seringă pentru apă cu orificiul în sus și verificați cu atenție apa din seringă în ceea ce privește:
- volumul corect,
 - bulele de aer.

Bulele de aer mici nu sunt importante, dar bulele mari de aer trebuie eliminate.

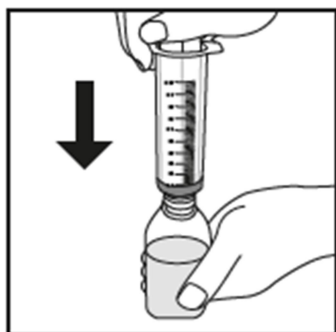
- j. Dacă seringă pentru apă nu este încărcată corect sau conține prea mult aer:

- Goliți apa din seringă
- Repetăți pașii de la c. până la i.





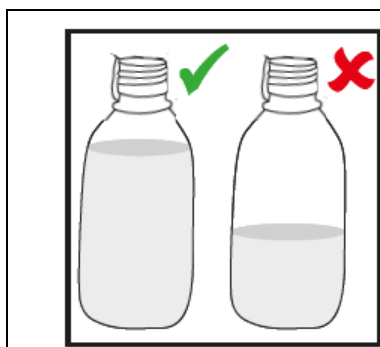
k. Așezați seringă umplută cu apă pe marginea superioară a deschiderii flaconului.



l. Țineți flaconul ferm.
Apăsați lent tija pistonului.

Volumul complet de apă trebuie transferat în flacon.

m. Repetați pașii de reconstituire (de la „c” până la „l”) încă o dată.



Informații de atenționare:



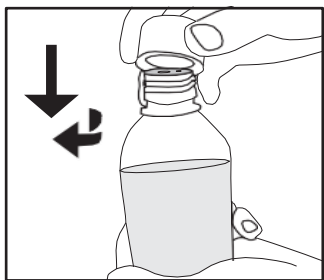
Flaconul cu granule se umple în total cu 200 ml de apă (2 x 100 ml).

Montarea adaptorului și amestecarea suspensiei orale

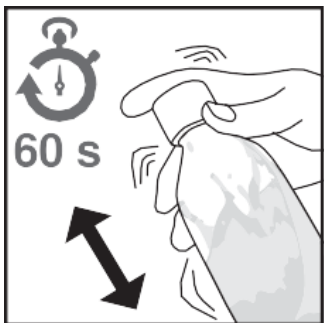


a. Desfaceți ambalajul adaptorului pentru flacon.

b. Împingeți adaptorul **complet** în gâtul flaconului.

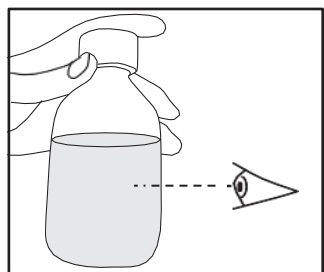


c. Închideți etanș flaconul cu capacul cu filet.



d. Agitați flaconul **ușor** timp de **cel puțin 60 de secunde**.

→ Astfel suspensia va fi bine amestecată.



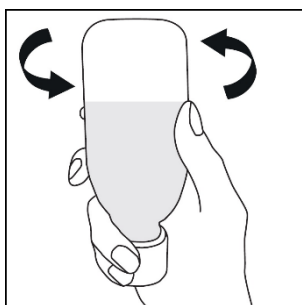
e. Verificați dacă suspensia este bine amestecată:

- nu prezintă aglomerări,
- nu prezintă sedimente.

Informații de atenționare:



Pentru doza corectă: suspensia trebuie să **nu** conțină **deloc** aglomerări sau sedimente. Nu utilizați medicamentul atât timp cât suspensia are aglomerări sau sedimente



f. Dacă există **aglomerări sau sedimente**

- întoarceți sticla cu susul în jos
- agitați în direcții diferite
- dacă este necesar, așteptați un timp și agitați din nou până când nu mai rămân aglomerări sau sedimente

Nu adăugați mai multă apă în flacon.

Suspensia are o perioadă de valabilitate de 14 zile la temperatura camerei.



g. Scrieți data de expirare a suspensiei tocmai preparate pe eticheta flaconului.

Data de expirare = (data reconstituirii + 14 zile)

Pictograma prezentată este doar cu titlu ilustrativ.

Stabilirea dozei prescrise cu fiecare seringă albastră nouă

Informații de atenționare:



Odată ce doza a fost stabilită pe seringă albastră, aceasta nu poate fi schimbată.

- Nu îndepărtați eticheta detașabilă până când nu vi se solicită în Instrucțiunile de utilizare.
- Seringa albastră are un buton **roșu** pentru a ajusta volumul. Acest buton este acoperit inițial de o etichetă detașabilă.
- Prin apăsarea butonului **roșu** se fixează volumul seringii, ceea ce se poate face o singură dată.
- Nu apăsați butonul **roșu** până când nu vi se spune să procedați astfel în Instrucțiunile de utilizare.

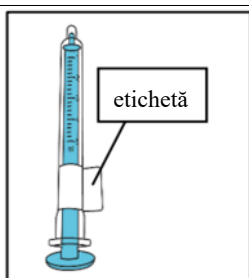
Alegerea unei seringi albastre potrivite

În această cutie sunt incluse seringi albastre cu diferite volume:

- **Seringi albastre de 5 ml** pentru doze **de la 1 ml până la 5 ml**.
- **Seringi albastre de 10 ml** pentru doze peste 5 ml.

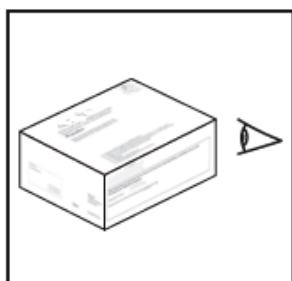
În cazul în care doza prescrisă este de 11 ml:

Utilizați 2 x 5,5 ml cu seringă albastră de 10 ml.



- a. Alegeți o seringă albastră potrivită pe baza dozei prescrise de medicul copilului dumneavoastră.
- b. Desfaceți ambalajul seringii albastre.

Fixarea dozei necesare pe o seringă albastră nouă



Seringa albastră are o gradație (ml).

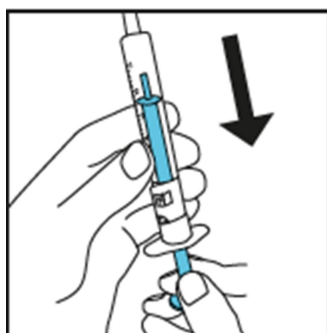
- Gradația seringii albastre de 5 ml începe la 1 ml. Semnele de gradație sunt în trepte a câte 0,2 ml.
- Gradația seringii albastre de 10 ml începe la 2 ml. Semnele de gradație sunt în trepte a câte 0,5 ml.

a. Verificați doza înscrisă în câmpul respectiv pe exteriorul cutiei.

b. **Dacă informațiile nu sunt disponibile:**

Solicitați medicului dumneavoastră să vi le comunice.

c. Țineți seringă albastră cu orificiul îndreptat în sus.



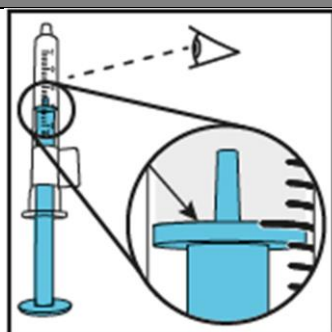
d. Trageți **lent** tija pistonului până când marginea superioară atinge marcajul volumului de administrat.

Când mutați tija pistonului, puteți auzi un „clic” pentru fiecare semn de gradare ajustabil.

Informații de atenționare:

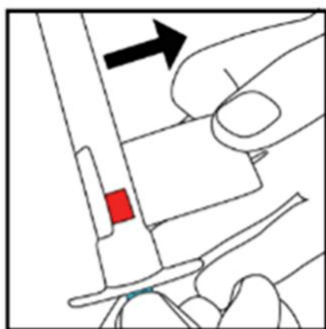


Marginea superioară a pistonului **trebuie să fie exact în linie** cu marcajul corect al volumului de administrat.

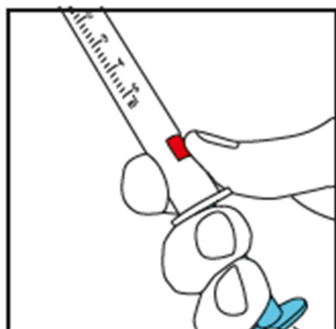


Aveți grijă, nu trageți pistonul peste volumul de administrat.

Aveți grijă, nu apăsați pe etichetă când trageți pistonul.



- e. Îndepărtați **complet** eticheta detașabilă de pe seringă albastră.
Acum puteți vedea butonul **roșu** pentru fixarea volumului.
- f. Verificați din nou poziția pistonului. Asigurați-vă că marginea superioară a pistonului este exact în linie cu marcajul corect al volumului de administrat.
- g. **Dacă poziția pistonului albastru nu corespunde cu volumul necesar:**
Ajustați-o în consecință.

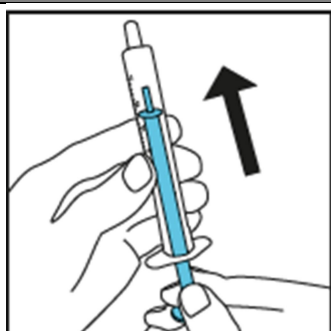


- h. Dacă poziția pistonului albastru corespunde cu volumul necesar, apăsați butonul **roșu** o dată pentru a fixa ajustarea.
→ Apăsarea butonului **roșu** va produce un clic sonor.
→ Doza necesară este acum fixată.

Informații de atenționare:



- Dacă observați că a fost selectată o doză greșită (a fost apăsător butonul roșu), utilizați seringă albastră de rezervă corespunzătoare.
- Repetați pașii de la „a” la „h” cu o nouă seringă albastră.



- i. Împingeți pistonul în sus în seringă albastră cât de mult posibil.
Seringă albastră poate fi utilizată acum.

Administrarea suspensiei orale

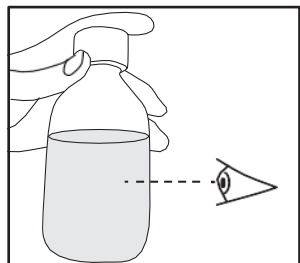
Agitarea suspensiei orale

Urmați pașii descriși mai jos pentru fiecare administrare necesară.

Informații de atenționare:



Lăsați suspensia să ajungă la temperatura camerei dacă a fost păstrată în frigider.



- a. Agitați **ușor** flaconul timp de **cel puțin 10 secunde** înainte de fiecare doză. Astfel suspensia va fi bine amestecată.
- b. Verificați dacă suspensia este bine amestecată, adică:
 - nu prezintă aglomerări,
 - nu prezintă sedimente.
- c. **Dacă există aglomerări sau sedimente:** Repetați pasul anterior „a”+„b”.

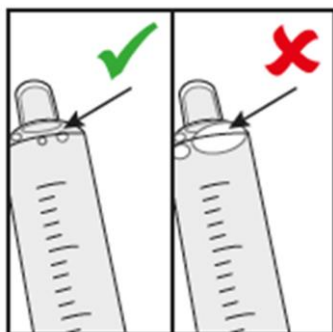
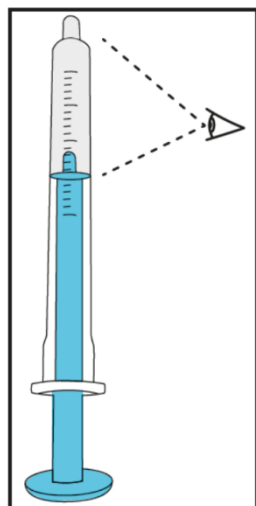
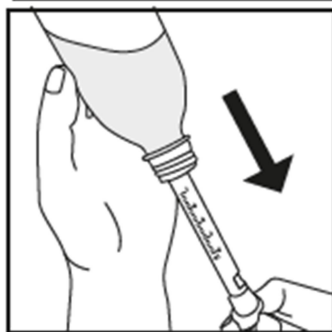
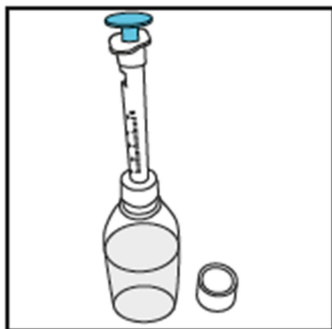
Notă

- Agitarea poate duce la formarea de spumă.
- Lăsați flaconul în repaus până se dizolvă spuma.
- Orificiul mai mare vizibil pe adaptor este utilizat pentru a conecta seringă albastră.
- Suprafața adaptorului pentru flacon trebuie să nu prezinte lichid.



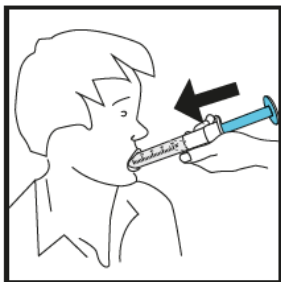
- d. Deșurubați capacul flaconului, dar păstrați adaptorul pe partea superioară a flaconului.
- e. **Dacă există lichid pe adaptor:** Îndepărtați lichidul cu un șervețel curat.

Extragerea dozei necesare



- a. Țineți flaconul în poziție verticală. Introduceți vârful seringii albastre **complet** în orificiul mare al adaptorului.
- b. Întoarceți flaconul cu capul în jos.
- c. Trageți **lent** tija pistonului albastru în sus până când se oprește (adică până când se atinge doza fixată).
- d. Verificați cu atenție dacă nu există aer în seringă albastră.
Bulele de aer mai mici nu sunt importante.
- e. **Dacă există bule de aer mari:**
 - Readuceți suspensia în flacon împingând înapoi tija pistonului în seringă albastră, cât mai mult posibil.
 - Repetați pașii de la „b” la „e” de mai sus.
- f. Readuceți flaconul în poziție verticală.
- g. Scoateți **cu grijă** seringă albastră din adaptor.
- h. Țineți seringă albastră în poziție verticală și verificați dacă:
 - vârful este umplut,
 - s-a umplut cu volumul corect,
 - nu există bule mari de aer.
- i. **Dacă există bule mari de aer sau aer în vârful:**
 - Introduceți vârful seringii albastre complet în orificiul mare al adaptorului.
 - Readuceți suspensia în flacon împingând înapoi tija pistonului în seringă albastră până la capăt.
 - Repetați pașii de la „b” la „h” până când nu mai sunt vizibile bule mari de aer.
- j. Închideți flaconul cu capacul cu filet.
Administrați suspensia imediat după umplerea seringii albastre.

Administrarea dozei prescrise



- Introduceți seringă albastră în gura pacientului.
- Îndreptați vârful spre obraz pentru a permite înghițirea naturală.
- Împingeți **lent** tija pistonului în jos până când pistonul se oprește (seringa albastră este complet goală).
- Asigurați-vă că pacientul înghite întreaga doză.



- Încurajați pacientul să bea lichid după aceea.

Informații de atenționare:



- **Pacientul trebuie să înghită întreaga doză de medicament.**

Curățare și păstrare

Seringa albastră trebuie curățată după fiecare aplicare

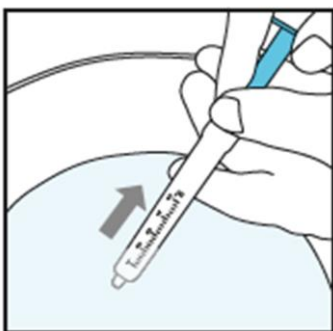
Urmați pașii de mai jos pentru a curăța dispozitivul. În total, sunt necesare **trei** cicluri de curățare pentru a asigura o curățare adecvată.

Curățare

Informații de atenționare:



- Nu curățați seringă albastră în mașina de spălat vase.
- Nu fierbeți niciodată seringă albastră.



- Cufundați vârful seringii albastre în recipientul cu apă.
- Extrageți apă până când tija pistonului se oprește.



c. Goliți seringă albastră în recipientul gol pregătit.

d. Repetați pașii de la „a” la „c” **încă de două ori.**

e. După curățare, împingeți tija pistonului înapoi până când se oprește.

f. Uscați suprafața exterioară a seringii cu un șervețel curat.

Păstrare

Păstrați seringă albastră într-un loc curat și uscat până la următoarea utilizare.

A se feri de lumina soarelui.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual, seringile și adaptorul trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.