



---

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### Adempas 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di riociguat.

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

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

### Adempas 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di riociguat.

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

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

### Eccipiente con effetti noti

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

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

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

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

- *Compressa da 0,5 mg:* compresse di colore bianco, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 0,5 e "R" sull'altro lato.
- *Compressa da 1 mg:* compresse di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 1 e "R" sull'altro lato.
- *Compressa da 1,5 mg:* compresse di colore giallo-arancio, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 1,5 e "R" sull'altro lato.
- *Compressa da 2 mg:* compresse di colore arancio chiaro, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 2 e "R" sull'altro lato.
- *Compressa da 2,5 mg:* compresse di colore rosso-arancio, rotonde, biconvesse, da 6 mm, con impressa la croce Bayer su di un lato e 2,5 e "R" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

##### *Aumento graduale della dose*

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

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

*Dose di mantenimento* La dose individuale stabilita deve essere mantenuta fino alla comparsa di segni e sintomi di ipotensione. La massima dose totale giornaliera ammonta a 7,5 mg, corrispondenti a 2,5 mg tre volte al giorno. In caso di dimenticanza di una dose, il trattamento deve proseguire con la dose successiva, come pianificato. Se la dose non è tollerata, una riduzione della dose deve essere presa in considerazione in qualsiasi momento.

*Cibo* Le compresse possono generalmente essere assunte con o senza cibo. Per pazienti predisposti all'ipotensione, come misura precauzionale si raccomanda di non cambiare da un regime di assunzione di Adempas dopo i pasti ad un regime a digiuno, a causa di un aumentato picco di livello plasmatico di riociguat nella condizione di digiuno rispetto alla condizione dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Il trattamento con sildenafil deve essere interrotto almeno 24 ore prima dell'assunzione di riociguat. Il trattamento con tadalafil deve essere interrotto almeno 48 ore prima dell'assunzione di riociguat. Il trattamento con riociguat deve essere interrotto almeno 24 ore prima dell'assunzione di un inibitore di PDE5. Si raccomanda di monitorare i segni e i sintomi di ipotensione dopo qualsiasi transizione (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 5.1).

### Popolazioni particolari

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

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

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

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

I pazienti con lieve e moderata compromissione renale (clearance della creatinina <80 – 30 mL/min) hanno presentato un'esposizione maggiore a questo medicinale (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione renale è più elevato il rischio di ipotensione e quindi l'aumento graduale della dose personalizzato deve essere effettuato con particolare attenzione.

**Pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di vie multiple di CYP/P-glicoproteina (P-gp) e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (breast cancer resistance protein, BCRP)** Quando si inizia il trattamento con Adempas in pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di vie multiple di CYP e di P-gp/BCRP, come antimicotici azolici (ad es., ketoconazolo, posaconazolo, itraconazolo) o inibitori della proteasi HIV (ad es., ritonavir), considerare una dose iniziale di 0,5 mg, tre volte al giorno per mitigare il rischio di ipotensione. Monitorare segni e sintomi di ipotensione all'inizio e durante il trattamento. Considerare una riduzione della dose per i pazienti trattati con dosi di Adempas superiori o uguali a 1,0 mg se il paziente sviluppa segni o sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

**Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di riociguat nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili. I dati preclinici mostrano un effetto avverso sull'osso in fase di crescita (vedere paragrafo 5.3). Fintanto che non si ottengano ulteriori informazioni sulle conseguenze di questi risultati, l'uso di riociguat deve essere evitato nei bambini e negli adolescenti in fase di crescita.

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

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

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

#### *Compresse frantumate*

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Co-somministrazione di inibitori di PDE 5 (come sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- Severa compromissione epatica (Child Pugh C).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6).
- Co-somministrazione di nitrati o donatori di ossido d'azoto (come nitrito d'amile) in qualsiasi forma, incluse le droghe voluttuarie, ad es. i cosiddetti "poppers" (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con pressione arteriosa sistolica <95 mm Hg all'inizio del trattamento.
- Pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a polmonite interstiziale idiopatica (PH-IIP) (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

#### Malattia veno-occlusiva polmonare

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

#### Emorragie delle vie respiratorie

I pazienti con ipertensione polmonare hanno una maggiore probabilità di emorragie delle vie respiratorie, in particolare quelli trattati con anticoagulanti. Nei pazienti trattati con anticoagulanti si raccomanda un attento monitoraggio secondo la pratica clinica abituale. Il rischio di emorragie gravi e fatali delle vie respiratorie può aumentare ulteriormente in corso di trattamento con riociguat, specialmente in presenza di fattori di rischio come recenti episodi di emottisi grave, compresi quelli gestiti tramite embolizzazione dell'arteria bronchiale. Riociguat deve essere evitato nei pazienti con anamnesi di emottisi grave o precedentemente sottoposti a embolizzazione dell'arteria bronchiale. In caso di emorragia delle vie respiratorie, il prescrittore deve valutare regolarmente il rapporto beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Emorragie gravi si sono verificate nel 2,4% (12/490) dei pazienti che assumevano riociguat in confronto a 0/214 dei pazienti del gruppo placebo. Emottisi gravi si sono verificate nell'1% (5/490) dei pazienti che assumevano riociguat in confronto a 0/214 dei pazienti del gruppo placebo e un evento ha avuto esito fatale. Gli eventi emorragici gravi hanno riguardato anche 2 pazienti con emorragia vaginale, 2 con emorragia nel luogo del catetere ed un paziente rispettivamente con ematoma subdurale, ematemesi ed emorragia intra-addominale.

#### Ipotensione

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

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

#### Compromissione renale

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

#### Compromissione epatica

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

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

#### Gravidanza/contraccezione

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

#### Fumatori

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

#### Uso concomitante con altri medicinali

- L'uso concomitante di riociguat con potenti inibitori di vie multiple del citocromo P450 (CYP) e della P-glicoproteina (P-gp)/proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP), come gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, posaconazolo, itraconazolo) o gli inibitori della proteasi HIV (ad es. ritonavir), comporta un pronunciato aumento dell'esposizione a riociguat (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).
- Valutare il rapporto beneficio-rischio individualmente per ogni paziente prima di prescrivere Adempas a pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di vie multiple di CYP e di P-gp/BCRP. Per mitigare il rischio di ipotensione, considerare la riduzione della dose e il monitoraggio dei segni e dei sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).
- Nei pazienti in trattamento con dosi stabili di Adempas, l'inizio del trattamento con potenti inibitori di vie multiple di CYP e di P-gp/BCRP non è raccomandato in quanto, a causa di dati limitati, non è possibile dare alcuna raccomandazione sul dosaggio. Trattamenti alternativi devono essere presi in considerazione.
- L'uso concomitante di riociguat con potenti inibitori di CYP1A1, come l'inibitore della tirosin-chinasi erlotinib, e con potenti inibitori della P-glicoproteina (P-gp)/proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), come l'immunosoppressore ciclosporina A, può aumentare l'esposizione a riociguat (vedere paragrafo 4.5 e 5.2). Questi medicinali devono essere utilizzati con cautela. La pressione arteriosa deve essere monitorata e deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di riociguat.

#### Adempas contiene lattosio

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

#### Adempas contiene sodio

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

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

#### Interazioni farmacodinamiche

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

**Inibitori di PDE 5** Gli studi preclinici in modelli animali hanno evidenziato un effetto additivo di riduzione della pressione arteriosa sistemica in caso di associazione di riociguat con sildenafil o vardenafil. Con dosi maggiori, in alcuni casi sono stati osservati effetti sinergici sulla pressione arteriosa sistemica. In uno studio esplorativo d'interazione, condotto in 7 pazienti con PAH in trattamento stabile con sildenafil (20 mg tre volte al giorno), dosi singole di riociguat (0,5 mg e 1 mg consecutivamente) hanno mostrato effetti emodinamici additivi. In questo studio non sono state valutate dosi superiori a 1 mg di riociguat. È stato condotto uno studio di combinazione di 12 settimane in 18 pazienti con PAH in trattamento stabile con sildenafil (20 mg tre volte al giorno) e riociguat (da 1,0 mg a 2,5 mg tre volte al giorno) in confronto al solo sildenafil. Nella parte di estensione a lungo termine di questo studio (non controllato), con l'uso concomitante di sildenafil e riociguat è stata riscontrata una percentuale elevata di interruzione dello studio, prevalentemente dovuta all'ipotensione. Nella popolazione studiata non è stato evidenziato alcun effetto clinico favorevole da parte dell'associazione in oggetto.

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

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

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

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

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

#### Effetti di altre sostanze su riociguat

Riociguat è eliminato principalmente tramite metabolismo ossidativo mediato dal citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), escrezione diretta

biliare/fecale di riociguat immodificato ed escrezione renale di riociguat immodificato tramite filtrazione glomerulare.

*Uso concomitante con potenti inibitori di vie multiple di CYP e di P-gp/BCRP Terapia antiretrovirale altamente attiva (highly active antiretroviral therapy, HAART)*

In *vitro*, abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistat e elvitegravir hanno inibito il CYP1A1 e il metabolismo di riociguat nell'ordine elencato con abacavir come inibitore più forte. Cobicistat, ritonavir, atazanavir e darunavir sono inoltre classificati come inibitori del CYP3A. Inoltre, ritonavir ha dimostrato di inibire P-gp. L'impatto della HAART (incluse diverse combinazioni di abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir e tenofovir) sull'esposizione a riociguat è stato valutato in uno studio dedicato sui pazienti con HIV. La somministrazione concomitante di combinazioni HAART ha indotto un aumento dell'AUC media di riociguat fino a circa il 160% e ad un aumento del 20% circa della  $C_{max}$  media.

Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con HIV che assumevano una singola dose di 0,5 mg di riociguat insieme a diverse combinazioni di farmaci anti-HIV utilizzati nella HAART era generalmente paragonabile ad altre popolazioni di pazienti. Quando si inizia il trattamento con Adempas nei pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di vie multiple di CYP (specialmente CYP1A1 e CYP3A4) e di P-gp/BCRP, ad es., quelli inclusi nella HAART, considerare una dose iniziale ridotta per mitigare il rischio di ipotensione. Si raccomanda di monitorare, in questi pazienti, segni e sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Antimicotici In vitro* è stato evidenziato che ketoconazolo, classificato come potente inibitore di CYP3A4 e della P-glicoproteina (P-gp), è un inibitore di vie multiple CYP e P-gp/proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) per il metabolismo e l'escrezione di riociguat (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di 400 mg di ketoconazolo una volta al giorno ha indotto un aumento del 150% (intervallo fino a 370%) dell'AUC media di riociguat e un aumento del 46% della  $C_{max}$  media. L'emivita terminale è aumentata da 7,3 a 9,2 ore e la clearance totale è diminuita da 6,1 a 2,4 L/h. Quando si inizia il trattamento con Adempas nei pazienti in trattamento con dosi stabili di potenti inibitori di vie multiple di CYP (specialmente CYP1A1 e CYP3A4) e di P-gp/BCRP, ad es., ketoconazolo, posaconazolo o itraconazolo, considerare una dose iniziale ridotta per mitigare il rischio di ipotensione. Si raccomanda di monitorare, in questi pazienti, segni e sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Uso concomitante con altri inibitori di CYP e di P-gp/BCRP* I medicinali che sono potenti inibitori di P-gp/BCRP, come l'immunosoppressore ciclosporina A, devono essere usati con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Gli inibitori delle UDP-Glicosiltransferasi (UGT) 1A1 e 1A9 possono potenzialmente aumentare l'esposizione del metabolita di riociguat M1, che è farmacologicamente attivo (attività farmacologica: da 1/10 a 1/3 di riociguat). Per la co-somministrazione con queste sostanze seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2). Tra le isoforme CYP ricombinanti analizzate *in vitro*, CYP1A1 è stato il più efficace nel catalizzare la formazione del metabolita principale di riociguat. È stato evidenziato che la classe di inibitori della tirosin-chinasi è composta da potenti inibitori di CYP1A1, ed erlotinib e gefitinib mostrano la più alta potenza inibitoria *in vitro*. Pertanto, le interazioni farmacologiche con inibizione di CYP1A1 possono aumentare l'esposizione a riociguat, soprattutto nei fumatori (vedere paragrafo 5.2). I potenti inibitori di CYP1A1 devono essere usati con cautela (vedere paragrafo 4.4).

*Uso concomitante con medicinali che innalzano il pH gastrico* Riociguat presenta una solubilità ridotta a pH neutro in confronto ai mezzi acidi. La co-somministrazione di medicinali che innalzano il pH del tratto gastrointestinale superiore possono ridurre la biodisponibilità orale. La co-somministrazione dell'antiacido idrossido di alluminio/idrossido di magnesio ha ridotto del 34% l'AUC media di riociguat e la  $C_{max}$  del 56% (vedere paragrafo 4.2). Gli antiacidi devono essere somministrati almeno 2 ore prima o 1 ora dopo riociguat.

*Uso concomitante con induttori di CYP3A4* Bosentan, un induttore moderato di CYP3A4, ha ridotto del 27% le concentrazioni plasmatiche di riociguat allo stato stazionario in pazienti con PAH (vedere paragrafi 4.1 e 5.1). Per la co-somministrazione con bosentan seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2). Anche l'uso concomitante di riociguat con induttori potenti di CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di S. Giovanni) può anche ridurre la concentrazione plasmatica di riociguat. Per la co-somministrazione con induttori potenti di CYP3A4 seguire le raccomandazioni per l'aumento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2). *Fumo* Nei fumatori di sigarette, l'esposizione a riociguat è ridotta del 50-60% (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, si consiglia ai pazienti di smettere di fumare (vedere paragrafo 4.2).

#### Effetti di riociguat su altre sostanze

Riociguat e il suo metabolita principale sono potenti inibitori di CYP1A1 *in vitro*. Pertanto, non possono essere escluse interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti in caso di co-somministrazione con medicinali eliminati in misura significativa tramite biotrasformazione mediata da CYP1A1, come erlotinib o granisetron. Riociguat e il suo metabolita principale non sono inibitori o induttori delle principali isoforme di CYP (compreso CYP 3A4) o delle proteine di trasporto (ad es. P-gp/BCRP) *in vitro* a concentrazioni plasmatiche terapeutiche. Le pazienti non devono rimanere incinta durante la terapia con Adempas (vedere paragrafo 4.3). Riociguat (2,5 mg tre volte al giorno) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sui livelli plasmatici dei contraccettivi orali combinati contenenti levonorgestrel ed etinilestradiolo, quando co-somministrato in soggetti sani di sesso femminile. Sulla base di questo studio e poiché riociguat non è un induttore di nessuno degli enzimi metabolici rilevanti, non si prevede alcuna interazione farmacocinetica con altri contraccettivi ormonali.

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

#### Donne in età fertile / Contraccezione

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

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Adempas è stata determinata in studi di fase III condotti in oltre 681 pazienti con CTEPH e PAH che ricevevano almeno una dose di riociguat (vedere paragrafo 5.1).

La maggior parte delle reazioni avverse è dovuta al rilassamento delle cellule muscolari lisce nei vasi o nel tratto gastrointestinale. Le reazioni avverse segnalate più comunemente, presenti in  $\geq 10\%$  dei pazienti trattati con Adempas (fino a 2,5 mg tre volte al giorno), sono state cefalea, capogiro, dispepsia, edema periferico, nausea, diarrea e vomito. Episodi di grave emottisi ed emorragia polmonare, compresi casi con esito fatale, sono stati osservati in pazienti con CTEPH o PAH trattati con Adempas (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Tabella delle reazioni avverse

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

**Tabella 1:** Reazioni avverse segnalate con Adempas negli studi di fase III

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le misure standard di supporto secondo necessità.

In caso di ipotensione pronunciata può essere necessario un supporto cardiovascolare attivo.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

codice ATC: C02KX05

#### Meccanismo d'azione

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

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

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

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Efficacia nei pazienti con CTEPH

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, multinazionale, controllato verso placebo, di fase III (CHEST-1) è stato condotto in 261 pazienti adulti con ipertensione polmonare tromboembolica cronica inoperabile (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) (72%) o CTEPH persistente o recidivante dopo

endoarteriectomia polmonare (*pulmonary endarterectomy*, PEA; 28%). Durante le prime 8 settimane, la dose di riociguat è stata aumentata gradualmente ogni 2 settimane in base alla pressione arteriosa sistolica del paziente e ai segni o sintomi di ipotensione fino a determinare la dose individuale ottimale (intervallo da 0,5 mg a 2,5 mg tre volte al giorno), che è stata mantenuta per altre 8 settimane. L'endpoint primario dello studio è stata la variazione dal basale aggiustata per il placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute walk distance*, 6MWD) all'ultima visita (settimana 16). All'ultima visita, l'aumento della 6MWD nei pazienti trattati con riociguat è stato di 46 m (intervallo di confidenza (IC) al 95%: da 25 m a 67 m;  $p < 0,0001$ ) in confronto al placebo. I risultati sono stati coerenti nei principali sottogruppi analizzati (analisi ITT, vedere tabella 2).

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

Popolazione totale di pazienti	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Basale (m) [DS]	342 [82]	356 [75]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	39 [79]	-6 [84]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%, [valore p]	46 da 25 a 67 [ $<0,0001$ ]	
Popolazione di pazienti CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Basale (m) [DS]	326 [81]	345 [73]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	38 [75]	-17 [95]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	56 da 29 a 83	
Popolazione pazienti CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Basale (m) [DS]	387 [59]	386 [64]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	45 [82]	20 [51]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	25 da -10 a 61	
Popolazione di pazienti inoperabili	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Basale (m) [DS]	335 [83]	351 [75]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	44 [84]	-8 [88]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	54 da 29 a 79	
Popolazione di pazienti con CTEPH post-PEA	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Basale (m) [DS]	360 [78]	374 [72]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	27 [68]	1,8 [73]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	27 da -10 a 63	

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

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

PVR	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Basale (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Variazione media rispetto al basale (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Differenza aggiustata per il placebo (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) IC 95%, [valore p]	-246,4 da -303,3 a -189,5 [ $<0,0001$ ]	

NT-proBNP	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Basale (ng/L) [DS]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Variazione media rispetto al basale (ng/L) [DS]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Differenza aggiustata per il placebo (ng/L) IC 95%, [valore p]	-444,0 da -843,0 a -45,0 [ $<0,0001$ ]	
Variazione della classe funzionale OMS	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Miglioramento	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabile	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Deterioramento	9 (5,2%)	6 (6,9%)
valore p	0,0026	

PVR= pulmonary vascular resistance

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

#### Trattamento a lungo termine

Uno studio di estensione in aperto (CHEST-2) ha incluso 237 pazienti che avevano completato CHEST-1. In CHEST-2, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose personalizzata di riociguat, fino a 2,5 mg tre volte al giorno.

La variazione media della 6MWD dal basale alla settimana 12 (ultima osservazione fino alla settimana 12) in CHEST-2 (28 settimane in studio per CHEST-1 + CHEST-2) è stata di 57 m nel gruppo precedentemente trattato con 1,0-2,5 mg di riociguat e di 43 m nel gruppo precedentemente trattato con placebo. I miglioramenti della 6MWD persistevano a 2 anni in CHEST-2.

La variazione media dal basale per tutta la popolazione (N=237) è stata di 57 m a 6 mesi (n=218), di 51 m a 9 mesi (n=219), di 52 m a 12 mesi (n=209) e di 48 m a 24 mesi (n=193).

La probabilità di sopravvivenza a 1 anno è stata del 97%, a 2 anni del 93% e a 3 anni dell'89%. La sopravvivenza per pazienti di classe funzionale OMS II al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 97%, del 94% e del 90%, mentre per pazienti di classe funzionale OMS III al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 97%, del 93% e dell'88%.

#### *Efficacia in pazienti con PAH*

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

All'ultima visita, l'aumento della 6MWD con l'aumento graduale della dose personalizzato (*individual dose titration*, IDT) di riociguat è stato di 36 m (IC 95%: da 20 m a 52 m;  $p<0,0001$ ) in confronto al placebo. I pazienti naïve al trattamento (n=189) sono migliorati di 38 m e i pazienti pretrattati (n=191) di 36 m (analisi ITT, vedere tabella 4). Un'ulteriore analisi esplorativa dei sottogruppi ha evidenziato un effetto dovuto al trattamento di 26 m (IC 95%: da 5 m a 46 m) nei pazienti pretrattati con ERA (n=167) e un effetto dovuto al trattamento di 101 m (IC 95%: da 27 m a 176 m) nei pazienti pretrattati con analoghi della prostaciclina (n=27).

**Tabella 4:** Effetti di riociguat sulla 6MWD in PATENT-1 all'ultima visita

Popolazione totale di pazienti	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Basale (m) [DS]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%, [valore p]	36 da 20 a 52 [ $<0,0001$ ]		
Pazienti CF III	Riociguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat CT (n=39)
Basale (m) [DS]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]



Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	58 da 35 a 81		
<b>Pazienti CF II</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=19)</b>
Basale (m) [DS]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	10 da -11 a 31		
<b>Popolazione dei pazienti naïve al trattamento</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguat CT (n=32)</b>
Basale (m) [DS]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	38 da 14 a 62		
<b>Popolazione dei pazienti pretrattati</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=31)</b>
Basale (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	36 da 15 a 56		

Il miglioramento della capacità di esercizio fisico è stato accompagnato da un miglioramento costante degli endpoint secondari multipli clinicamente rilevanti. I risultati sono stati in accordo con il miglioramento di ulteriori parametri emodinamici (vedere tabella 5).

**Tabella 5:** Effetti di riociguat in PATENT-1 su PVR e NT-proBNP all'ultima visita

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

I pazienti trattati con riociguat hanno presentato un ritardo significativo del tempo alla comparsa del peggioramento clinico in confronto ai pazienti trattati con placebo ( $p=0,0046$ ; log-rank test stratificato) (vedere tabella 6).

**Tabella 6:** Effetti di riociguat in PATENT-1 sugli eventi di peggioramento clinico

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

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

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

#### Trattamento a lungo termine

Uno studio di estensione in aperto (PATENT-2) ha incluso 396 pazienti che avevano completato PATENT-1 alla data di scadenza. In PATENT-2, tutti i pazienti hanno ricevuto una dose personalizzata di riociguat, fino a 2,5 mg tre volte al giorno. La variazione media della 6MWD dal basale alla settimana 12 (ultima osservazione fino alla settimana 12) in PATENT-2 (24 settimane in studio per PATENT-1 + PATENT-2) è stata di 52 m nel gruppo precedentemente trattato con 1,0-2,5 mg di riociguat, di 45 m nel gruppo precedentemente trattato con placebo e di 52 m nel gruppo precedentemente trattato con 1,0-1,5 mg di riociguat. I miglioramenti della 6MWD persistevano a 2 anni in PATENT-2.

La variazione media dal basale per tutta la popolazione (N=396) è stata di 53 m a 6 mesi (n=366), di 52 m a 9 mesi (n=354), di 50 m a 12 mesi (n=351) e di 46 m a 24 mesi (n=316).

La probabilità di sopravvivenza a 1 anno è stata del 97%, a 2 anni del 93% e a 3 anni dell' 88%. La sopravvivenza per pazienti di classe funzionale OMS II al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 98%, del 96% e del 93%, mentre per pazienti di classe funzionale OMS III al basale dopo 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 96%, del 91% e dell' 84%.

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

Lo studio RISE-IIP di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di riociguat in pazienti affetti da ipertensione polmonare sintomatica associata a polmonite interstiziale idiopatica (PH-IIP) è stato terminato anticipatamente a causa di un aumentato rischio di mortalità, di eventi avversi gravi in pazienti trattati con riociguat e di una mancanza di efficacia. Durante la fase principale dello studio un maggior numero di pazienti che assumeva riociguat è deceduto (11% vs. 4%) e ha subito gravi eventi avversi (37% vs. 23%). Nell'estensione a lungo termine, un maggior numero di pazienti passati dal gruppo placebo a riociguat (21%) è deceduto rispetto a quelli che hanno continuato nel gruppo riociguat (3%). Riociguat è pertanto controindicato in pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a polmonite interstiziale idiopatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Adempas in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione polmonare.

Vedere paragrafo 4.2. per informazioni sull'uso pediatrico.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di riociguat è elevata (94%). Riociguat è assorbito rapidamente e le concentrazioni massime ( $C_{max}$ ) si riscontrano 1-1,5 ore dopo l'assunzione della compressa. L'assunzione con il cibo ha leggermente diminuito l'AUC di riociguat e la  $C_{max}$  è stata ridotta del 35%.

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

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

#### Eliminazione

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

In base ai dati ottenuti *in vitro*, riociguat e il suo metabolita principale sono substrati delle proteine di trasporto P-gp (P-glicoproteina P) e BCRP (proteina di resistenza del carcinoma mammario). Con una clearance sistemica di circa 3-6 L/h, riociguat può essere definito un farmaco a bassa clearance. L'emivita di eliminazione è di circa 7 ore nei soggetti sani e di circa 12 ore nei pazienti.

#### Linearità

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

## Popolazioni particolari

### *Sesso*

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

### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di riociguat in pazienti pediatrici.

### *Popolazione anziana*

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

### *Differenze interetniche*

I dati di farmacocinetica non evidenziano differenze interetniche di rilievo.

### *Diverse categorie di peso*

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

### *Compromissione epatica*

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

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

### *Compromissione renale*

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

I dati relativi ai pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min sono limitati e non vi sono dati per i pazienti in dialisi.

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

In ratti giovani e adolescenti in crescita sono stati osservati effetti sullo sviluppo osseo. Nei ratti giovani, le modifiche consistevano nell'ispessimento dell'osso trabecolare e in iperostosi e rimodellamento dell'osso metafisario e diafisario, mentre nei ratti adolescenti è stato osservato un aumento complessivo della massa ossea. Tali effetti non sono stati osservati nei ratti adulti.

In uno studio di fertilità nel ratto è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli a un'esposizione sistemica circa 7 volte superiore all'esposizione nell'uomo, mentre non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile e femminile. È stato osservato un passaggio moderato attraverso la barriera placentare. Gli studi di tossicità dello sviluppo nel ratto e nel coniglio hanno mostrato una tossicità della riproduzione da parte di riociguat. Nel ratto sono stati osservati un aumento della percentuale di malformazioni cardiache e una riduzione della percentuale di gestazione dovuta a riassorbimento precoce a esposizioni materne sistemiche circa 7 volte superiori all'esposizione nell'uomo (2,5 mg tre volte al giorno). Nel coniglio, a partire da un'esposizione sistemica di circa 3 volte superiore all'esposizione nell'uomo (2,5 mg tre volte al giorno), sono stati osservati aborti e tossicità fetale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

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

#### Film di rivestimento:

idrossipropilcellulosa, ipromellosa 3 cP, glicole propilenico (E 1520), biossido di titanio (E 171)

ossido di ferro giallo (E 172) (solo nelle compresse da 1 mg, 1,5mg, 2 mg e 2,5 mg)

ossido di ferro rosso (E 172) (solo nelle compresse da 2 mg e 2,5 mg)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in PP/alluminio.

Confezioni: 42, 84, 90 o 294 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Bayer AG - 51368 Leverkusen - Germania

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

Adempas compresse rivestite con film da 0,5 mg

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas compresse rivestite con film da 1 mg

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas compresse rivestite con film da 1,5 mg

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas compresse rivestite con film da 2 mg

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas compresse rivestite con film da 2,5 mg

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

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

Data della prima autorizzazione: 27 marzo 2014

Data del rinnovo più recente: 18 gennaio 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28/02/2019

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



[www.msdsalute.it](http://www.msdsalute.it)  
[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it)

Farmaco a carico del SSN solo su prescrizione e compilazione della scheda web AIFA da parte dei centri specificatamente individuati dalle Regioni.

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa,  
vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - cardiologo, pneumologo, cardiocirurgo (RRL)

Classe di rimborsabilità A/PHT

PREZZI AL PUBBLICO:

42 CPR DA 0,5 MG	€2.079,05;	42 CPR DA 1 MG	€2.079,05;	84 CPR DA 1 MG	€4.158,08;
42 CPR DA 1,5 MG	€2.079,05;	84 CPR DA 1,5 MG	€4.158,08;	42 CPR DA 2 MG	€2.079,05;
84 CPR DA 2 MG	€4.158,08;	42 CPR DA 2,5 MG	€2.079,05;	84 CPR DA 2,5 MG	€4.158,08.

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.