

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

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

Adempas 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di riociguat.

Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

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

Adempas 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di riociguat.

Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

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

Eccipiente con effetti noti

Adempas 0,5 mg compresse rivestite con film

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

Adempas 1 mg compresse rivestite con film

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

Adempas 1,5 mg compresse rivestite con film

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

Adempas 2 mg compresse rivestite con film

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

Adempas 2,5 mg compresse rivestite con film

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

Adulti

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

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

Popolazione pediatrica

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Dose iniziale

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

Aumento graduale

Pazienti adulti

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

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

Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni

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

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

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

Dose di mantenimento

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

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

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

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

Interruzione del trattamento

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

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

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

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

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

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

Popolazioni particolari

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

Anziani

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

Compromissione epatica

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

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

Compromissione renale

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

Fumatori

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

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

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Cibo

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

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

Comprese frantumate

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Malattia veno-occlusiva polmonare

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

Emorragie delle vie respiratorie

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

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

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

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

Ipotensione

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

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

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

Gravidanza/contraccezione

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

Fumatori

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

Uso concomitante con altri medicinali

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

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

Adempas contiene lattosio

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

Adempas contiene sodio

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Interazioni farmacodinamiche

Nitrati

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

Inibitori di PDE 5

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

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

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

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

RESPITE era uno studio di 24 settimane, non controllato, per valutare il passaggio da inibitori di PDE 5 a riociguat, in 61 pazienti adulti affetti da PAH con inibitori di PDE 5 stabili. Tutti i pazienti erano di classe funzionale III dell'OMS e l'82% ha ricevuto una terapia di base con un antagonista del recettore dell'endotelina (*endothelin receptor antagonist*, ERA). Per il passaggio da inibitori di PDE5 a riociguat, il tempo mediano senza trattamento per sildenafil è stato di 1 giorno e per tadalafil di 3 giorni. Complessivamente, il profilo di sicurezza osservato nello studio era paragonabile a quello osservato negli studi registrativi, senza eventi avversi gravi riportati durante il periodo di transizione. Sei pazienti (10%) hanno manifestato almeno un evento clinico di peggioramento, inclusi 2 decessi non correlati al farmaco in studio. I cambiamenti rispetto al basale hanno indicato effetti benefici in pazienti selezionati, ad es.: miglioramento della 6MWD (+ 31 m), livelli di frammento N-terminale del pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) (-347 pg / mL) e OMS FC I/II/III/IV,% (2/52/46/0), indice cardiaco (+0,3 L / min / m²).

Stimolatori della guanilato-ciclastasi solubile

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

Warfarin/fenprocumone

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

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

Acido acetilsalicilico

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

Effetti di altre sostanze su riociguat

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

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

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

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

L'impatto della HAART (incluse diverse associazioni di abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir e tenofovir) sull'esposizione a riociguat è stato valutato in uno studio dedicato sui pazienti con HIV. La somministrazione concomitante di associazioni HAART ha indotto un aumento dell'AUC media di riociguat fino a circa il 160% e ad un aumento del 30% circa della C_{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 associazioni di farmaci anti-HIV utilizzati nella HAART era generalmente paragonabile ad altre popolazioni di pazienti.

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

Antimicotici

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

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

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

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

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

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

Uso concomitante con medicinali che innalzano il pH gastrico

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

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

Uso concomitante con induttori di CYP3A4

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

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

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

Fumo

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

Effetti di riociguat su altre sostanze

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

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

Pazienti pediatrici

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia nei pazienti adulti con CTEPH

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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 ⁻⁵) [DS]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Variazione media rispetto al basale (dyn·s·cm ⁻⁵) [DS]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Differenza aggiustata per il placebo (dyn·s·cm ⁻⁵) 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 di CTEPH

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

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

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

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

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

Efficacia in pazienti adulti con PAH

È stato condotto uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, multi-nazionale, controllato verso placebo (PATENT-1) in 443 pazienti adulti con PAH (aumento graduale della dose personalizzato di riociguat fino a 2,5 mg 3 volte al giorno: n=254, placebo: n=126, aumento graduale della dose di riociguat limitato (CT, *Capped Titration*) a un massimo di 1,5 mg (braccio della dose esplorativa, nessuna analisi statistica; n=63)). I pazienti erano naïve al trattamento (50%) o pretrattati con ERA (43%) o un analogo della prostaciclina (inalato (iloprost), orale (beraprost) o sottocutaneo (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 3 volte al giorno), che è stata mantenuta per altre 4 settimane. L'endpoint primario dello studio è stata la variazione dal basale aggiustata per il placebo della 6MWD all'ultima visita (settimana 12).

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

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

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		
Pazienti CF II	Riociguat IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=19)
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		
Popolazione dei pazienti naïve al trattamento	Riociguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat CT (n=32)
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		
Popolazione dei pazienti pretrattati	Riociguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=31)
Basale (m) [DS]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Variazione media rispetto al basale (m) [DS]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Differenza aggiustata per il placebo (m) IC 95%	36 da 15 a 56		

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

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

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

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

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

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 di PAH

Uno studio di estensione in aperto (PATENT-2) ha incluso 396 pazienti adulti che avevano completato PATENT-1. In PATENT-2, la durata media (SD) del trattamento nel gruppo totale (esclusa l'esposizione in PATENT-1) è stata di 1375 (772) giorni e la durata mediana è stata di 1 331 giorni (minimo 1 giorno e massimo 3 565 giorni). In totale, l'esposizione al trattamento è stata di circa 1 anno (almeno 48 settimane) per il 90%, 2 anni (almeno 96 settimane) per l'85% e 3 anni (almeno 144 settimane) per il 70% dei pazienti. L'esposizione al trattamento è stata in totale di 1 491 anni-persone. Il profilo di sicurezza in PATENT-2 è stato simile a quello osservato negli studi pivotal. Dopo il trattamento con riociguat, la media della 6MWD è migliorata nella popolazione globale di 50 m a 12 mesi (n=347), 46 m a 24 mesi (n=311) e 46 m a 36 mesi (n=238) rispetto al basale. I miglioramenti della 6MWD persistevano fino al termine dello studio.

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

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

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

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

Efficacia in pazienti pediatrici con PAH

PATENT-CHILD

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

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

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

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

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

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

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

Due pazienti sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca destra.

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Adulti

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

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

Popolazione pediatrica

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

Distribuzione

Adulti

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

Popolazione pediatrica

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

Biotrasformazione

Adulti

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

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

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati specifici sul metabolismo per i bambini.

Eliminazione

Adulti

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Linearità

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

Il profilo farmacocinetico è simile nei bambini e negli adulti.

Popolazioni particolari

Sesso

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

Popolazione anziana

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

Differenze interetniche

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

Diverse categorie di peso

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

Compromissione epatica

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

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

Compromissione renale

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

A causa dell'alto legame con le proteine plasmatiche si ritiene che riociguat non sia dializzabile. Non ci sono dati clinici disponibili sui bambini con compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Film di rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

Adempas compresse rivestite con film da 0,5 mg

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

Adempas compresse rivestite con film da 1 mg

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

Adempas compresse rivestite con film da 1,5 mg

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

Adempas compresse rivestite con film da 2 mg

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

Adempas compresse rivestite con film da 2,5 mg

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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