

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Adempas 0,5 mg filmovertrukket tablet  
Adempas 1 mg filmovertrukket tablet  
Adempas 1,5 mg filmovertrukket tablet  
Adempas 2 mg filmovertrukket tablet  
Adempas 2,5 mg filmovertrukket tablet

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg riociguat.

### Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg riociguat.

### Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,5 mg riociguat.

### Adempas 2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg riociguat.

### Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg riociguat.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

#### *Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter*

Hver 0,5 mg filmovertrukket tablet indeholder 37,8 mg lactose (som monohydrat).

#### *Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter*

Hver 1 mg filmovertrukket tablet indeholder 37,2 mg lactose (som monohydrat).

#### *Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter*

Hver 1,5 mg filmovertrukket tablet indeholder 36,8 mg lactose (som monohydrat).

#### *Adempas 2 mg filmovertrukne tabletter*

Hver 2 mg filmovertrukket tablet indeholder 36,3 mg lactose (som monohydrat).

#### *Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter*

Hver 2,5 mg filmovertrukket tablet indeholder 35,8 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

- *0,5 mg tablet:* hvide, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 0,5 og et "R" på den anden side.
- *1 mg tablet:* lysegule, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 1 og et "R" på den anden side.
- *1,5 mg tablet:* orangegul, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 1,5 og et "R" på den anden side.
- *2 mg tablet:* lys orange, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 2 og et "R" på den anden side.

- *2,5 mg tablet*: orangerøde, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 2,5 og et "R" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH)

Adempas er indiceret til behandling af voksne patienter med WHO-funktionsklasse (FC) II til III med

- inoperabel CTEPH,
  - persisterende eller tilbagevendende CTEPH efter kirurgisk behandling,
- for at forbedre deres fysiske arbejdsevne (se pkt. 5.1).

#### Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

##### *Voksne*

Adempas er, som monoterapi eller i kombination med endothelin-receptorantagonister, indiceret til behandling af voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension (PAH) med WHO-funktionsklasse (FC) II til III for at forbedre deres fysiske arbejdsevne.

Virkning er påvist i en PAH-population, herunder ætiologier med idiopatisk eller arvelig PAH, eller PAH forbundet med en bindevævssygdom (se pkt. 5.1).

##### *Pædiatrisk population*

Adempas er indiceret til behandling af PAH hos pædiatriske patienter under 18 år og en legemsvægt  $\geq 50$  kg med WHO-funktionsklasse (FC) II til III i kombination med endothelin-receptorantagonister (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør kun påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af CTEPH eller PAH.

#### **Dosering**

##### Startdosis

Den anbefalede startdosis er 1 mg 3 gange dagligt i 2 uger. Tabletterne skal tages 3 gange dagligt med ca. 6 til 8 timers mellemrum (se pkt. 5.2).

##### Titration

##### *Voksne patienter*

Dosis bør øges med 0,5 mg 3 gange dagligt hver anden uge til maksimalt 2,5 mg 3 gange dagligt, hvis det systoliske blodtryk er  $\geq 95$  mmHg og patienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotension.

Hos nogle patienter med PAH kan der opnås et tilstrækkeligt respons på 6-minutters gangtest ved en dosis på 1,5 mg 3 gange dagligt (se pkt. 5.1). Hvis det systoliske blodtryk falder til under 95 mmHg, bør dosis opretholdes under forudsætning af, at patienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotension. Hvis det systoliske blodtryk på noget tidspunkt under optitreringsfasen falder til under 95 mmHg, og patienten viser tegn eller symptomer på hypotension, skal den aktuelle dosis reduceres med 0,5 mg 3 gange dagligt.

##### *Pædiatriske patienter i alderen 6 år eller ældre*

Adempas er tilgængeligt til pædiatrisk anvendelse som en tablet til dem med en legemsvægt  $\geq 50$  kg. Titration af riociguat-dosis skal udføres på grundlag af patientens systoliske blodtryk og generelle tolerabilitet efter den behandlende læges/sundhedsudbyders skøn. Hvis det systoliske blodtryk

er  $\geq 90$  mmHg for aldersgruppen 6 til  $< 12$  år eller  $\geq 95$  mmHg for aldersgruppen 12 til  $< 18$  år, og patienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotension, bør doseringen øges med 0,5 mg hver 2. uge til en maksimal dosis på 2,5 mg 3 gange dagligt.

Hvis det systoliske blodtryk falder til under disse specificerede niveauer, bør dosis opretholdes under forudsætning af, at patienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotension. Hvis det systoliske blodtryk på noget tidspunkt under optitreringsfasen falder til under de specificerede niveauer, eller patienten viser tegn og symptomer på hypotension, skal den aktuelle dosis reduceres med 0,5 mg 3 gange dagligt.

(Se nedenfor for yderligere oplysninger om andre indikationer og andre aldersgrupper)

### Vedligeholdelsesdosis

Den opnåede individuelle dosis skal opretholdes, medmindre der opstår tegn og symptomer på hypotension.

Den maksimale totale daglige dosis er 7,5 mg (dvs. 2,5 mg 3 gange dagligt) for voksne og pædiatriske patienter med en legemsvægt på mindst 50 kg.

Hvis patienten glemmer en dosis, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt.

Hvis dosis ikke tåles, skal det på ethvert tidspunkt overvejes at reducere dosis.

### Behandlingsseponering

Hvis behandlingen skal afbrydes i 3 dage eller mere, bør behandlingen genstartes med 1 mg 3 gange dagligt i 2 uger og fortsættes med det dosistitreringsprogram, der er beskrevet ovenfor.

### Skift mellem phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere og riociguat

Behandlingen med sildenafil skal afbrydes hos voksne og børn mindst 24 timer før administration af riociguat.

Behandlingen med tadalafil skal afbrydes mindst 48 timer hos voksne og 72 timer hos børn før administration af riociguat.

Behandlingen med riociguat skal afbrydes hos voksne og børn mindst 24 timer før administration af en PDE5-hæmmer. Det anbefales at monitorere for tegn og symptomer på hypotension efter ethvert skift af lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.5 og 5.1).

### Specielle populationer

Individuel dosistitrering ved behandlingens start gør det muligt at justere dosis efter patientens behov.

#### *Ældre*

Hos ældre patienter (65 år eller derover) er der en højere risiko for hypotension, og derfor bør der udvises særligt hensyn ved individuel dosistitrering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) er ikke blevet undersøgt, og derfor er anvendelsen af riociguat kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3). Patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) viste en højere eksponering for dette lægemiddel (se pkt. 5.2). Der bør udvises særligt hensyn ved individuel dosistitrering.

Der foreligger ingen kliniske data hos børn med nedsat leverfunktion.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min) er begrænsede, og der er ingen data for dialysepatienter. Derfor bør riociguat ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.4).

Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 80 - 30$  ml/min) viste en højere eksponering over for dette lægemiddel (se pkt. 5.2). Der er en større risiko for hypotension hos

patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør der udvises særligt hensyn under individuel dosistitrering.

Der foreligger ingen kliniske data hos børn med nedsat nyrefunktion.

*Patienter på en stabil dosis af stærke multipathway CYP/P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP)-hæmmere.*

Samtidig administration af riociguat med stærke multipathway CYP og P-gp/BCRP-hæmmere, såsom azol-antimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) øger eksponeringen for riociguat (se pkt. 4.5). Når patienter på en stabil dosis af stærke multipathway CYP og P-gp/BCRP-hæmmere påbegynder riociguat, kan en startdosis på 0,5 mg 3 gange dagligt anbefales for at mindske risikoen for hypotension. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på hypotension ved initieringen og under behandlingen. Dosisreduktion kan overvejes hos patienter, der tager riociguat med dosis på 1,0 mg eller højere, hvis patienten udvikler tegn eller symptomer på hypotension (se pkt. 4.4 og 4.5).

Der foreligger ingen kliniske data hos børn, der får samtidig systemisk behandling med stærke CYP/P-gp og BCRP-hæmmere.

*Pædiatrisk population*

Riociguats sikkerhed og virkning er ikke klarlagt i følgende pædiatriske populationer:

- Børn i alderen < 6 år (se pkt. 4.1) på grund af sikkerhedshensyn. Non-kliniske data viser uønskede virkninger på voksende knogler (se pkt. 5.3).
- Børn med PAH i alderen 6 til < 12 år med systolisk blodtryk < 90 mmHg ved behandlingens påbegyndelse (se pkt. 4.3)
- Børn og unge med PAH i alderen 12 til < 18 år med systolisk blodtryk < 95 mmHg ved behandlingens påbegyndelse (se pkt. 4.3)
- Børn og unge med CTEPH i alderen < 18 år (se pkt. 4.1).

Der foreligger ingen kliniske studiedata. Derfor bør riociguat ikke anvendes til disse populationer.

*Rygere*

Nuværende rygere skal rådes til at holde op med at ryge på grund af risikoen for et lavere respons. Plasmakoncentrationerne af riociguat er reducerede hos rygere sammenlignet med ikke-rygere. En dosisforhøjelse til den maksimale daglige dosis på 2.5 mg 3 gange dagligt kan være nødvendigt hos patienter, som ryger eller som begynder at ryge under behandlingen (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter, som holder op med at ryge.

## **Administration**

Til oral anvendelse.

*Fødeindtagelse*

Tabletterne kan generelt tages sammen med eller uden mad. Som en sikkerhedsforanstaltning for patienter med tendens til hypotension anbefales det at undlade at skifte mellem indtagelse af riociguat sammen med og uden mad på grund af øgede maksimale plasmakoncentrationer af riociguat i fastende tilstand sammenlignet med samtidig indtagelse af mad (se pkt. 5.2).

*Knusning af tabletter*

Patienter, der ikke kan sluge Adempas-tabletterne hele, kan knuse dem og blande dem med vand eller bløde madvarer, som f.eks. æblemos, umiddelbart før indtagelse (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

- Samtidig administration af PDE5-hæmmere (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).
- Samtidig administration af nitrater eller nitrogenoxid-donorer (såsom amylnitrit) i enhver form, inklusive de såkaldte poppers (se pkt. 4.5).
- Samtidig anvendelse af andre opløselige guanylatcyklase-stimulatorer.
- Behandlingens påbegyndelse for
  - børn i alderen 6 til < 12 år med systolisk blodtryk < 90 mmHg,
  - patienter  $\geq$  12 år med systolisk blodtryk < 95 mmHg.
- Patienter med pulmonal hypertension associeret med idiopatisk interstitiel pneumonitis (PH-IIP) (se pkt. 5.1).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved pulmonal arteriel hypertension er studier med riociguat primært blevet udført ved former i forbindelse med idiopatisk eller arvelig PAH og PAH forbundet med bindevævssygdom. Anvendelsen af riociguat til andre former for PAH, som ikke er undersøgt, anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Ved kronisk tromboemolisk pulmonal hypertension, er pulmonal endarterektomi første behandlingsvalg, da det er et potentielt kurativt alternativ. I henhold til gældende medicinsk praksis skal der forud for behandling med riociguat foretages en ekspertvurdering af operabilitet.

##### Pulmonal veneokklusiv sygdom

Pulmonale vasodilatorer kan føre til en signifikant forværring af den kardiovaskulære status hos patienter med pulmonal veneokklusiv sygdom. Derfor bør riociguat ikke anvendes til sådanne patienter. Hvis der opstår tegn på lungeødem, skal muligheden for associeret PVOD overvejes, og behandlingen med riociguat bør seponeres.

##### Blødning i luftvejene

Hos patienter med pulmonal hypertension er der en øget sandsynlighed for blødning i luftvejene, især hos patienter, der får antikoagulantia. En nøje overvågning anbefales for de patienter, der tager antikoagulantia i henhold til almindelig medicinsk praksis.

Risikoen for alvorlig og dødelig blødning i luftvejene kan yderligere øges under behandlingen med riociguat, især hvis der er risikofaktorer til stede, såsom nylige episoder af alvorlig hæmoptyse, herunder tilfælde, der behandles med bronkial arterieembolisering. Riociguat bør undgås hos patienter med tidligere alvorlig hæmoptyse, eller som tidligere har gennemgået bronkial arterieembolisering. Hvis der opstår blødning i luftvejene, skal den ordinerende læge regelmæssigt vurdere benefit/risk-forholdet for den videre behandling.

Der opstod alvorlig blødning hos 2,4 % (12/490) af de patienter, der tog riociguat, sammenlignet med 0/214 af placebo-patienterne. Alvorlig hæmoptyse opstod hos 1 % (5/490) af de patienter, der tog riociguat, sammenlignet med 0/214 af de patienter, der tog placebo, herunder en hændelse med dødelig udgang. Alvorlig blødning omfattede også to patienter med vaginalblødning, to med blødning ved kateterstedet og hver én med subduralt hæmatom, hæmatemese og intraabdominal blødning.

##### Hypotension

Riociguat har vasodilatoriske egenskaber, der kan forårsage en reduktion af blodtrykket. Før ordinationen af riociguat skal lægen nøje overveje, om patienter med visse underliggende sygdomme kan blive påvirket negativt af de vasodilatoriske virkninger (f.eks. patienter i antihypertensiv behandling eller med hypotension i hvile, hypovolæmi, svær obstruktion af udløbet fra venstre ventrikel eller autonom dysfunktion).

Riociguat må ikke anvendes til patienter med et systolisk blodtryk under 95 mmHg (se pkt. 4.3). Patienter over 65 år har en øget risiko for hypotension. Derfor bør der udvises forsigtighed, når riociguat administreres til disse patienter.

### Nedsat nyrefunktion

Data for voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) er begrænsede, og der er ingen data for patienter, som er i dialyse. Derfor anbefales riociguat ikke til disse patienter. Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion blev inkluderet i de pivotale studier. Der er en øget eksponering for riociguat hos disse patienter (se pkt. 5.2). Der er en større risiko for hypotension hos disse patienter. Særlig forsigtighed bør udvises under individuel dosistitrering.

### Nedsat leverfunktion

Der er ingen erfaring med voksne patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C). Riociguat er kontraindiceret til disse patienter (se pkt. 4.3). Farmakokinetiske data viser, at en højere eksponering for riociguat blev observeret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B) (se pkt. 5.2). Der bør udvises særlig forsigtighed under individuel dosistitrering.

Der er ingen klinisk erfaring med riociguat hos patienter med forhøjede lever-aminotransferaser (> 3 x øvre normalgrænse (Upper Limit of Normal, ULN)) eller med forhøjet direkte bilirubin (> 2 x ULN) før behandlingen påbegyndes. Riociguat anbefales ikke til disse patienter.

### Graviditet/ kontraception

Riociguat er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Derfor skal kvindelige patienter, der har en potentiel risiko for at blive gravide, anvende sikker kontraception. Det anbefales at tage en graviditetstest hver måned.

### Rygere

Plasmakoncentrationen af riociguat hos rygere er reduceret i forhold til hos ikke-rygere. Dosisjustering kan være nødvendig hos patienter, der starter eller stopper med at ryge under behandlingen med riociguat (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Samtidig anvendelse af andre lægemidler

- Samtidig anvendelse af riociguat og stærke multipathway CYP- og P-gp/BCRP-hæmmere, såsom azol-antimykotika (f.eks. ketoconazol, posaconazol, itraconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) resulterer i en udtalt forhøjelse i riociguat-eksponeringen (se pkt. 4.5 og 5.2).
- Benefit/risk-forholdet vurderes individuelt for hver patient, før riociguat ordineres til patienter, der er på en stabil dosis af stærke multipathway CYP og P-gp/BCRP-hæmmere. Dosisreduktion kan overvejes, og patienterne overvåges for tegn og symptomer på hypotension for at mindske risikoen for hypotension (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Hos patienter på en stabil dosis af riociguat frarådes en initiering af stærke multipathway CYP og P-gp/BCRP-hæmmere, da dosisanbefaling ikke kan gives på grund af begrænsede data. Alternative behandlinger bør overvejes.
- Den samtidige anvendelse af riociguat og kraftige CYP1A1-hæmmere, såsom tyrosinkinasehæmmeren erlotinib, og kraftige P-glykoprotein (P-gp)/brystcancer-resistensprotein (BCRP)-hæmmere, såsom det immunosupprimerende stof ciklosporin A, kan forhøje eksponeringen for riociguat (se pkt. 4.5 og 5.2). Disse lægemidler bør anvendes med forsigtighed. Blodtrykket bør overvåges, og en dosisreduktion af riociguat bør overvejes.

### Adempas indeholder lactose

Adempas bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total mangel på lactase eller glucose/galactosemalabsorption.

### Adempas indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne. Det absolutte omfang af interaktioner hos den pædiatriske population er ukendt. De interaktionsdata, der er indhentet hos voksne, og advarslerne i pkt. 4.4 bør tages i betragtning for den pædiatriske population.

### Farmakodynamiske interaktioner

#### *Nitrater*

I et klinisk studie potenserede den højeste dosis af riociguat (2,5 mg tabletter 3 gange dagligt) den blodtryks-sænkende virkning af sublingual nitroglycerin (0,4 mg), der tages 4 og 8 timer efter indtagelsen af riociguat. Derfor er samtidig administration af riociguat og nitrater eller nitronoxiddonorer (såsom amylnitrit) i enhver form, inklusive de såkaldte poppers) kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### *PDE5-hæmmere*

Non-kliniske studier af dyremodeller viste en additiv systemisk blodtryks-sænkende virkning, når riociguat blev kombineret med enten sildenafil eller vardenafil. Med forhøjede doser blev der i nogle tilfælde observeret overadditive virkninger på det systemiske blodtryk.

I et eksplorativt interaktionsstudie med 7 patienter med PAH i stabil behandling med sildenafil (20 mg 3 gange dagligt) viste enkelt-doser af riociguat (0,5 mg og 1 mg i rækkefølge) additive hæmodynamiske virkninger. Doser over 1 mg riociguat blev ikke undersøgt i dette studie.

Der blev udført et 12-ugers kombinationsstudie med 18 patienter med PAH i stabil behandling med sildenafil (20 mg 3 gange dagligt) og riociguat (1,0 mg til 2,5 mg 3 gange dagligt), sammenlignet med sildenafil alene. I langtidsforlængelsen af dette studie (ikke kontrolleret) førte den samtidige anvendelse af sildenafil og riociguat til en stor seponeringshyppighed, hovedsageligt på grund af hypotension. Der var intet bevis for en favorabel klinisk virkning af kombinationen i den undersøgte population.

Samtidig anvendelse af riociguat og PDE5-hæmmere (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) er kontraindiceret (se pkt. 4.2 og 4.3)

RESPITE var et 24-ugers ukontrolleret studie, der undersøgte skift fra PDE5-hæmmere til riociguat hos 61 voksne PAH-patienter, der fik en stabil dosis af PDE5-hæmmere. Alle patienter var WHO-funktionsklasse III og 82 % fik baggrundsbehandling med en endothelin-receptorantagonist (ERA). Median-behandlingsfri perioden for skiftet fra PDE5-hæmmere til riociguat var 1 dag for sildenafil og 3 dage for tadalafil. Overordnet set, var den observerede sikkerhedsprofil i studiet sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev observeret i de pivotale studier, hvor der ikke var rapporteret alvorlige bivirkninger i overgangsperioden. 6 patienter (10 %) oplevede mindst en klinisk forværret bivirkning, herunder 2 dødsfald, der ikke var relateret til studiemedicinen. Ændringer fra *baseline* indikerede en gavnlig virkning hos udvalgte patienter, f.eks. forbedring i 6MWD (+31m), N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) niveauer (-347 pg/ml) og WHO FC I/II/III/IV (2/52/46/0 %) og hjerteindeks (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *Opløselige guanylatcyklase-stimulatorer*

Samtidig anvendelse af riociguat og andre opløselige guanylatcyklase-stimulatorer er kontraindiceret (se pkt. 4.3).



### *Warfarin/phenprocoumon*

Samtidig behandling med riociguat og warfarin ændrede ikke protrombintiden, som blev induceret af det antikoagulerende lægemiddel. Den samtidige anvendelse af riociguat og andre coumarin-derivater (f.eks. phenprocoumon) forventes heller ikke at ændre protrombintiden.

Der blev ikke påvist farmakokinetiske interaktioner mellem riociguat og CYP2C9-substratet warfarin *in vivo*.

### *Acetylsalicylsyre*

Riociguat potenserede ikke den blødningstid, der blev forårsaget af acetylsalicylsyre, og trombocyttaggregationen hos mennesker blev heller ikke påvirket.

### Virksomheder af andre stoffer på riociguat

Riociguat udskilles primært via CYP-medieret (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oxidativ metabolisme, direkte biliær/fækal udskillelse af uomdannet riociguat og renal udskillelse af uomdannet riociguat via glomerulær filtration.

### *Samtidig anvendelse af stærke multipathway CYP og P-gp/BCRP-hæmmere*

#### *Højaktiv antiretroviral behandling (HAART)*

Abacavir, rilpivirin, efavirenz, ritonavir, cobicistat og elvitegravir hæmmede *in vitro* CYP1A1 og metabolismen af riociguat i den nævnte rækkefølge med abacavir, som den stærkeste hæmmer. Cobicistat, ritonavir, atazanavir og darunavir er derudover klassificeret som CYP3A-hæmmere. Derudover viste ritonavir hæmning af P-gp.

Påvirkningen af HAART (herunder forskellige kombinationer af abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir og tenofovir) på riociguat-eksponering blev undersøgt i et specifikt studie hos hiv-patienter. Samtidig administration af HAART-kombinationer førte til en stigning i gennemsnitlig riociguat-AUC på op til 160 % og til omtrent 30 % stigning i gennemsnitlig  $C_{max}$ . Sikkerhedsprofilen observeret hos hiv-patienter, som tog enkeltdosis af 0,5 mg riociguat sammen med forskellige kombinationer af hiv-lægemidler anvendt i HAART, var generelt sammenlignelig med andre patientpopulationer.

For at mindske risikoen for hypotension, når riociguat initieres hos patienter på stabil dosis af stærke multipathway CYP- (især CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP-hæmmere, som f.eks. HAART indeholder, kan det overvejes at reducere startdosis. Det anbefales, at overvåge patienter for tegn og symptomer på hypotension (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Antimykotika*

Det er vist, at ketoconazol, klassificeret som en stærk CYP3A4- og P-glykoprotein (P-gp)-hæmmer, *in vitro* er en multipathway CYP og P-gp/brystcancer-resistensprotein (BCRP)-hæmmer af riociguat-metabolisme og -udskillelse (se pkt. 5.2). Samtidig administration af 400 mg ketoconazol én gang dagligt medførte 150 % (interval op til 370 %) stigning i gennemsnitligt riociguat-AUC og 46 % stigning i gennemsnitlig  $C_{max}$ . Den terminale halveringstid steg fra 7,3 til 9,2 timer, og den totale kropsclearance faldt fra 6,1 til 2,4 l/time.

For at mindske risikoen for hypotension, når riociguat initieres hos patienter på stabil dosis af stærke multipathway CYP- (især CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP-hæmmere, f.eks. ketoconazol, posaconazol eller itraconazol, kan det overvejes at reducere startdosis. Det anbefales, at overvåge patienterne for tegn og symptomer på hypotension (se pkt. 4.2 og 4.4).

### *Samtidig anvendelse af andre CYP og P-gp/BCRP-hæmmere*

Lægemidler, der er potente hæmmere af P-gp/BCRP, såsom det immunsupprimerende ciclosporin, bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hæmmere af UDP-glykosyltransferaser (UGT) 1A1 og 1A9 kan potentielt øge eksponeringen for riociguat-metabolitten M-1, som er farmakologisk aktiv (farmakologisk aktivitet: 1/10 til 1/3 af riociguat). Følg anbefalingen om dosistitrering ved samtidig administration af disse stoffer (se pkt. 4.2).

Fra de rekombinante CYP-isoformer, der blev undersøgt, katalyserede *in vitro*-CYP1A1 dannelsen af riociguats primære metabolit mest effektivt. Klassen af tyrosinkinasehæmmere blev identificeret som kraftige hæmmere af CYP1A1, hvor erlotinib og gefitinib udviste den største hæmningsevne *in vitro*. Derfor kunne lægemiddelinteraktionen ved hæmning af CYP1A1 føre til en øget eksponering for riociguat, især hos rygere (se pkt. 5.2). Kraftige CYP1A1-hæmmere bør anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

### *Samtidig anvendelse af lægemidler, som øger gastrisk pH*

Riociguat udviser en nedsat opløselighed ved en neutral pH-værdi vs. et surt medium. Samtidig behandling med lægemidler, der øger pH-værdien i den øvre del af mave-tarm-kanalen, kan føre til en lavere oral biotilgængelighed.

Samtidig administration af syreneutraliserende aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid reducerede gennemsnitlig AUC for riociguat med 34 %, og gennemsnitlig  $C_{max}$  med 56 % (se pkt. 4.2). Antacida skal tages mindst to timer før eller én time efter riociguat.

### *Samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer*

Bosentan, som er rapporteret til at være en moderat induktor for CYP3A4, førte til nedsatte steady-state plasmakoncentrationer af riociguat hos PAH-patienter med 27 % (se pkt. 4.1 og 5.1). Følg anbefalingen om dosistitrering ved samtidig administration af bosentan (se pkt. 4.2).

Den samtidige anvendelse af riociguat og kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbiton eller prikbladet perikon) kan også føre til nedsatte plasmakoncentrationer af riociguat. Følg anbefalingen om dosistitrering ved samtidig administration af kraftige CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.2).

### *Rygning*

Hos cigaretrygere er eksponeringen for riociguat reduceret med 50-60 % (se pkt. 5.2). Derfor rådes patienterne til at holde op med at ryge (se pkt. 4.2).

### Virkning af riociguat på andre stoffer

Riociguat og dets primære metabolit er kraftige hæmmere af CYP1A1 *in vitro*. Derfor kan klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med samtidig behandling, der i signifikant grad udskilles via CYP1A1-medieret biotransformation, såsom erlotinib eller granisetron, ikke udelukkes.

Riociguat og den primære metabolit er ikke hæmmere eller induktorer af primære CYP-isoformer (herunder CYP3A4) eller transportører (f.eks. P-gp/BCRP) *in vitro* ved terapeutiske plasmakoncentrationer.

Patienterne må ikke blive gravide under behandling med riociguat (se pkt. 4.3). Riociguat (2,5 mg 3 gange dagligt) havde ikke nogen klinisk relevant indvirkning på plasmaniveauerne af levonorgestrel og ethinylestradiol i kombinations-p-piller ved samtidig administration til raske kvinder. Baseret på

dette studie og eftersom riociguat ikke er en induktor af nogen relevante metaboliske enzymer, forventes der ikke nogen farmakokinetisk interaktion med andre hormonelle kontractionsmidler.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder og unge piger i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med riociguat.

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af riociguat til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet samt placentar overførsel (se pkt. 5.3). Riociguat er derfor kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Det anbefales at foretage månedlige graviditetstests.

##### Amning

Der foreligger ingen data om anvendelsen af riociguat til ammende kvinder. Data fra dyreforsøg indikerer, at riociguat udskilles i mælken. Da der er risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn, må riociguat ikke anvendes under amning. En risiko for et diende barn kan ikke udelukkes. Amning skalophøre under behandling med dette lægemiddel.

##### Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med riociguat hos mennesker for at evaluere virkningerne på fertilitet. I et toksicitetsstudie af reproduktion hos rotter, blev der observeret nedsat testikelvægt, men der sås ingen virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3). Betydningen af dette fund for mennesker er ukendt.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Riociguat påvirker i moderat grad evnen til at cykle, føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed er blevet rapporteret, og det kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienterne skal være opmærksomme på, hvordan de reagerer over for dette lægemiddel, før de cykler, fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerheden af riociguat hos voksne er blevet evalueret i fase III-studier med 650 patienter med CTEPH og PAH, der fik mindst én dosis riociguat (se pkt. 5.1). Ved længere tids observation i ikke kontrollerede forlængelsesstudier svarede sikkerhedsprofilen til den observerede profil i de placebokontrollerede fase III-studier.

De fleste bivirkninger forårsages af afslapning af de glatte muskelceller i vaskulaturen eller mave-tarm-kanalen.

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger, der forekommer hos  $\geq 10\%$  af patienter i behandling med riociguat (op til 2,5 mg 3 gange dagligt), var hovedpine, svimmelhed, dyspepsi, perifert ødem, kvalme, diaré og opkastning.

Alvorlig hæmoptyse og lungeblødning, herunder tilfælde med dødelig udgang, er blevet observeret hos patienter med CTEPH eller PAH, som blev behandlet med riociguat (se pkt. 4.4).

Sikkerhedsprofilen for Adempas hos patienter med CTEPH og PAH forekom at være sammenlignelig. Derfor opstilles bivirkninger identificeret fra placebokontrollerede 12- og 16-ugers kliniske studier med den samlede hyppighed i den nedenstående tabel (se tabel 1).

#### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne rapporteret med Adempas er opstillet i den nedenstående tabel i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tablet 1:** Bivirkninger rapporteret med Adempas hos voksne patienter i fase III-studier (samlede CHEST 1- OG PATENT 1-data)

MedDRA Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		Gastroenteritis	
Blod og lymfesystem		Anæmi (herunder tilhørende laboratorieparametre)	
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine		
Hjerte		Palpitationer	
Vaskulære sygdomme		Hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hæmoptyse Epistakse Tilstoppet næse	Lungeblødning*
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi Diaré Kvalme Opkastning	Gastritis Gastroøsofageal reflukssygdom Dysfagi Mave-tarm- og abdominalsmerter Forstoppelse Udspilet abdomen	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem		

\* fatal lungeblødning blev rapporteret i ikke kontrollerede langtidsforlængelsesstudier

#### Pædiatriske patienter

Riociguats sikkerhed er blevet undersøgt hos 24 pædiatriske patienter i alderen 6 til under 18 år over 24 uger i et åbent, ikke kontrolleret studie (PATENT-CHILD) bestående af en individuel dosistitreringsfase, der starter med 1 mg (justeret for legemsvægt) i 8 uger og en vedligeholdelsesfase i op til 16 uger (se pkt. 4.2), efterfulgt af en valgfri langtidsforlængelsesfase. De mest almindelige bivirkninger, der inkluderede data fra langtidsforlængelsesfasen, var hypotension og hovedpine, der forekom hos henholdsvis 4/24 og 2/24 patienter.

Samlet set er sikkerhedsdataene i overensstemmelse med den sikkerhedsprofil, der observeres hos voksne.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Der er blevet rapporteret utilsigtede overdoseringer hos voksne med samlede daglige doser på 9 til 25 mg riociguat mellem dag 2 og dag 32. Bivirkningerne var sammenlignelige med dem, der blev observeret ved lavere doser (se pkt. 4.8).

I tilfælde af overdosering skal der opstartes standard støttebehandling efter behov.

I tilfælde af udpræget hypotension kan det være nødvendigt med aktiv kardiovaskulær støtte.

Baseret på den høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at riociguat kan dialyseres.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva (antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension)

ATC-kode: C02KX05

#### Virkningsmekanisme

Riociguat stimulerer den opløselige guanylatcyklase (sGC), der er et enzym i hjerte-kar-systemet inklusive lunger, og er receptor for nitrogenoxid (NO). Når NO bindes til sGC katalyserer enzymet syntesen af signalmolekylet cyklisk guanosinmonophosphat (cGMP). Intracellulær cGMP spiller en vigtig rolle i regulerende processer, der påvirker vaskulær tonus, proliferation, fibrose og inflammation.

Pulmonal hypertension er forbundet med endotel-dysfunktion, hæmmet syntese af NO og utilstrækkelig stimulering af NO-sGC-cGMP-pathway.

Riociguat har en dobbelt virkningsmåde. Det sensibiliserer sGC til endogen NO ved at stabilisere NO-sGC-bindingen. Riociguat stimulerer også sGC direkte, uafhængigt af NO.

Riociguat genetablerer NO-sGC-cGMP-pathway og fører til en øget dannelse af cGMP.

#### Farmakodynamisk virkning

Riociguat genetablerer NO-sGC-cGMP-pathway, og fører til en signifikant forbedring i pulmonal vaskulær hæmodynamik, og en øget fysiske arbejdssevne.

Der er en direkte sammenhæng mellem riociguat-plasmakoncentration og hæmodynamiske parametre, såsom systemisk og pulmonal vaskulær modstand, systolisk blodtryk og hjerteminutvolumen.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Virkning hos voksne patienter med CTEPH*

Et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt placebokontrolleret, fase III-studie (CHEST-1) blev udført hos 261 voksne patienter med inoperabel kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH) (72 %) eller persisterende eller tilbagevendende CTEPH efter pulmonal endarterektomi (PEA, 28 %). I løbet af de første 8 uger blev riociguat titreret hver 2. uge baseret på patientens systoliske blodtryk samt tegn eller symptomer på hypotension til den optimale individuelle dosis (interval 0,5 mg til 2,5 mg 3 gange dagligt). Dosis blev derefter opretholdt i yderligere 8 uger. Det primære endepunkt for studiet var den placebojusterede ændring fra *baseline* i 6-minutter gangtest ved det sidste besøg (uge 16).

Ved det sidste besøg var forhøjelsen i den 6-minutters gangtest hos patienter i behandling med riociguat 46 m (95 % konfidensinterval (CI): 25 m til 67 m;  $p < 0,0001$ ), sammenlignet med placebo. Resultaterne var konsistente i de primære undergrupper, der blev evalueret (ITT-analyse, se tabel 2).

**Tabel 2:** Virkninger af riociguat på den 6-minutters gangtest for CHEST-1 ved sidste besøg

<b>Hele patientpopulationen</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI, [p-værdi]	46 25 til 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Funktionsklasse III patientpopulation</b>	<b>Riociguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	56 29 til 83	
<b>Funktionsklasse II patientpopulation</b>	<b>Riociguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	25 -10 til 61	
<b>Inoperabel patientpopulation</b>	<b>Riociguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	54 29 til 79	
<b>Patientpopulation med CTEPH post-PEA</b>	<b>Riociguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	27 -10 til 63	

Forbedring af fysisk arbejdsevne var ledsaget af en forbedring af flere klinisk relevante sekundære endepunkter. Disse fund var i overensstemmelse med forbedringer af yderligere hæmodynamiske parametre.

**Tabel 3:** Virkninger af riociguat ved CHEST-1 på PVR, NT-proBNP og WHO-funktionsklasse ved sidste besøg

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
<i>Baseline</i> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebojusteret forskel (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % CI, [p-værdi]	-246,4 -303,3 til -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
<i>Baseline</i> (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebojusteret forskel (ng/l) 95 % CI, [p-værdi]	-444,0 -843,0 til -45,0 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Ændring i WHO-funktionsklasse</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Forbedret	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabil	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Forværret	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-værdi	0,0026	

PVR = pulmonal vaskulær modstand

Bivirkninger, der førte til seponering, forekom med en sammenlignelig hyppighed i de 2 behandlingsgrupper (individuel dosistitrering (IDT) af riociguat 1,0-2,5 mg, 2,9 %; placebo, 2,3 %).

#### Langtidsbehandling af CTEPH

Et *open-label* forlængelsesstudie (CHEST-2) inkluderede 237 voksne patienter, som havde gennemført CHEST-1. Ved afslutning af studiet var den gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed i hele gruppen 1285 (709) dage, og medianvarigheden var 1174 dage (interval fra 15 til 3512 dage). I alt havde 221 patienter (93,2 %) en behandlingsvarighed på ca. 1 år (mindst 48 uger), 205 patienter (86,5 %) på ca. 2 år (mindst 96 uger) og 142 patienter (59,9 %) på ca. 3 år (mindst 144 uger). Behandlingseksponeringen var i alt 834 personår.

Sikkerhedsprofilen i CHEST-2 svarede til den observerede profil i de pivotale studier. Efter behandling med riociguat var den gennemsnitlige 6-minutters gangtest forbedret i den samlede population med 53 m efter 12 måneder (n=208), 48 m efter 24 måneder (n=182) og 49 m efter 36 måneder (n=117), sammenlignet med *baseline*. Forbedringerne i 6-minutters gangtesten var således bevaret ved afslutning af studiet.

Tabel 4 viser andelen af patienter\* med ændringer i WHO-funktionsklasse under behandlingen med riociguat, sammenlignet med *baseline*.

**Tabel 4: CHEST-2: Ændringer i WHO-funktionsklasse**

Behandlingsvarighed i CHEST-2	Ændringer i WHO-funktionsklasse (n (%) af patienterne)		
	Forbedret	Stabil	Forværret
1 år (n=217)	100 (46 %)	109 (50 %)	6 (3 %)
2 år (n=193)	76 (39 %)	111 (58 %)	5 (3 %)
3 år (n=128)	48 (38 %)	65 (51 %)	14 (11 %)
*Patienterne deltog i studiet, indtil lægemidlet blev godkendt og kommercielt tilgængeligt i deres egne lande.			

Sandsynligheden for overlevelse var 97 % efter 1 års, 93 % efter 2 års og 89 % efter 3 års behandling med riociguat.

#### *Virkning hos voksne patienter med PAH*

Et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt, placebokontrolleret fase III-studie (PATENT-1) blev udført hos 443 voksne patienter med PAH (riociguat individuel dosistitrering op til 2,5 mg 3 gange dagligt: n=254, placebo: n=126, riociguat dosistitrering ”med loft” (CT) op til 1,5 mg (eksplorativ dosisarm, ingen statistisk test blev udført, n=63)). Patienterne var enten behandlingsnaive (50 %) eller forbehandlede med ERA (43 %) eller en prostacyklinanalog (inhaleret (iloprost), oral (beraprost) eller subkutan (treprostinil) 7 %), og er blevet diagnosticeret med idiopatisk eller arvelig PAH (63,4 %), PAH forbundet med bindevævssygdom (25,1 %) og medfødt hjertesygdom (7,9 %).

I løbet af de første 8 uger blev riociguat titreret hver 2. uge baseret på patientens systoliske blodtryk samt tegn eller symptomer på hypotension til den optimale individuelle dosis (interval 0,5 mg til 2,5 mg 3 gange dagligt), som dernæst blev vedligeholdt i yderligere 4 uger. Det primære endepunkt i studiet var en placebojusteret ændring fra *baseline* i den 6-minutters gangtest ved det sidste besøg (uge 12).

Ved det sidste besøg var forhøjelsen i den 6-minutters gangtest med individuel dosistitrering (IDT) af riociguat 36 m (95 % CI: 20 m til 52 m,  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med placebo. Behandlingsnaive patienter (n=189) blev forbedret med 38 m, og forbehandlede patienter (n=191) med 36 m (ITT-analyse, se tabel 5). En yderligere eksplorativ undergruppeanalyse afdækkede en behandlingsevne på 26 m, (95 % CI: 5 m til 46 m) hos patienter, som blev forbehandlet med ERA'er (n=167) og en behandlingsevne på 101 m (95 % CI: 27 m til 176 m) hos patienter, som blev forbehandlet med prostacyklinanaloger (n=27).



**Tabel 5:** Virkninger af riociguat på den 6-minutters gangtest for PATENT-1 ved sidste besøg

<b>Hele patientpopulationen</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI, [p-værdi]	36 20 m til 52 m [ $< 0,0001$ ]		
<b>Patienter i funktionsklasse III</b>	<b>Riociguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riociguat CT (n=39)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	58 35 til 81		
<b>Patienter i funktionsklasse II</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=19)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	10 -11 til 31		
<b>Behandlingsnaiv patientpopulation</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguat CT (n=32)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	38 14 til 62		
<b>Forbehandlet patientpopulation</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=31)</b>
<i>Baseline</i> (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojusteret forskel (m) 95 % CI	36 15 til 56		

Forbedring af fysisk arbejdsevne var ledsaget af en konsistent forbedring af flere klinisk relevante sekundære endepunkter. Disse fund var i overensstemmelse med forbedringer af yderligere hæmodynamiske parametre (se tabel 6).

**Tabel 6:** Virkninger af riociguat for PATENT-1 på PVR og NT-proBNP ved sidste besøg

<b>PVR</b>	<b>Riociguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riociguat CT (n=58)</b>
<i>Baseline</i> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Gennemsnitlig ændring fra PVR- <i>baseline</i> (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebojusteret forskel (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % CI, [p-værdi]	-225,7 -281,4 til -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>
<i>Baseline</i> (ng/l) [SD]	1.026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Placebojusteret forskel (ng/l) 95 % CI, [p-værdi]	-431,8 -781,5 til -82,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Ændring i WHO-funktionsklasse</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Forbedret	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabil	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Forværret	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-værdi	0,0033		

Riociguat-behandlede patienter oplevede en signifikant udskydelse i tiden til klinisk forværring *versus* placebo-behandlede patienter (p = 0,0046; stratificeret log-rank-test) (se tabel 7).

**Tabel 7:** Virkninger af riociguat for PATENT-1 på hændelser med klinisk forværring

<b>Klinisk forværrende hændelser</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Patienter med alle kliniske forværringer	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2%) <sup>*</sup>
Død	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6%)
Indlæggelser på grund af PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Reduktion af den 6-minutters gangtest på grund af PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6%)
Vedvarende forværring af funktionsklasse på grund af PH	0	1 (0,8 %)	0
Start af ny PH-behandling	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6%)

Patienterne i behandling med riociguat viste en signifikant forbedring i Borg CR 10 dyspnøscore (gennemsnitlig ændring fra *baseline* (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2), p = 0,0022).

Bivirkninger, der førte til seponering, forekom mindre hyppigt i de 2 grupper med riociguat-behandling end i placebogruppen (riociguat IDT 1,0-2,5 mg, 3,1 %, riociguat CT 1,6 %; placebo, 7,1 %).

#### Langtidsbehandling af PAH

Et *open-label* forlængelsesstudie (PATENT-2) inkluderede 396 voksne patienter, som havde gennemført PATENT-1.

I PATENT-2 var den gennemsnitlige (SD) behandlingsvarighed samlet (der ikke omfattede behandling i PATENT-1) 1375 (772) dage, og medianvarigheden var 1331 dage (interval fra 1 til 3565 dage). I alt var behandlingseksposeringen ca. 1 år (mindst 48 uger) for 90 %, 2 år (mindst

96 uger) for 85 % og 3 år (mindst 144 uger) for 70 % af patienterne. Behandlingseksponeringen var i alt 1491 personår.

Sikkerhedsprofilen i PATENT-2 svarede til den observerede profil i de pivotale studier. Efter behandling med riociguat var den gennemsnitlige 6-minutters gangtest forbedret hos den samlede population med 50 m efter 12 måneder (n=347), 46 m efter 24 måneder (n=311) og 46 m efter 36 måneder (n=238), sammenlignet med *baseline*. Forbedringerne i 6-minutters gangtest var således fortsat til stede ved slutningen af studiet. Tabel 8 viser andelen af patienter\* med ændringer i WHO-funktionsklasse under behandlingen med riociguat, sammenlignet med *baseline*.

**Tabel 8: PATENT-2: Ændringer i WHO-funktionsklasse**

Behandlingsvarighed i PATENT-2	Ændringer i WHO-funktionsklasse (n (%) af patienterne)		
	Forbedret	Stabil	Forværret
1 år (n=358)	116 (32 %)	222 (62 %)	20 (6 %)
2 år (n=321)	106 (33 %)	189 (59 %)	26 (8 %)
3 år (n=257)	88 (34 %)	147 (57 %)	22 (9 %)
* Patienterne deltog i studiet, indtil lægemidlet blev godkendt og kommercielt tilgængeligt i deres egne lande.			

Sandsynligheden for overlevelse var 97 % efter 1 års, 93 % efter 2 års og 88 % efter 3 års behandling med riociguat.

#### *Virkning hos pædiatriske patienter med PAH*

#### *PATENT-CHILD*

Riociguats sikkerhed og tolerabilitet ved administration 3 gange dagligt i 24 uger blev evalueret i et åbent, ikke kontrolleret studie hos 24 pædiatriske patienter med PAH i alderen 6 til under 18 år (median 9,5 år). Kun patienter, der fik stabile doser af ERA (n=15, 62,5 %) eller ERA + prostacyclinanalog (PCA) (n=9, 37,5 %), indgik, og de fortsatte med deres PAH-behandling i løbet af studiet. Studiets vigtigste eksplorative virkningsendepunkt var træningskapacitet (6MWD).

Ætiologierne af PAH var idiopatiske (n=18, 75,0 %), vedvarende medfødt PAH trods lukning af shunt (n=4, 16,7 %), arvelig (n=1, 4,2 %) og pulmonal hypertension forbundet med udviklingsmæssige abnormiteter (n=1, 4,2 %). To afgrænsede aldersgrupper blev inkluderet ( $\geq 6$  til  $< 12$  år [n=6] og  $> 12$  til  $< 18$  år [n=18]).

Ved *baseline* var størstedelen af patienterne WHO-funktionsklasse II (n=18, 75 %), en patient (4,2 %) var WHO-funktionsklasse I, og fem patienter (20,8 %) var WHO-funktionsklasse III. Den gennemsnitlige 6MWD ved *baseline* var 442,12 m.

Den 24-ugers behandlingsperiode blev gennemført hos 21 patienter, mens 3 patienter trak sig ud af studiet som følge af bivirkninger.

For patienter med vurderinger ved *baseline* og ved uge 24:

- gennemsnitlig ændring i 6MWD fra *baseline* +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
- WHO-funktionsklasse forblev stabil sammenlignet med *baseline* (n=21).
- median ændring i NT-proBNP var -12,05 pg/ml, n=14

To patienter blev indlagt på grund af højresidigt hjertesvigt

Langtidsdata blev genereret fra 21 patienter, der gennemførte de første 24 ugers behandling i PATENT-CHILD. Alle patienter fortsatte med at få riociguat i kombination med enten ERA eller ERA + PCA'er. Den gennemsnitlige samlede varighed af eksponeringen for riociguatbehandling var  $109,79 \pm 80,38$  uger (op til 311,9 uger), hvor 37,5 % (n=9) af patienterne blev behandlet i mindst 104 uger og 8,3 % (n=2) i mindst 208 uger.

I løbet af langtidsforlængelsesfasen (LTE) blev der opretholdt forbedringer eller stabilisering i 6MWD for patienter i behandling med observerede gennemsnitlige ændringer fra *baseline* (inden

behandlingsstart [PATENT-CHILD]) på +5,86 m ved måned 6, -3,43 m ved måned 12, +28,98 m ved måned 18 og -11,80 m ved måned 24.

Et flertal af patienterne forblev stabile med hensyn til WHO-funktionsklasse II mellem *baseline* og måned 24. Der blev observeret klinisk forværring hos i alt 8 (33,3 %) personer, inklusive den primære fase. Indlæggelse for højresidigt hjertesvigt blev rapporteret hos 5 (20,8 %) personer. Der skete ingen dødsfald i observationsperioden.

#### Patienter med pulmonal hypertension associeret med idiopatisk interstitiel pneumonitis (PH-IIP)

Et randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret fase II-studie (RISE-IPP) til evaluering af riociguats virkning og sikkerhed hos voksne patienter med symptomatisk pulmonal hypertension associeret med idiopatisk interstitiel pneumonitis (PH-IIP) blev afsluttet tidligt på grund af en øget risiko for død og alvorlige bivirkninger hos patienter behandlet med riociguat og manglende virkning. Flere patienter, der fik riociguat, døde (11 % *versus* 4 %) og oplevede alvorlige bivirkninger (37% *versus* 23 %) under den primære fase. I langtidsforlængelsen døde flere af de patienter, som skiftede fra placebogruppen til riociguat (21 %), end de patienter der fortsatte i riociguatgruppen (3 %).

Riociguat er derfor kontraindikeret til patienter med pulmonal hypertension associeret med idiopatisk interstitiel pneumonitis (se pkt. 4.3).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

#### *Voksne*

Riociguats absolutte biotilgængelighed er høj (94 %). Riociguat absorberes hurtigt, og maksimale koncentrationer ( $C_{max}$ ) opnås 1-1,5 timer efter tabletindtagelsen. Indtagelse sammen med mad reducerede riociguat-AUC i mindre grad.  $C_{max}$  blev reduceret med 35 %.

Biotilgængeligheden (AUC og  $C_{max}$ ) er af samme størrelsesorden, når riociguat administreres oralt som en knust tablet blandet i æblemos eller vand, som når Adempas administreres oralt som en hel tablet (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Børn fik riociguat-tabletten med eller uden indtagelse af mad. Populationsfarmakokinetisk modellering har vist, at riociguat let absorberes hos børn såvel som hos voksne efter oral administration.

### Fordeling

#### *Voksne*

Plasmaproteinbindingen er høj hos voksne, ca. 95 %, hvor serum-albumin og alfa 1-syre glykoprotein er de primære bindingskomponenter. Fordelingsvoluminet er moderat med fordelingsvoluminet ved steady state på ca. 30 l.

#### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data om riociguats plasmaproteinbinding, specifik for børn. Vss estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 6 til < 18 år) efter oral administration af riociguat er 26 l i gennemsnit.

### Biotransformation

#### *Voksne*

N-demetylering, katalyseret af CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 og CYP2J2, er den primære biotransformationsvej for riociguat, og fører til den primære cirkulerende aktive metabolit M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10 til 1/3 af riociguat), som metaboliseres videre til det farmakologisk inaktive N-glukuronid.

CYP1A1 katalyserer dannelsen af riociguats primære metabolit i lever og lunger og vides at kunne induceres af polycykliske aromatiske kulbrinter, som der f.eks. findes i cigaretrøg.

#### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen metabolismedata specifikke for børn.

#### Elimination

##### *Voksne*

Totalt riociguat (udgangsstof og metabolitter) udskilles via både nyrer (33-45 %) og galde/fæces (48-59 %). Ca. 4-19 % af den administrerede dosis blev udskilt som uændret riociguat via nyrerne. Ca. 9-44 % af den administrerede dosis blev fundet som uændret riociguat i fæces.

Baseret på *in vitro*-data er riociguat og den primære metabolit substrater for transportproteinerne P-gp (P-glykoprotein) og BCRP (brystcancer-resistensprotein). Med en systemisk clearance på ca. 3-6 l/t kan riociguat klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Halveringstiden for elimination er ca. 7 timer hos raske personer, og ca. 12 timer hos patienter.

##### *Pædiatrisk population*

Der foreligger intet massebalancestudie og ingen metabolismedata specifikke for børn. Clearance (CL) estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 6 til < 18 år) efter oral administration af riociguat er i gennemsnit 2,48 l/t. De geometriske gennemsnitsværdier for halveringstider ( $t_{1/2}$ ) estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering var 8,24 t.

#### Linearitet

Farmakokinetikken for riociguat er lineær fra 0,5 til 2,5 mg. Interindividuel variabilitet (CV) af riociguat-eksponering (AUC) for alle doser er ca. 60 %.

Den farmakokinetiske profil er tilsvarende for børn og voksne.

#### Specielle populationer

##### *Køn*

Farmakokinetiske data afdækker ingen relevante kønsforskelle ved eksponering for riociguat.

##### *Ældre population*

Ældre patienter (65 år eller derover) udviste højere plasmakoncentrationer end yngre patienter, med gennemsnitlige AUC-værdier, der var ca. 40 % højere hos ældre, primært på grund af en reduceret (tilsyneladende) total og renal clearance.

##### *Interetniske forskelle*

Hos voksne afdækker farmakokinetiske data ingen relevante interetniske forskelle.

##### *Forskellige vægtkategorier*

Hos voksne afdækker farmakokinetiske data ingen relevante forskelle hvad angår vægten ved eksponering for riociguat.

##### *Nedsat leverfunktion*

Hos voksne patienter med cirrose (ikke-rygere) og let nedsat leverfunktion (klassificeret som Child Pugh A) var gennemsnitlig AUC for riociguat forhøjet med 35 %, sammenlignet med den raske kontrolgruppe, som ligger inden for den normale intra-individuelle variation. Hos patienter med cirrose (ikke-rygere) med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child Pugh B) var gennemsnitlig AUC for riociguat forhøjet med 51 %, sammenlignet med den raske kontrolgruppe. Der foreligger ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion (klassificeret som Child Pugh C). Der foreligger ingen kliniske data hos børn med nedsat leverfunktion.

Patienter med ALAT > 3 x ULN og bilirubin > 2 x ULN blev ikke undersøgt (se pkt. 4.4).

### *Nedsat nyrefunktion*

Samlet set var de gennemsnitlige dosis- og vægt-normaliserede eksponeringsværdier for riociguat højere hos personer med nedsat nyrefunktion, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Tilhørende værdier for den primære metabolit var højere hos personer med nedsat nyrefunktion, sammenlignet med raske personer. Hos ikke-rygere med let (kreatininclearance 80-50 ml/min), moderat (kreatininclearance < 50-30 ml/min) eller svært (kreatininclearance < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion, var plasmakoncentrationerne af riociguat (AUC) forhøjet med hhv. 53 %, 139 % eller 54 %.

Data for patienter med kreatininclearance < 30 ml/min er begrænsede, og der er ingen data for dialysepatienter.

På grund af den høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at riociguat kan dialyseres.

Der foreligger ingen kliniske data hos børn med nedsat nyrefunktion.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelt-doser, fototoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Virkninger observeret i toksicitetsstudier med gentagne doser skyldtes primært en overdreven farmakodynamisk aktivitet af riociguat (hæmodynamiske virkninger og afslappende virkninger på den glatte muskulatur).

Hos voksende, juvenile og unge rotter blev der observeret virkninger på knogledannelsen. Hos juvenile rotter bestod ændringerne i fortykket spongios knogle og hyperostose og remodellering af metafyseal og diafyseal knogle, hvorimod der hos unge rotter blev observeret en samlet øget knoglemasse ved doser 10 gange den ubundne AUC hos den pædiatriske population. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt. Sådanne virkninger blev ikke observeret hos juvenile rotter ved doser  $\leq 2$  gange den ubundne AUC hos den pædiatriske population eller hos voksne rotter. Der blev ikke identificeret nye målorganer.

I et fertilitetsstudie hos rotter forekom der reduceret testikelvægt ved systemisk eksponering af ca. 7 gange den humane eksponering, hvorimod der ikke blev set nogen virkninger på fertiliteten hos mænd og kvinder. Der blev observeret en moderat passage over placentabarrieren. Toksicitetsstudier af udviklingen hos rotter og kaniner har vist reproduktionstoksicitet af riociguat. Hos rotter blev der observeret en øget hyppighed af hjertemisdannelser, samt en reduceret gestationshyppighed på grund af tidlig resorption ved maternel systemisk eksponering på ca. 8 gange den humane eksponering (2,5 mg 3 gange dagligt). Hos kaniner blev der observeret abort og føtal toksicitet startende ved systemisk eksponering af ca. 4 gange den humane eksponering (2,5 mg 3 gange dagligt).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

cellulose, mikrokrystallinsk  
crospovidon (type B)  
hypromellose 5 cP  
magnesiumstearat  
lactosemonohydrat  
natriumlaurilsulfat

#### Filmovertræk\*:

hydroxypropylcellulose

hypromellose 3 cP

propylenglycol (E 1520)

titandioxid (E 171)

\* jernoxid gul (E 172) (kun i 1 mg, 1,5 mg, 2 mg og 2,5 mg tabletter)

\* jernoxid rød (E 172) (kun i 2 mg og 2,5 mg tabletter)

#### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

#### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PP/aluminiumsfolieblister.

Pakningsstørrelser: 42, 84, 90 eller 294 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Adempas 0,5 filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. marts 2014

Dato for seneste fornyelse: 18. januar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter  
Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter  
Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter  
Adempas 2 mg filmovertrukne tabletter  
Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter  
riociguatum

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eller 2,5 mg riociguat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter  
294 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer (logo)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eller 2,5 mg

**17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER – PAKNINGER PÅ 42, 84, 90, 294 FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adempas 0,5 mg tabletter  
Adempas 1 mg tabletter  
Adempas 1,5 mg tabletter  
Adempas 2 mg tabletter  
Adempas 2,5 mg tabletter  
riociguatum

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer (Logo)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN





## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Adempas 0,5 mg fillovertrukne tabletter**  
**Adempas 1 mg fillovertrukne tabletter**  
**Adempas 1,5 mg fillovertrukne tabletter**  
**Adempas 2 mg fillovertrukne tabletter**  
**Adempas 2,5 mg fillovertrukne tabletter**

riociguat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Denne indlægsseddel er blevet skrevet som om personen, der tager lægemidlet, læser den. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte ”du” med ”dit barn” i hele indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Adempas
3. Sådan skal du tage Adempas
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Adempas indeholder det aktive stof riociguat, en guanylatcyklase (sGC)-stimulator. Det virker ved at udvide blodkarrene, der fører fra hjertet til lungerne.

Adempas anvendes til at behandle voksne og børn med visse former for pulmonal hypertension (forhøjet blodtryk i lungerne). Pulmonal hypertension er en tilstand, hvor disse blodkar bliver forsnævrede, og dermed gør det sværere for hjertet at pumpe blod gennem dem. Dette medfører højt blodtryk i blodkarrene. Da hjertet må arbejde hårdere end normalt, føler et menneske med pulmonal hypertension sig træt, svimmel og stakåndet.

Adempas udvider de forsnævrede arterier og forbedrer dermed evnen til at udføre fysisk aktivitet, dvs. gå længere.

Adempas anvendes til to typer pulmonal hypertension:

- **Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH).**  
Adempas-tabletter anvendes til at behandle CTEPH hos voksne patienter. Ved CTEPH er lungernes blodkar blokerede eller forsnævrede af blodpropper. Adempas kan anvendes til patienter med CTEPH, som ikke kan opereres, eller efter operationen hos patienter, som stadig har et forhøjet blodtryk i lungerne, eller hvor det vender tilbage.
- **Visse typer pulmonal arteriel hypertension (PAH).**  
Adempas-tabletter anvendes til at behandle PAH hos voksne og børn under 18 år med en legemsvægt på mindst 50 kg. Ved PAH er væggene i lungernes blodkar fortykkede, og

blodkarrene bliver forsnævrede. Adempas udskrives kun til visse former for PAH, dvs. idiopatisk PAH (årsagen til PAH er ikke kendt), arvelig PAH og PAH på grund af sygdom i bindevævet. Din læge vil undersøge dette. Adempas kan tages alene eller sammen med visse andre lægemidler, der anvendes til at behandle PAH.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Adempas

### Tag ikke Adempas, hvis du

- tager **PDE5-hæmmere** (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Det er lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk i lungearterierne (PAH) eller rejsningsproblemer hos mænd.
- har **svære leverproblemer** (svært nedsat leverfunktion).
- er **allergisk** over for riociguat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adempas (angivet i punkt 6).
- er **gravid**.
- tager **nitrater** eller **nitrogenoxiddonorer** (som f.eks. amylnitrit) af enhver slags, lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk, brystsmerte eller hjertesygdom. Dette omfatter også de såkaldte "poppers".
- tager andre lægemidler, der svarer til Adempas (**opløselig guanylatcyklase-stimulator**, såsom vericiguat). Tal med din læge, hvis du er i tvivl.
- har **lavt blodtryk** (systolisk blodtryk hos børn i alderen 6 til under 12 år under 95 mmHg, hos patienter over 12 år under 95 mmHg), før du starter den første behandling med dette lægemiddel.
- har for **højt blodtryk** i lungerne i forbindelse med dannelse af arvæv i lungerne af ukendt årsag (idiopatisk pulmonal pneumonitis).

Hvis noget af dette gælder for dig, **skal du først tale med din læge**, og ikke tage Adempas.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Adempas, hvis du

- for nylig har haft alvorlig **blødning fra lungen**.
- har gennemgået behandling for at holde op med at **hoste blod op** (bronkial arterieembolisering)
- tager **blodfortyndende lægemidler** (antikoagulantia), da de kan forårsage blødning fra lungerne. Din læge vil teste dit blod og måle dit blodtryk regelmæssigt.
- føler dig **stakåndet**. Dette kan skyldes væskeophobning i lungerne. Kontakt lægen, hvis dette sker.
- har symptomer på **lavt blodtryk** (hypotension), såsom svimmelhed, uklarhed eller besvimelse, eller hvis du tager medicin for at sænke dit blodtryk, eller medicin der øger vandladningen, eller hvis du har problemer med dit hjerte eller kredsløbet. Din læge kan vælge at overvåge dit blodtryk. Hvis du er over 65 år, har du en øget risiko for at få lavt blodtryk.
- tager lægemidler, som anvendes til at **behandle svampeinfektioner** (f.eks. ketoconazol, posaconazol, itraconazol) og lægemidler, som anvendes til at **behandle hiv-infektion** (f.eks. abacavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, lamivudin, rilpivirin, ritonavir og tenofovir). Din læge vil overvåge din helbredsstatus og bør overveje lavere startdosis af Adempas.
- er **i dialyse** eller hvis dine **nyrer ikke fungerer korrekt** (kreatininclearance < 30 ml/min), da anvendelsen af dette lægemiddel ikke anbefales.
- har **moderate leverproblemer** (nedsat leverfunktion).
- starter eller stopper med at **ryge** under behandlingen med dette lægemiddel, da dette kan påvirke niveauet af riociguat i dit blod.

### Børn og unge

Det bør undgås at anvende Adempas-tabletter til børn under 6 år og unge under 50 kg legemsvægt.

Virkning og sikkerhed er ikke fastlagt for følgende pædiatriske populationer:

- Børn i alderen under 6 år, på grund af sikkerhedshensyn.
- Børn med PAH med for lavt blodtryk:
  - i alderen 6 til under 12 år med under 90 mmHg ved behandlingens påbegyndelse
  - i alderen 12 til under 18 år med under 95 mmHg ved behandlingens påbegyndelse

- Børn og unge med andre former for lignende sygdomme, såsom CTEPH, i alderen under 18 år.

### Brug af andre lægemidler sammen med Adempas

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, især lægemidler, der anvendes til:

- højt blodtryk eller hjertesygdom (såsom **nitrater og amylnitrit** af enhver slags eller anden **opløselig guanylatcyklase-stimulator** (såsom **vericiguat**)). Du må ikke tage disse lægemidler sammen med Adempas.
- højt blodtryk i lungekarrene (lungearterier), da du ikke må tage visse lægemidler (**sildenafil** og **tadalafil**) sammen med Adempas. Andre lægemidler til højt blodtryk i lungekarrene, såsom **bosentan** og **iloprost**, kan anvendes sammen med Adempas, men du skal stadig fortælle det til lægen.
- rejsningsproblemer hos mænd (såsom **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**), da du ikke må tage disse lægemidler sammen med Adempas.
- svampeinfektioner (såsom **ketoconazol**, **posaconazol**, **itraconazol**) eller hiv-infektion (såsom **abacavir**, **atazanavir**, **cobicistat**, **darunavir**, **dolutegravir**, **efavirenz**, **elvitegravir**, **emtricitabin**, **rilpivirin** eller **ritonavir**). Alternative behandlingsmuligheder kan overvejes. Hvis du allerede tager et af disse lægemidler og starter på behandling med Adempas, vil din læge overvåge din helbredstilstand og overveje, om du skal have en lavere startdosis af Adempas.
- epilepsi (f.eks. **phenytoin**, **carbamazepin**, **phenobarbiton**)
- depression (**prikbladet perikon**)
- forebyggelse af afstødning af transplanterede organer (**ciklosporin**)
- led- og muskelsmerter (**nifluminsyre**)
- kræft (såsom **erlotinib**, **gefitinib**)
- mavesygdom eller halsbrand (**syreneutraliserende midler**, såsom **aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid**). Disse lægemidler skal tages mindst 2 timer før eller 1 time efter du tager Adempas
- kvalme, opkastning (såsom granisetron).

### Rygning

Hvis du ryger, anbefales det at du holder op, da rygning kan reducere virkningen af disse tabletter. Fortæl det til lægen hvis du ryger, eller holder op med at ryge under behandlingen. Det kan være nødvendigt at justere dosis.

### Prævention, graviditet og amning

#### *Prævention*

Kvinder og unge kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandling med Adempas.

#### *Graviditet*

Tag ikke Adempas under graviditeten. Det anbefales også at du tager en månedlig graviditetstest. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### *Amning*

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel, da det kan skade din baby. Du må ikke amme, når du tager dette lægemiddel. Din læge vil sammen med dig beslutte, at du enten skal holde op med at amme eller holde op med at tage Adempas.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Adempas påvirker i moderate grader evnen til at cykle, føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det kan forårsage bivirkninger, såsom svimmelhed. Du bør være klar over bivirkninger ved dette lægemiddel, før du cykler, fører motorkøretøj eller betjener maskiner (se punkt 4).

### **Adempas indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

### **Adempas indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

## **3. Sådan skal du tage Adempas**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Adempas-tabletter er tilgængelige til patienter i alderen 6 år og derover, der vejer mindst 50 kg.

Behandlingen bør kun påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af højt blodtryk i lungearterierne. I løbet af de første ugers behandling skal lægen måle dit blodtryk med regelmæssige mellemrum. Adempas findes i forskellige styrker, og ved at måle dit blodtryk regelmæssigt i begyndelsen af din behandling, vil lægen sikre, at du tager den korrekte dosis.

#### *Knusning af tabletter*

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, kan du tale med lægen om andre måder at tage Adempas på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller bløde madvarer, som æblemos, umiddelbart før du tager den.

### **Dosis**

Den anbefalede startdosis er 1-mg tablet, der tages 3 gange om dagen i 2 uger.

Tabletterne skal tages 3 gange om dagen, hver 6.-8. time. De kan generelt tages sammen med eller uden mad.

Men hvis du har en tendens til lavt blodtryk (hypotension), bør du ikke skifte fra at tage Adempas sammen med mad til at tage Adempas uden mad, da det kan påvirke hvordan du reagerer på Adempas.

I løbet af de første ugers behandling er det nødvendigt, at din læge måler dit blodtryk mindst hver anden uge. Din læge vil øge dosis hver 2. uge til et maksimum på 2,5 mg 3 gange dagligt (maksimal daglig dosis på 7,5 mg), medmindre du oplever meget lavt blodtryk. I dette tilfælde vil lægen ordinere Adempas til dig ved den højeste dosis, du har det godt med. Din læge vil vælge den bedste dosis. For nogle patienter kan en lavere dosis 3 gange dagligt være tilstrækkelig.

#### *Særlige hensyn for patienter med nyre- eller leverproblemer*

Fortæl det til din læge, hvis du har nyre- eller leverproblemer. Det kan være nødvendigt, at din læge justerer dosen. Hvis du har alvorlige leverproblemer, må du ikke tage Adempas.

#### *65 år og derover*

Hvis du er 65 år eller derover, vil din læge omhyggeligt justere din dosis af Adempas, da du kan have en større risiko for lavt blodtryk.

#### *Særlige hensyn for patienter, der ryger*

Fortæl det til din læge, hvis du starter eller stopper med at ryge under behandlingen med dette lægemiddel. Din læge kan justere dosen.

### **Hvis du har taget for meget Adempas**

Kontakt venligst lægen, hvis du har taget for meget Adempas, og du bemærker bivirkninger (se punkt 4). Hvis dit blodtryk falder (hvilket kan gøre dig svimmel) kan du have behov for øjeblikkelig medicinsk behandling.

### **Hvis du har glemt at tage Adempas**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du springer en dosis over, skal du fortsætte med den næste dosis som planlagt.

### **Hvis du holder op med at tage Adempas**

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at tale med din læge, da medicinen forhindrer, at din sygdom fremskrider. Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel i 3 dage eller længere, skal du fortælle det til lægen, før du igen begynder at tage dette lægemiddel.

### **Hvis du skifter mellem at tage sildenafil eller tadalafil og Adempas**

Du skal have en pause mellem indtagelsen af det tidligere og det nye lægemiddel for at undgå interaktion:

#### *Skift til Adempas*

- Tag eller giv Adempas tidligst 24 timer efter, at du er holdt op med sildenafil.
- Tag eller giv Adempas tidligst 48 timer efter, at du er holdt op med tadalafil, hvis du er voksen, og efter 72 timer, hvis du er et barn.

#### *Skift fra Adempas*

- Hold op med at tage eller give Adempas i mindst 24 timer, før du begynder at bruge en PDE5-hæmmer (f.eks. sildenafil eller tadalafil).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest **alvorlige** bivirkninger **hos voksne** er:

- **ophostning af blod** (hæmoptyse) (almindelig bivirkning, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- **akut blødning fra lungerne** (pulmonal hæmoragi) kan medføre ophostning af blod. Tilfælde med dødelig udgang er observeret (ikke almindelig bivirkning, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Hvis dette forekommer, skal du **straks kontakte lægen**, da du kan have behov for akut medicinsk behandling.

### **Samlet liste med mulige bivirkninger:**

**Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- hovedpine
- svimmelhed
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- hævede arme og ben (perifert ødem)
- diarré
- kvalme eller opkastning

**Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Betændelsestilstand i maven (gastritis)
- betændelsestilstand i fordøjelsessystemet (gastroenteritis)
- reduktion i antallet af røde blodlegemer (anæmi), ses som bleg hud, svaghed eller åndenød
- opmærksomhed på et uregelmæssigt, kraftigt eller hurtigt hjerteslag (hjerterbanken)

- lavt blodtryk (hypotension)
- næseblod (epistaxis)
- besvær med at trække vejret gennem næsen (tilstopning af næsen)
- smerter i maven, tarmen eller bughulen (gastrointestinale og abdominale smerter)
- halsbrand (gastroøsofageal refluks sygdom)
- synkebesvær (dysfagi)
- forstoppelse
- oppustethed (udspilet abdomen)

### **Bivirkninger hos børn**

Generelt svarede de bivirkninger, der blev observeret hos **børn i alderen 6 til 17 år** behandlet med Adempas, til de bivirkninger, der blev observeret hos voksne. De **hyppigste** bivirkninger hos **børn** var:

- **lavt blodtryk** (hypotension) (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer),
- **hovedpine** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteret og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Adempas indeholder:**

- **Aktivt stof:** Riociguat.  
*Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter*  
 Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg riociguat.  
*Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter*  
 Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg riociguat.  
*Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter*  
 Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,5 mg riociguat.  
*Adempas 2 mg filmovertrukne tabletter*  
 Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg riociguat.  
*Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter*  
 Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg riociguat.

- **Øvrige indholdsstoffer:**

*Tabletterne:* Cellulose, mikrokrystallinsk, crospovidon (type B), hypromellose 5 cP, lactosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumlaurilsulfat (se sidst i punkt 2 for yderligere information om lactose)

*Filmovertræk:* Hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylenglycol (E 1520) og titandioxid (E 171)

Adempas 1 mg og 1,5 mg tabletter indeholder også jernoxid, gul (E 172).

Adempas 2 mg og 2,5 mg tabletter indeholder også jernoxid, gul (E 172) og jernoxid, rød (E 172).

**Udseende og pakningsstørrelser**

Adempas er en filmovertrukket tablet:

*Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter*

- *0,5 mg tablet:* Hvide, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 0,5 og et "R" på den anden side

*Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter*

- *1 mg tablet:* Lysegule, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 1 og et "R" på den anden side

*Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter*

- *1,5 mg tablet:* Gul-orange, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 1,5 og et "R" på den anden side

*Adempas 2,0 mg filmovertrukne tabletter*

- *2 mg tablet:* Lys-orange, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 2 og et "R" på den anden side

*Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter*

- *2,5 mg tablet:* Rød-orange, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm præget med Bayer-korset på den ene side og med 2,5 og et "R" på den anden side

De er tilgængelige i pakninger med:

- 42 tabletter: to gennemsigtige kalender-blisters med 21 tabletter i hver
- 84 tabletter: fire gennemsigtige kalender-blisters med 21 tabletter i hver
- 90 tabletter: fem gennemsigtige kalender-blisters med 18 tabletter i hver
- 294 tabletter: fjorten gennemsigtige kalender-blisters med 21 tabletter i hver

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**Fremstiller**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland



Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>