|  |
| --- |
| Bei diesem Dokument handelt es sich um die genehmigte Produktinformation für Adempas, wobei die Änderungen seit dem vorherigen Verfahren, die sich auf die Produktinformation (EMEA/H/C/002737/X/0041) auswirken, unterstrichen sind.Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas>  |

**ANHANG I**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Adempas 0,5 mg Filmtabletten

Adempas 1 mg Filmtabletten

Adempas 1,5 mg Filmtabletten

Adempas 2 mg Filmtabletten

Adempas 2,5 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Adempas 0,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Riociguat.

Adempas 1 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1 mg Riociguat.

Adempas 1,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 1,5 mg Riociguat.

Adempas 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2 mg Riociguat.

Adempas 2,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Riociguat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

*Adempas 0,5 mg Filmtabletten*

Jede 0,5 mg Filmtablette enthält 37,8 mg Lactose (als Monohydrat).

*Adempas 1 mg Filmtabletten*

Jede 1 mg Filmtablette enthält 37,2 mg Lactose (als Monohydrat).

*Adempas 1,5 mg Filmtabletten*

Jede 1,5 mg Filmtablette enthält 36,8 mg Lactose (als Monohydrat).

*Adempas 2 mg Filmtabletten*

Jede 2 mg Filmtablette enthält 36,3 mg Lactose (als Monohydrat).

*Adempas 2,5 mg Filmtabletten*

Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 35,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

* *0,5 mg Tablette:* Weiße, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 0,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
* *1 mg Tablette:* Blassgelbe, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
* *1,5 mg Tablette:* Gelborange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
* *2 mg Tablette:* Blassorange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 2 und einem „R“ gekennzeichnet sind.
* *2,5 mg Tablette:* Rotorange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 2,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO‑Funktionsklassen (FK) II bis III mit

* inoperabler CTEPH,
* persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung,

zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

*Erwachsene*

Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO‑Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

*Kinder und Jugendliche*

Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit PAH der WHO‑Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der CTEPH oder PAH hat.

Dosierung

*Anfangsdosis*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 mg 3‑mal täglich für 2 Wochen. Die Tabletten sollten 3‑mal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Dosistitration*

Erwachsene Patienten

Die Dosis sollte in 2‑Wochen-Intervallen um 0,5 mg 3‑mal täglich bis zu maximal 2,5 mg 3‑mal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck ≥ 95 mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH‑Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg 3‑mal täglich möglicherweise ein angemessenes Ansprechen bezüglich der 6‑Minuten‑Gehstrecke (6MWD) erreicht werden (siehe Abschnitt 5.1). Fällt der systolische Blutdruck unter 95 mmHg, sollte die Dosis beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck während der Titrationsphase unter 95 mmHg fällt und der Patient zudem Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist, sollte die zu diesem Zeitpunkt gegebene Dosis um 0,5 mg 3‑mal täglich verringert werden.

Kinder und Jugendliche mit PAH von 6 bis < 18 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg

Adempas steht als Tablette zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg zur Verfügung.

Die Dosistitration von Riociguat ist auf Grundlage des systolischen Blutdrucks des Patienten und der allgemeinen Verträglichkeit vorzunehmen und liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Wenn der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist und der systolische Blutdruck in der Altersgruppe der 6 bis < 12‑Jährigen bei ≥ 90 mmHg bzw. in der Altersgruppe der 12 bis < 18‑Jährigen bei ≥ 95 mmHg liegt, sollte die Dosis in 2‑Wochen-Intervallen um 0,5 mg 3‑mal täglich bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2,5 mg 3‑mal täglich erhöht werden.

Wenn der systolische Blutdruck unter diese vorgegebenen Werte fällt, sollte die Dosierung beibehalten werden, sofern der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck zu irgendeiner Zeit während der Dosistitrationsphase unter die vorgegebenen Werte fällt und der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie zeigt, sollte die gegenwärtige Dosis um 0,5 mg 3‑mal täglich verringert werden.

*Erhaltungsdosis*

Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten.

Die tägliche maximale Gesamtdosis beträgt 7,5 mg (das heißt 2,5 mg 3‑mal täglich) bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg.

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche mit PAH mit einem Körpergewicht von unter 50 kg

Adempas steht als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung, um Kinder und Jugendliche mit PAH im Alter von mindestens 6 Jahren und einem Körpergewicht von unter 50 kg zu behandeln – siehe Fachinformation von Adempas Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für weitere Hinweise. Die Patienten können während der Therapie, aufgrund von Änderungen des Körpergewichts, zwischen Tabletten und der Suspension zum Einnehmen wechseln.

*Absetzen der Behandlung*

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, sollte die Behandlung erneut mit 1 mg 3‑mal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

*Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5-(PDE5)‑Hemmern und Riociguat*

Sildenafil muss bei Erwachsenen und Kindern mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.

Tadalafil muss bei Erwachsenen mindestens 48 Stunden und bei Kindern mindestens 72 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.

Riociguat muss bei Erwachsenen und Kindern mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE5‑Hemmers abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1).

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, demzufolge ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

*Leberfunktionsstörung*

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörung vor.

*Nierenfunktionsstörung*

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin‑Clearance < 80‑30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung vor.

*Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)‑Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten*

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P‑gp/BCRP wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhöht die Exposition gegenüber Riociguat (siehe Abschnitt 4.5). Zu Beginn der Behandlung mit Riociguat sollte bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi‑Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, eine Anfangsdosis von 0,5 mg 3‑mal täglich in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Riociguat-Dosen von 1,0 mg oder mehr behandelt werden, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren für CYP-Proteine/P‑gp und BCRP erhalten haben.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat ist in den folgenden pädiatrischen Patientengruppen nicht nachgewiesen:

* Kinder im Alter von < 6 Jahren (siehe Abschnitt 4.1) aufgrund von Sicherheitsbedenken. Präklinische Daten zeigen Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3).
* Kinder mit PAH im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3)
* Kinder und Jugendliche mit PAH im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3)
* Kinder und Jugendliche mit CTEPH im Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.1)

Es liegen keine klinischen Studiendaten vor. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patientengruppen nicht empfohlen.

*Raucher*

Raucher sollten aufgrund des Risikos eines geringeren Ansprechens angewiesen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Tagesdosis von 2,5 mg 3‑mal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Eine Dosisverringerung kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

*Nahrungsmittel*

Riociguat kann im Allgemeinen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei Patienten, die zu Hypotonie neigen, wird als Vorsichtsmaßnahme ein Wechsel zwischen der Einnahme von Riociguat zu den Mahlzeiten und auf nüchternen Magen nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat im Nüchternzustand im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten erhöht sind (siehe Abschnitt 5.2).

*Zerstoßene Tabletten*

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, ganze Tabletten zu schlucken, können Adempas-Tabletten unmittelbar vor der Anwendung zerstoßen und mit Wasser oder weichen Nahrungsmitteln gemischt und dann oral gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

**4.3 Gegenanzeigen**

* Gleichzeitige Anwendung von PDE5‑Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
* Schwere Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh C).
* Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
* Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).
* Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid‑Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“ (siehe Abschnitt 4.5).
* Gleichzeitige Anwendung mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.
* Behandlungsbeginn bei
* Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg,
* Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg.
* Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) (siehe Abschnitt 5.1).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei pulmonaler arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist die pulmonale Endarteriektomie die Therapie der Wahl, da sie eine potenziell kurative Option ist. Entsprechend der üblichen medizinischen Praxis sollte eine Begutachtung der Operabilität durch Experten vor der Behandlung mit Riociguat durchgeführt werden.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatatoren können möglicherweise den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht zu ziehen und die Behandlung mit Riociguat abzusetzen.

Blutung der Atemwege

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Das Risiko einer schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Blutung der Atemwege kann durch die Behandlung mit Riociguat möglicherweise weiter erhöht werden, insbesondere bei bestehenden Risikofaktoren wie kürzlich aufgetretenen Episoden schwerwiegender Hämoptoe einschließlich solcher, die durch Bronchialarterienembolisation behandelt wurden. Riociguat sollte bei Patienten mit schwerwiegender Hämoptoe in der Vorgeschichte oder bei denjenigen, die sich schon einmal einer Bronchialarterienembolisation unterziehen mussten, vermieden werden. Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Schwerwiegende Blutungen traten bei 2,4 % (12/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen. Eine schwerwiegende Hämoptoe trat bei 1 % (5/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen, einschließlich einem Ereignis mit tödlichem Verlauf. Die schwerwiegenden Blutungsereignisse schlossen zudem 2 Patientinnen mit vaginaler Blutung, 2 Patienten mit Blutungen an der Katheterstelle sowie je einen Patienten mit subduralem Hämatom, Hämatemesis und intra-abdominalen Blutungen ein.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z. B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion).

Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten älter als 65 Jahre besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Daher sollte die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über erwachsene Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu erwachsenen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen der Leber (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Verhütung

Riociguat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Riociguat mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

*Adempas enthält Laktose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

*Adempas enthält Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Daher ist das absolute Ausmaß an Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt. Die bei Erwachsenen erfassten Daten zu Wechselwirkungen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

*Nitrate*

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat‑Dosis (2,5 mg Tabletten 3‑mal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*PDE5‑Hemmer*

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH‑Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg 3‑mal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12‑wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH‑Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg 3‑mal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg 3‑mal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5‑Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

RESPITE war eine 24‑wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE5‑Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH‑Patienten, die stabil auf PDE5‑Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO‑Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE5‑Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des N‑terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NT‑proBNP) (‑347 pg/ml) sowie der prozentualen Verteilung der WHO‑Funktionsklassen I/II/III/IV (2 % / 52 % / 46 % / 0 %) und des Herzindex (+0,3 l/min/m2).

*Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase*

Eine gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Warfarin/Phenprocoumon*

Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.

*In vivo* wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9‑Substrat Warfarin kommt.

*Acetylsalicylsäure*

Riociguat hatte bei Menschen weder zusätzlichen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit, noch beeinträchtigte es die Thrombozytenaggregation.

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2)‑vermittelte oxidative Verstoffwechselung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

*Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)‑Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)*

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP‑Proteine und P‑Gp/BCRP, wie Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) führt zu einer deutlichen Erhöhung der Riociguat-Exposition: Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren Cmax um circa 30 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der mittleren Cmax um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist für jeden Patienten einzeln abzuwägen, bevor Riociguat bei Patienten verschrieben wird, die stabile Dosen starker „Multi Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Riociguat bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi‑Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die stabile Dosen von Riociguat erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi‑Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da aufgrund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.

*Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren für CYP1A1, UGT1A1 und UGT1A9*

Von den *in vitro* untersuchten rekombinanten CYP‑Isoformen katalysierte CYP1A1 die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat am wirksamsten. Die Klasse der Tyrosinkinase‑Hemmer wurde als potente Inhibitoren von CYP1A1 identifiziert, wobei Erlotinib und Gefitinib *in vitro* die stärkste Hemmwirkung aufwiesen. Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Hemmung von CYP1A1 können daher zu einer erhöhten Riociguat-Exposition führen, insbesondere bei Rauchern (siehe Abschnitt 5.2). Starke CYP1A1‑Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Inhibitoren der UDP‑Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M‑1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

*Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP*

Arzneimittel, die starke P‑Gp/BCRP‑Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH‑Wert erhöhen*

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH‑Wert des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen, kann möglicherweise zu einer niedrigeren oralen Bioverfügbarkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung des Antazidums Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid verringerte die mittlere AUC von Riociguat um 34 % und die mittlere Cmax um 56 % (siehe Abschnitt 4.2). Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

*Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren*

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4‑Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4‑Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

*Rauchen*

Bei Zigarettenrauchern ist die Riociguat-Exposition um 50‑60 % verringert (siehe Abschnitt 5.2). Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind *in vitro* starke CYP1A1‑Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1‑vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Riociguat und sein Hauptmetabolit haben in therapeutischen Plasmakonzentrationen *in vitro* weder eine hemmende noch induzierende Wirkung auf die wichtigsten CYP‑Isoformen (einschließlich CYP3A4) oder Transporter (z. B. P‑Gp/BCRP).

Patientinnen dürfen während der Behandlung mit Riociguat nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei gesunden weiblichen Freiwilligen hat die gleichzeitige Gabe von Riociguat (2,5 mg 3‑mal täglich) keine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol gezeigt. Basierend auf dieser Studie und da Riociguat keine induzierende Wirkung auf die maßgeblichen Stoffwechselenzyme hat, ist eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit anderen hormonellen Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Riociguat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und Plazentagängigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Riociguat ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei stillenden Frauen vor. Daten vom Tier weisen darauf hin, dass Riociguat in die Milch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen soll Riociguat während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien mit Riociguat beim Menschen zur Beurteilung der Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt. In einer Studie zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden verringerte Hodengewichte beobachtet, jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Riociguat hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, einschließlich der Fähigkeit Fahrrad zu fahren, und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Schwindel berichtet, welcher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten darauf achten, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Fahrrad fahren, ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Riociguat bei Erwachsenen wurde im Rahmen von Phase III‑Studien bei 650 CTEPH‑ und PAH‑Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhielten, untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Unter längerer Beobachtung in nicht-kontrollierten Langzeit-Folgestudien war das Sicherheitsprofil dem in den Placebo-kontrollierten Phase III‑Studien beobachteten ähnlich.

Die meisten Nebenwirkungen werden durch eine Relaxation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen oder im Gastrointestinaltrakt verursacht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei ≥ 10 % der mit Riociguat (bis zu 2,5 mg 3‑mal täglich) behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerz, Schwindel, Dyspepsie, periphere Ödeme, Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen.

Schwerwiegende Hämoptoe und Lungenblutung, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden bei mit Riociguat behandelten Patienten mit CTEPH oder PAH beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil von Riociguat schien bei Patienten mit CTEPH und PAH ähnlich zu sein, daher werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die aus den Placebo-kontrollierten 12‑ und 16‑wöchigen klinischen Studien stammen, gepoolt in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (siehe Tabelle 1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Riociguat berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1:** In den Phase III‑Studien berichtete Nebenwirkungen von Riociguat bei erwachsenen Patienten (gepoolte Daten aus CHEST 1 und PATENT 1)

| MedDRA-Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen |  | Gastroenteritis |  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |  | Anämie (einschl. entsprechende Laborparameter) |  |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel,Kopfschmerz |  |  |
| Herzerkrankungen |  | Palpitationen |  |
| Gefäßerkrankungen |  | Hypotonie |  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |  | Hämoptoe,Epistaxis,Verstopfte Nase | Lungenblutung\* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Dyspepsie,Diarrhoe,Übelkeit,Erbrechen | Gastritis,Gastro-ösophageale Refluxkrankheit,Dysphagie,Gastrointestinale und abdominale Schmerzen,Obstipation,Geblähter Bauch |  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Periphere Ödeme |  |  |

\* Lungenblutung mit Todesfolge wurde in nicht-kontrollierten Folgestudien zur Langzeitbeobachtung berichtet

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Riociguat wurde bei 24 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren 24 Wochen lang in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie (PATENT-CHILD) untersucht. Die Studie umfasste eine individuelle Dosistitrationsphase beginnend mit 1 mg (auf das Körpergewicht angepasst) über 8 Wochen hinweg und eine Erhaltungsphase von bis zu 16 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), gefolgt von einer optionalen Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung. Die häufigsten Nebenwirkungen, einschließlich der in der Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung aufgetretenen Nebenwirkungen, waren Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 4/24 bzw. 2/24 Patienten auftraten.

Insgesamt stimmen die Sicherheitsdaten mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei Erwachsenen wurde eine unbeabsichtigte Überdosierung mit täglichen Gesamtdosen von 9 bis 25 mg Riociguat über 2 bis 32 Tage berichtet. Die Nebenwirkungen waren mit denen bei niedrigeren Dosen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden.

Im Fall einer ausgeprägten Hypotonie kann möglicherweise eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung erforderlich sein.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika (Antihypertonika bei pulmonalarterieller Hypertonie),

ATC‑Code: C02KX05

Wirkmechanismus

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die ein Enzym des kardiopulmonalen Systems und der Rezeptor für Stickstoffmonoxid (NO) ist. Wenn NO an sGC bindet, katalysiert das Enzym die Synthese des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)‑Signalmoleküls. Intrazelluläres cGMP spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Prozessen, die Gefäßtonus, Proliferation, Fibrose und Entzündung beeinflussen.

Die pulmonale Hypertonie ist mit endothelialer Dysfunktion, eingeschränkter NO‑Synthese und ungenügender Stimulation des NO‑sGC‑cGMP‑Weges assoziiert.

Riociguat verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Durch Stabilisierung der NO‑sGC-Bindung erhöht es die Empfindlichkeit von sGC gegenüber endogenem NO. Riociguat stimuliert sGC aber auch direkt und unabhängig von NO.

Riociguat stellt den NO‑sGC‑cGMP‑Weg wieder her und führt zu einer erhöhten cGMP-Produktion.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wiederherstellung des NO‑sGC‑cGMP‑Weges durch Riociguat führt zu einer signifikanten Verbesserung der pulmonalvaskulären Hämodynamik und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Riociguat und hämodynamischen Parametern wie systemischem und pulmonalem Gefäßwiderstand, systolischem Blutdruck und Herzminutenvolumen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit CTEPH*

Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, Placebo-kontrollierte Phase III‑Studie (CHEST‑1) wurde mit 261 erwachsenen Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) (72 %) oder persistierender oder rezidivierender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA; 28 %) durchgeführt.

Während der ersten 8 Wochen wurde Riociguat alle 2 Wochen entsprechend des systolischen Blutdrucks des Patienten sowie Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie auf die individuell optimale Dosis titriert (Bereich 0,5 mg bis 2,5 mg 3‑mal täglich), welche dann weitere 8 Wochen beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Placebo-korrigierte Veränderung der 6‑Minuten‑Gehstrecke (6MWD) bei der letzten Visite (Woche 16) gegenüber dem Ausgangswert.

Bei der letzten Visite betrug der Anstieg der 6MWD bei mit Riociguat behandelten Patienten 46 m (95 % Konfidenzintervall (KI): 25 m bis 67 m; p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse innerhalb der wichtigsten ausgewerteten Subgruppen waren konsistent (ITT‑Analyse, siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Auswirkungen von Riociguat auf die 6MWD in CHEST‑1 bei der letzten Visite

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gesamte Patientenpopulation** | **Riociguat****(n = 173)** | **Placebo****(n = 88)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 342[82] | 356[75] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 39[79] | ‑6[84] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI, [p‑Wert] | 4625 bis 67 [< 0,0001] |
| **Patientenpopulation mit FK III** | **Riociguat****(n = 107)** | **Placebo****(n = 60)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 326[81] | 345[73] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 38[75] | ‑17[95] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 5629 bis 83 |
| **Patientenpopulation mit FK II** | **Riociguat****(n = 55)** | **Placebo****(n = 25)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 387[59] | 386[64] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 45[82] | 20[51] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 25‑10 bis 61 |
| **Inoperable Patientenpopulation** | **Riociguat****(n = 121)** | **Placebo****(n = 68)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 335[83] | 351[75] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 44[84] | ‑8[88] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 5429 bis 79 |
| **Patientenpopulation mit CTEPH post‑PEA** | **Riociguat****(n = 52)** | **Placebo****(n = 20)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 360[78] | 374[72] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 27[68] | 1,8[73] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 27‑10 bis 63 |

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ging einher mit Verbesserungen mehrerer klinisch relevanter sekundärer Endpunkte. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Verbesserungen zusätzlicher hämodynamischer Parameter.

**Tabelle 3:** Auswirkungen von Riociguat in CHEST‑1 auf PVR, NT‑proBNP und WHO‑Funktionsklasse bei der letzten Visite

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat****(n = 151)** | **Placebo****(n = 82)** |
| Ausgangswert (dyn·s·cm‑5)[SD] | 790,7[431,6] | 779,3[400,9] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (dyn·s·cm‑5)[SD] | ‑225,7[247,5] | 23,1[273,5] |
| Placebo-korrigierte Differenz (dyn·s·cm‑5)95 %‑KI, [p‑Wert] | ‑246,4‑303,3 bis ‑189,5 [< 0,0001] |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat****(n = 150)** | **Placebo****(n = 73)** |
| Ausgangswert (ng/l)[SD] | 1.508,3[2.337,8] | 1.705,8[2.567,2] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (ng/l)[SD] | ‑290,7[1.716,9] | 76,4[1.446,6] |
| Placebo-korrigierte Differenz (ng/l)95 %‑KI, [p‑Wert] | ‑444,0‑843,0 bis ‑45,0 [< 0,0001] |
| **Änderung der WHO‑Funktionsklasse** | **Riociguat****(n = 173)** | **Placebo****(n = 87)** |
| Verbessert | 57 (32,9 %) | 13 (14,9 %) |
| Unverändert | 107 (61,8 %) | 68 (78,2 %) |
| Verschlechtert | 9 (5,2 %) | 6 (6,9 %) |
| p‑Wert | 0,0026 |

PVR = Pulmonalvaskulärer Widerstand

Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten, traten in beiden Behandlungsgruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf (individuelle Riociguat‑Dosistitration (IDT) 1,0‑2,5 mg: 2,9 %; Placebo: 2,3 %).

Langzeitbehandlung der CTEPH

Eine offene Folgestudie (CHEST‑2) umfasste 237 erwachsene Patienten, die bereits die CHEST‑1-Studie durchlaufen hatten. Am Ende der Studie betrug die mittlere (SD) Behandlungsdauer in der Gesamtgruppe 1285 (709) Tage und die mediane Dauer betrug 1174 Tage (im Bereich von 15 bis 3512 Tagen). Insgesamt wurden 221 Patienten (93,2 %) für eine Dauer von ungefähr 1 Jahr (mindestens 48 Wochen), 205 Patienten (86,5 %) für ungefähr 2 Jahre (mindestens 96 Wochen) und 142 Patienten (59,9 %) für ungefähr 3 Jahre (mindestens 144 Wochen) behandelt. Die Behandlungsexposition betrug insgesamt 834 Personenjahre.

Das Sicherheitsprofil in CHEST‑2 war dem in den Pivotalstudien beobachteten ähnlich. Nach Behandlung mit Riociguat verbesserte sich die mittlere 6‑Minuten‑Gehstrecke (6MWD) in der Gesamtpopulation nach 12 Monaten um 53 m (n=208), nach 24 Monaten um 48 m (n=182) und nach 36 Monaten um 49 m (n=117) im Vergleich zum Ausgangswert. Verbesserungen in der 6MWD hielten bis zum Ende der Studie an.

Tabelle 4 zeigt den Anteil der Patienten\* mit Änderungen in der WHO-Funktionsklasse während der Riociguat-Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.

**Tabelle 4: CHEST-2: Änderungen in der WHO-Funktionsklasse**

|  |
| --- |
|  | Änderungen in der WHO-Funktionsklasse (n (%) der Patienten) |
| Behandlungsdauer in CHEST-2 | Verbessert | Unverändert | Verschlechtert |
| 1 Jahr (n=217) | 100 (46 %) | 109 (50 %) | 6 (3 %) |
| 2 Jahre (n=193) | 76 (39 %) | 111 (58 %) | 5 (3 %) |
| 3 Jahre (n=128) | 48 (38 %) | 65 (51 %) | 14 (11 %) |
| \*Patienten nahmen an der Studie teil bis das Arzneimittel zugelassen und in ihren Ländern im Handel verfügbar war. |

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 89 % nach 3 Jahren Behandlung mit Riociguat.

*Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH*

Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT‑1) wurde mit 443 erwachsenen PAH‑Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg 3‑mal täglich: n = 254, Placebo: n = 126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg 3‑mal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n = 63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen ERA (43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %).

Während der ersten 8 Wochen wurde Riociguat alle 2 Wochen entsprechend des systolischen Blutdrucks des Patienten sowie Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie auf die individuell optimale Dosis titriert (Bereich 0,5 mg bis 2,5 mg 3‑mal täglich), welche dann weitere 4 Wochen beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Placebo-korrigierte Veränderung der 6‑Minuten-Gehstrecke (6MWD) bei der letzten Visite (Woche 12) gegenüber dem Ausgangswert.

Bei der letzten Visite betrug der Anstieg der 6MWD bei der individuellen Riociguat‑Dosistitration (IDT) 36 m (95 %‑KI: 20 m bis 52 m; p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo. Therapie-naive Patienten (n = 189) verbesserten sich um 38 m, vorbehandelte Patienten (n = 191) um 36 m (ITT‑Analyse, siehe Tabelle 5). Eine weitere, exploratorische Subgruppenanalyse ergab einen Behandlungseffekt von 26 m (95 %‑KI: 5 m bis 46 m) bei mit ERA vorbehandelten Patienten (n = 167) und einen Behandlungseffekt von 101 m (95 %‑KI: 27 m bis 176 m) bei mit Prostacyclin-Analoga vorbehandelten Patienten (n = 27).

**Tabelle 5:** Auswirkungen von Riociguat auf die 6MWD in PATENT‑1 bei der letzten Visite

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Gesamte Patientenpopulation** | **Riociguat IDT****(n = 254)** | **Placebo****(n = 126)** | **Riociguat CT****(n = 63)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI, [p‑Wert] | 3620 bis 52 [< 0,0001] |  |
| **Patientenpopulation mit FK III** | **Riociguat IDT****(n = 140)** | **Placebo****(n = 58)** | **Riociguat CT****(n = 39)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 31[64] | ‑27[98] | 29[94] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 5835 bis 81 |  |
| **Patientenpopulation mit FK II** | **Riociguat IDT****(n = 108)** | **Placebo****(n = 60)** | **Riociguat CT****(n = 19)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 10‑11 bis 31 |  |
| **Population Therapie-naiver Patienten** | **Riociguat IDT****(n = 123)** | **Placebo****(n = 66)** | **Riociguat CT****(n = 32)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 3814 bis 62 |  |
| **Patientenpopulation mit Vorbehandlung** | **Riociguat IDT****(n = 131)** | **Placebo****(n = 60)** | **Riociguat CT****(n = 31)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 3615 bis 56 |  |

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ging einher mit konsistent anhaltenden Verbesserungen mehrerer klinisch relevanter sekundärer Endpunkte. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Verbesserungen zusätzlicher hämodynamischer Parameter (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Auswirkungen von Riociguat in PATENT‑1 auf PVR und NT‑proBNP bei der letzten Visite

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat IDT****(n = 232)** | **Placebo****(n = 107)** | **Riociguat CT****(n = 58)** |
| Ausgangswert (dyn·s·cm‑5)[SD] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Mittlere Veränderung gegenüber PVR-Ausgangswert (dyn·s·cm‑5)[SD] | ‑223[260,1] | ‑8,9[316,6] | ‑167,8[320,2] |
| Placebo-korrigierte Differenz (dyn·s·cm‑5)95 %‑KI, [p‑Wert] | ‑225,7‑281,4 bis ‑170,1 [< 0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat IDT****(n = 228)** | **Placebo****(n = 106)** | **Riociguat CT****(n = 54)** |
| Ausgangswert (ng/l)[SD] | 1.026,7[1.799,2] | 1.228,1[1.774,9] | 1.189,7[1.404,7] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (ng/l)[SD] | ‑197,9[1.721,3] | 232,4[1.011,1] | ‑471,5[913,0] |
| Placebo-korrigierte Differenz (ng/l)95 %‑KI, [p‑Wert] | ‑431,8‑781,5 bis ‑82,1 [< 0,0001] |  |
| **Änderung der WHO‑Funktionsklasse** | **Riociguat IDT****(n = 254)** | **Placebo****(n = 125)** | **Riociguat CT****(n = 63)** |
| Verbessert | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Unverändert | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Verschlechtert | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| p‑Wert | 0,0033 |  |

Bei mit Riociguat behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (p = 0,0046; stratifizierter Log-Rank-Test) (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Auswirkungen von Riociguat in PATENT‑1 auf das Auftreten von Ereignissen einer Verschlechterung des klinischen Zustands

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Auftreten einer Verschlechterung des klinischen Zustands** | **Riociguat IDT****(n = 254)** | **Placebo****(n = 126)** | **Riociguat CT****(n = 63)** |
| Patienten mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
|  Tod | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Stationäre Aufnahme aufgrund einer PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  Verringerung der 6MWD wegen PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Anhaltende Verschlechterung der Funktionsklasse aufgrund einer PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Beginn einer neuen Behandlung der PH | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Bei mit Riociguat behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des CR 10 Borg Dyspnoe-Wertes (mittlere Änderung vom Ausgangswert (SD): Riociguat ‑0,4 (2), Placebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten in beiden Riociguat-Behandlungsgruppen weniger häufig auf als in der Placebogruppe (Riociguat IDT 1,0‑2,5 mg: 3,1 %; Riociguat CT: 1,6 %; Placebo: 7,1 %).

Langzeitbehandlung der PAH

Eine offene Folgestudie (PATENT‑2) umfasste 396 erwachsene Patienten, die die PATENT‑1‑Studie durchlaufen hatten.

In PATENT‑2 betrug die mittlere (SD) Behandlungsdauer in der Gesamtgruppe (Exposition in PATENT‑1 nicht enthalten) 1375 (772) Tage und die mediane Dauer betrug 1331 Tage (im Bereich von 1 bis 3565 Tagen). Insgesamt betrug die Behandlungsexposition ungefähr 1 Jahr (mindestens 48 Wochen) für 90 %, 2 Jahre (mindestens 96 Wochen) für 85 % und 3 Jahre (mindestens 144 Wochen) für 70 % der Patienten. Die Behandlungsexposition betrug insgesamt 1491 Personenjahre.

Das Sicherheitsprofil in PATENT‑2 war dem in den Pivotalstudien beobachteten ähnlich. Nach Behandlung mit Riociguat verbesserte sich die mittlere 6MWD in der Gesamtpopulation nach 12 Monaten um 50 m (n=347), nach 24 Monaten um 46 m (n=311) und nach 36 Monaten um 46 m (n=238) im Vergleich zum Ausgangswert. Verbesserungen in der 6MWD hielten bis zum Ende der Studie an.

Tabelle 8 zeigt den Anteil der Patienten\* mit Änderungen in der WHO-Funktionsklasse während der Riociguat-Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.

**Tabelle 8: PATENT**‑**2: Änderungen in der WHO-Funktionsklasse**

|  |
| --- |
|  | Änderungen in der WHO-Funktionsklasse(n (%) der Patienten) |
| Behandlungsdauer in PATENT‑2 | Verbessert | Unverändert | Verschlechtert |
| 1 Jahr (n=358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 Jahre (n=321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 Jahre (n=257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Patienten nahmen an der Studie teil bis das Arzneimittel zugelassen und in ihren Ländern im Handel verfügbar war. |

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 88 % nach 3 Jahren Behandlung mit Riociguat.

*Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PAH*

PATENT-CHILD

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat 3‑mal täglich über 24 Wochen wurde in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie mit 24 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (Median: 9,5 Jahre) untersucht. Aufgenommen wurden nur Patienten, die stabile Dosen eines ERA (n = 15, 62,5 %) oder eines ERA + Prostacyclin-Analogons (PCA) (n = 9, 37,5 %) erhielten. Die Patienten setzten ihre PAH-Behandlung während der Studie fort. Der wichtigste exploratorische Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD).

Die Ätiologien der PAH waren idiopathische PAH (n = 18, 75,0 %), persistierende kongenitale PAH trotz Shuntverschluss (n = 4, 16,7 %), hereditäre PAH(n = 1, 4,2 %) und pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen (n = 1, 4,2 %). Zwei unterschiedliche Altersgruppen wurden eingeschlossen (≥ 6 bis < 12 Jahre [n = 6] und ≥ 12 bis < 18 Jahre [n = 18]).

Zu Studienbeginn wies die Mehrheit der Patienten WHO-Funktionsklasse II (n = 18, 75 %) auf, ein Patient (4,2 %) WHO-Funktionsklasse I und fünf Patienten (20,8 %) WHO-Funktionsklasse III. Die mittlere 6MWD betrug zu Studienbeginn 442,12 m.

Die 24‑wöchige Behandlungsphase wurde von 21 Patienten beendet, während 3 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausschieden.

Für Patienten, die zu Studienbeginn und nach Woche 24 beurteilt wurden, zeigte sich:

* eine mittlere Änderung der 6MWD nach Studienbeginn von +23,01 m (SD 68,8; n = 19).
* Die WHO-Funktionsklasse blieb im Vergleich zu Studienbeginn stabil (n = 21).
* Die mediane Änderung von NT-proBNP betrug ‑12,05 pg/ml (n = 14).

Zwei Patienten wurden aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz hospitalisiert.

Langzeitdaten wurden von den 21 Patienten erhoben, die die ersten 24 Behandlungswochen in PATENT-CHILD abgeschlossen haben. Alle Patienten setzten die Behandlung fort und erhielten Riociguat in Kombination mit ERA oder ERA + PCAs. Die mittlere Gesamtexpositionsdauer gegenüber der Behandlung mit Riociguat betrug 109,79 ± 80,38 Wochen (bis zu 311,9 Wochen), wobei 37,5 % (n = 9) der Patienten mindestens 104 Wochen und 8,3 % (n = 2) mindestens 208 Wochen behandelt wurden.

Während der Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung (LTE) blieben Verbesserungen oder eine Stabilisierung der 6MWD bei den behandelten Patienten erhalten, wobei mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangwert (vor Behandlungsbeginn [PATENT-CHILD]) von +5,86 m im 6. Monat, ‑3,43 m im 12. Monat, +28,98 m im 18. Monat und ‑11,80 m im 24. Monat beobachtet wurden.

Die Mehrheit der Patienten blieb hinsichtlich der WHO-Funktionsklasse II zwischen Studienbeginn und Monat 24 stabil. Eine klinische Verschlechterung wurde bei insgesamt 8 (33,3 %) Patienten beobachtet, die Hauptphase eingeschlossen. Eine Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz wurde bei 5 (20,8 %) Patienten berichtet. Im Beobachtungszeitraum traten keine Todesfälle auf.

*Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)*

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie (RISE-IIP) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos sowie eines erhöhten Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Riociguat behandelt wurden sowie aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit. Während der Hauptphase der Studie starben mehr Patienten, die Riociguat nahmen (11 % vs. 4 %), bzw. hatten schwerwiegende Nebenwirkungen (37 % vs. 23 %). Während der Langzeitphase starben mehr Patienten, die von der Placebogruppe auf Riociguat wechselten (21 %), als Patienten, die in der Riociguat-Gruppe fortgeführt wurden (3 %).

Riociguat darf daher bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

*Erwachsene*

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (Cmax) 1‑1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, Cmax wurde um 35 % reduziert.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und Cmax) von oral verabreichtem Riociguat als zerstoßene Tablette in Wasser oder weichen Nahrungsmitteln suspendiert ist vergleichbar mit der einer unzerstoßenen Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

*Kinder und Jugendliche*

Kinder erhielten Riociguat als Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen zu den Mahlzeiten oder auf nüchternen Magen. Ein Modell zur Populations-PK hat gezeigt, dass Riociguat nach oraler Anwendung als Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen schnell resorbiert wird. Es wurde weder ein Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit noch im Ausmaß der Resorption zwischen den Darreichungsformen der Tablette und der Suspension zum Einnehmen beobachtet.

Verteilung

*Erwachsene*

Die Bindung an Plasmaproteine bei Erwachsenen ist mit etwa 95 % hoch, wobei Serumalbumin und saures Alpha‑1‑Glykoprotein die wichtigsten Bindungspartner sind. Mit ungefähr 30 l liegt das Verteilungsvolumen im Steady State im mittleren Bereich.

*Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Bindung von Riociguat an Plasmaproteine spezifisch für Kinder vor. Das anhand eines Modells zur Populationspharmakokinetik (Altersbereich 6 bis < 18 Jahre) geschätzte Volumen im Steady-State (Vss) nach oraler Anwendung von Riociguat beträgt durchschnittlich 26 l.

Biotransformation

*Erwachsene*

Die durch CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 und CYP2J2 katalysierte N‑Demethylierung ist der wichtigste Metabolisierungsweg von Riociguat und führt zur Bildung des systemisch aktiven Hauptmetaboliten M‑1 (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), der weiter zum pharmakologisch inaktiven N‑Glucuronid metabolisiert wird.

CYP1A1 katalysiert die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat in Leber und Lunge und ist bekanntermaßen durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die z. B. im Zigarettenrauch vorkommen, induzierbar.

*Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Metabolisierung spezifisch für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor.

Elimination

*Erwachsene*

Riociguat wird vollständig (Muttersubstanz und Metabolite) sowohl auf renalem (33‑45 %) als auch biliär/fäkalem Weg (48‑59 %) ausgeschieden. Etwa 4‑19 % der verabreichten Dosis wurden in Form von unverändertem Riociguat über die Nieren ausgeschieden. Etwa 9‑44 % der verabreichten Dosis wurden in Form von unverändertem Riociguat über die Fäzes ausgeschieden.

*In‑vitro*‑Daten belegen, dass Riociguat und sein Hauptmetabolit Substrate der Transporterproteine P‑Gp (P‑Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance-Protein) sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 3‑6 l/h kann Riociguat als ein Arzneimittel mit geringer Clearance-Rate eingestuft werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Freiwilligen etwa 7 Stunden und bei Patienten etwa 12 Stunden.

*Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Mass-Balance-Studiendaten und keine Daten zur Metabolisierung spezifisch für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor. Die anhand eines Modells zur Populations-PK bei Kindern (Altersbereich 6 bis < 18 Jahre) geschätzte Clearance (CL) nach oraler Gabe von Riociguat beträgt durchschnittlich 2,48 l/h. Der anhand eines Modells zur Populations-PK geschätzte geometrische Mittelwert der Halbwertszeiten (t1/2) beträgt 8,24 h.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Riociguat ist von 0,5 bis 2,5 mg linear. Die interindividuelle Variabilität (CV) der Riociguat-Exposition (AUC) im gesamten Dosisbereich liegt bei etwa 60 %.

Das PK-Profil ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Spezielle Patientengruppen

*Geschlecht*

Daten zur Pharmakokinetik weisen auf keine relevanten Unterschiede in der Riociguat-Exposition aufgrund des Geschlechts hin.

*Ältere Patienten*

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter) wiesen höhere Plasmakonzentrationen auf als jüngere Patienten. Die mittleren AUC‑Werte waren bei älteren Patienten etwa 40 % höher, was hauptsächlich auf die (offenbar) verringerte Gesamt‑ und renale Clearance zurückzuführen ist.

*Interethnische Unterschiede*

Daten zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen weisen auf keine relevanten interethnischen Unterschiede hin.

*Unterschiedliche Gewichtsgruppen*

Daten zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen weisen auf keine relevanten Unterschiede in der Riociguat‑Exposition aufgrund des Körpergewichts hin.

*Leberfunktionsstörung*

Bei zirrhotischen erwachsenen Patienten (Nichtraucher) mit leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child‑Pugh A) war die mittlere AUC von Riociguat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 35 % erhöht, was innerhalb der normalen intra‑individuellen Variabilität liegt. Bei zirrhotischen Patienten (Nichtraucher) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child‑Pugh B) war die mittlere AUC von Riociguat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 51 % erhöht. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child‑Pugh C) liegen keine Daten vor.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit ALT > 3 x ONG und Bilirubin > 2 x ONG wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

*Nierenfunktionsstörung*

Insgesamt waren die mittleren Expositionswerte für Riociguat, korrigiert nach Dosis und Gewicht, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Freiwilligen. Bei Nichtrauchern mit leichter (Kreatinin-Clearance 80‑50 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53 % erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance < 50‑30 ml/min) um 139 % und bei schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um 54 %.

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einzelgabe, Phototoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wirkungen, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet wurden, basierten hauptsächlich auf der übermäßigen pharmakodynamischen Aktivität von Riociguat (Wirkung auf Hämodynamik und Relaxation der glatten Muskelzellen).

Bei wachsenden, juvenilen und adoleszenten Ratten wurden Auswirkungen auf die Knochenbildung beobachtet. Bei juvenilen Ratten bestanden die Veränderungen in einer Verdickung der Knochenbälkchen und einer Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche, während bei adoleszenten Ratten bei Dosen, die dem 10‑fachen AUC-Wert des ungebundenen Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen entsprachen, ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Diese Effekte wurden bei juvenilen Ratten mit Dosen, die dem ≤ 2‑fachen AUC-Wert des ungebundenen Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen entsprachen, oder bei erwachsenen Ratten nicht beobachtet. Es wurden keine neuen Zielorgane identifiziert.

In einer Studie zur Fertilität bei Ratten wurden bei einer systemischen Exposition, die etwa dem 7‑fachen der Exposition beim Menschen entsprach, verringerte Hodengewichte festgestellt, während Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht beobachtet wurden. Eine moderate Passage der Plazentaschranke wurde beobachtet. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität von Riociguat gezeigt. Bei Ratten wurden eine erhöhte Rate kardialer Fehlbildungen sowie eine verringerte Gestationsrate infolge früher Resorption bei maternaler systemischer Exposition, die etwa dem 8‑fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg 3‑mal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 4‑fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg 3‑mal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern:

mikrokristalline Cellulose

Crospovidon (Typ B)

Hypromellose 5 cP

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat

Natriumdodecylsulfat

Tablettenüberzug:

Hyprolose

Hypromellose 3 cP

Propylenglycol (E 1520)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)‑hydroxid‑oxid x H2O (E 172) (nur in 1 mg, 1,5 mg, 2 mg und 2,5 mg Tabletten)

Eisen(III)‑oxid (E 172) (nur in 2 mg und 2,5 mg Tabletten)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PP/Aluminiumfolie.

Packungsgrößen: 42, 84, 90 oder 294 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Adempas 0,5 mg Filmtabletten

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg Filmtabletten

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg Filmtabletten

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg Filmtabletten

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg Filmtabletten

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Januar 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/) verfügbar.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Adempas 0,15 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Nach der Rekonstitution mit Wasser enthält die Suspension zum Einnehmen 0,15 mg Riociguat pro ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weißes bis cremefarbenes Granulat.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Adempas, in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO‑Funktionsklassen (FK) II bis III (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der PAH hat. Das Körpergewicht sowie der systolische Blutdruck des Kindes oder Jugendlichen müssen überwacht und die Dosis regelmäßig überprüft werden.

Dosierung

Kinder und Jugendliche mit PAH (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren, die weniger als 50 kg wiegen)

*Anfangsdosis*

Die Patienten beginnen mit einer an das Körpergewicht angepassten Riociguat-Dosis, die als Suspension zum Einnehmen (siehe Tabelle 1) gegeben wird, um systemische Expositionen zu erzielen, die der Anfangsdosis bei Erwachsenen (1,0 mg 3‑mal täglich) entsprechen. Die Suspension zum Einnehmen sollte 3‑mal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

*Dosistitration*

Titrationsschema

Die Dosistitration von Riociguat ist auf Grundlage des systolischen Blutdrucks des Patienten vorzunehmen und liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Die Dosis sollte um ein für die Suspension zum Einnehmen an das Körpergewicht angepasstes Äquivalent zu 0,5 mg 3‑mal täglich in 2‑Wochen-Intervallen bis zur Höchstdosis, einem an das Körpergewicht angepassten Äquivalent zu 2,5 mg 3‑mal täglich, erhöht werden, wenn der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist und wenn der systolische Blutdruck bei

* ≥ 90 mmHg in der Altersgruppe der 6 bis < 12‑Jährigen liegt.
* ≥ 95 mmHg in der Altersgruppe der 12 bis < 18‑Jährigen liegt.

Wenn der systolische Blutdruck unter diese vorgegebenen Werte fällt, sollte die Dosierung beibehalten werden, solange der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Wenn der systolische Blutdruck zu irgendeiner Zeit während der Dosistitrationsphase unter die vorgegebenen Werte fällt und der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie zeigt, sollte die gegenwärtige Dosis schrittweise um ein an das Körpergewicht angepasstes Äquivalent zu 0,5 mg 3‑mal täglich verringert werden.

*Erhaltungsdosis*

Die individuell eingestellte Dosis sollte beibehalten werden, sofern keine Anzeichen und Symptome einer Hypotonie auftreten.

Die Höchstdosis ist abhängig vom Körpergewicht und ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei einer Unverträglichkeit sollte jederzeit eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden.

**Tabelle 1: An das Körpergewicht angepasste Adempas-Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 50 kg, um Expositionen äquivalent zu Erwachsenen zu erzielen**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Körpergewicht (kg)** | **Äquivalent\* zu 1,0 mg (ml)** | **Äquivalent\* zu 1,5 mg (ml)** | **Äquivalent\* zu 2,0 mg (ml)** | **Äquivalent\* zu 2,5 mg (ml)** |
| 12 kg bis < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| 14 kg bis < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| 16 kg bis < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| 18 kg bis < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| 20 kg bis < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| 25 kg bis < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| 30 kg bis < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| 35 kg bis < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| 40 kg bis < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

\*Einzeldosis (ml) 3‑mal täglich zu geben

*Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

*Behandlungsunterbrechung*

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, sollte die Behandlung erneut mit einem an das Körpergewicht angepassten Äquivalent zu 1 mg 3‑mal täglich für 2 Wochen begonnen und nach dem Dosistitrationsschema wie oben beschrieben fortgesetzt werden.

*Umstellungen zwischen Phosphodiesterase-5-(PDE5)‑Hemmern und Riociguat*

Sildenafil muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.

Tadalafil muss mindestens 72 Stunden vor der Anwendung von Riociguat abgesetzt werden.

Riociguat muss mindestens 24 Stunden vor der Anwendung eines PDE5‑Hemmers abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, nach jeder Umstellung auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu achten (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1).

*PAH-Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 50 kg*

Adempas steht auch als Tabletten zur Verfügung, um Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 50 kg zu behandeln – siehe Fachinformation von Adempas Tabletten für weitere Hinweise. Die Patienten können während der Therapie aufgrund von Änderungen des Körpergewichts zwischen Tabletten und der Suspension zum Einnehmen wechseln.

Spezielle Patientengruppen

Die individuelle Dosistitration zu Behandlungsbeginn ermöglicht eine Anpassung der Dosis an die spezifische Situation des Patienten.

*Leberfunktionsstörung*

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh C) wurden nicht untersucht, daher ist die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh B) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörung vor.

*Nierenfunktionsstörung*

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin‑Clearance < 80 ‑ 30 ml/min) wiesen eine höhere Arzneimittel-Exposition auf (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko, daher ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung vor.

*Patienten, die stabile Dosen starker „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)‑Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) erhalten*

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P‑gp/BCRP wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhöht die Exposition gegenüber Riociguat (siehe Abschnitt 4.5). Zu Beginn der Behandlung mit Riociguat sollte bei Patienten, die eine Therapie mit stabilen Dosen starker „Multi‑Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten, eine Anfangsdosis von einem an das Körpergewicht angepassten Äquivalent zu 0,5 mg der Suspension zum Einnehmen 3‑mal täglich (siehe Tabelle 2) in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypotonie zu verringern. Bei Beginn und während der Behandlung sollte der Patient auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie überwacht werden. Bei Patienten, die mit Riociguat-Dosen behandelt werden, die einem an das Körpergewicht angepassten Äquivalent zu 1,0 mg der Suspension zum Einnehmen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) entsprechen oder darüber liegen, sollte eine Dosisverringerung in Betracht gezogen werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie entwickelt (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken Inhibitoren für CYP-Proteine/P‑gp und BCRP erhalten haben.

**Tabelle 2: An das Körpergewicht angepasste Adempas-Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 50 kg, um eine Exposition äquivalent zu 0,5 mg bei Erwachsenen zu erreichen**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Körpergewicht** | 12 kg bis< 20 kg | 20 kg bis < 25 kg | 25 kg bis< 30 kg | 30 kg bis < 40 kg | 40 kg bis < 50 kg |
| **Äquivalent\* zu 0,5 mg (ml)** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** Einzeldosis (ml) 3‑mal täglich zu geben

*Raucher*

Raucher sollten aufgrund des Risikos eines geringeren Ansprechens angewiesen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Eine Dosiserhöhung bis zur maximalen Tagesdosis eines an das Körpergewicht angepassten Äquivalents zu 2,5 mg 3‑mal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Eine Dosisverringerung kann bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, erforderlich sein.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat ist in den folgenden pädiatrischen Patientengruppen nicht nachgewiesen:

* Kinder im Alter von < 6 Jahren (siehe Abschnitt 4.1) aufgrund von Sicherheitsbedenken. Präklinische Daten zeigen Nebenwirkungen auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3).
* Kinder mit PAH im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3)
* Kinder und Jugendliche mit PAH im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.3)
* Kinder und Jugendliche mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) im Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Das medizinische Fachpersonal sollte die individuelle Dosierung in „ml“ auf dem Umkarton nach „Dosis:“ angeben.

Um die korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das medizinische Fachpersonal den Patienten oder die Betreuungsperson darauf hinweisen, welche blaue Spritze (*Liquid Dosing Device Non-Luer*) zu verwenden ist:

* Dosierungen bis 5 ml sollten mit der 5-ml-Spritze gegeben werden.
* Dosierungen über 5 ml sollten mit der 10-ml-Spritze gegeben werden.
* Dosierungen von 11 ml sollten mit der 10-ml-Spritze (2x 5,5 ml) gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution der Suspension zum Einnehmen vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Patienten, Eltern und/oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, vor der ersten Adempas-Anwendung und vor der Anwendung jeder Dosis die „Gebrauchsanweisung“ sorgfältig zu lesen. Der Patient muss die gesamte Dosis des Arzneimittels schlucken.

Eine detaillierte Gebrauchsanweisung ist am Ende der Gebrauchsinformation zu finden.

*Nahrungsmittel*

Riociguat kann grundsätzlich zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei Patienten, die zu Hypotonie neigen, wird als Vorsichtsmaßnahme ein Wechsel zwischen der Einnahme von Riociguat zu den Mahlzeiten und auf nüchternen Magen nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat im Nüchternzustand im Vergleich zum Zustand nach Nahrungsaufnahme erhöht sind (siehe Abschnitt 5.2).

**4.3 Gegenanzeigen**

* Gleichzeitige Anwendung von PDE5‑Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).
* Schwere Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh C).
* Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
* Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6).
* Gleichzeitige Anwendung von Nitraten oder Stickstoffmonoxid‑Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“ (siehe Abschnitt 4.5).
* Gleichzeitige Anwendung mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.
* Behandlungsbeginn bei
* Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg,
* Patienten ≥ 12 bis < 18 Jahren mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg.
* Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) (siehe Abschnitt 5.1).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei pulmonaler arterieller Hypertonie wurden Studien mit Riociguat hauptsächlich bei folgenden Formen durchgeführt: idiopathische oder hereditäre PAH und PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen. Die Anwendung von Riociguat bei anderen Formen der PAH, die nicht in Studien untersucht wurden, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatatoren können möglicherweise den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung (PVOD) signifikant verschlechtern. Daher wird die Anwendung von Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht zu ziehen und die Behandlung mit Riociguat abzusetzen.

Blutung der Atemwege

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Bereich der Atemwege, insbesondere bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien erhalten. Eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die entsprechend der üblichen medizinischen Praxis antikoaguliert werden, wird empfohlen.

Das Risiko einer schwerwiegenden und tödlich verlaufenden Blutung der Atemwege kann durch die Behandlung mit Riociguat möglicherweise weiter erhöht werden, insbesondere bei bestehenden Risikofaktoren wie kürzlich aufgetretenen Episoden schwerwiegender Hämoptoe einschließlich solcher, die durch Bronchialarterienembolisation behandelt wurden. Riociguat sollte bei Patienten mit schwerwiegender Hämoptoe in der Vorgeschichte oder bei denjenigen, die sich schon einmal einer Bronchialarterienembolisation unterziehen mussten, vermieden werden. Im Falle einer Blutung im Bereich der Atemwege sollte der verschreibende Arzt regelmäßig eine Nutzen-Risiko-Analyse hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung durchführen.

Schwerwiegende Blutungen traten bei 2,4 % (12/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen. Eine schwerwiegende Hämoptoe trat bei 1 % (5/490) der Patienten auf, die Riociguat einnahmen, im Vergleich zu 0/214 Patienten, die Placebo einnahmen, einschließlich einem Ereignis mit tödlichem Verlauf. Die schwerwiegenden Blutungsereignisse schlossen zudem 2 Patientinnen mit vaginaler Blutung, 2 Patienten mit Blutungen an der Katheterstelle sowie je einen Patienten mit subduralem Hämatom, Hämatemesis und intra-abdominalen Blutungen ein.

Hypotonie

Riociguat hat vasodilatatorische Eigenschaften, die möglicherweise zu einer Blutdrucksenkung führen können. Vor der Verschreibung von Riociguat sollte der behandelnde Arzt sorgfältig in Erwägung ziehen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die vasodilatatorischen Wirkungen nachteilig beeinflusst werden können (z. B. Patienten mit antihypertensiver Therapie oder mit Hypotonie in Ruhe, Hypovolämie, schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder autonomer Dysfunktion).

Riociguat darf nicht bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 95 mmHg angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen nur wenige Daten über erwachsene Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden, daher wird Riociguat bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die pivotalen Studien umfassten Patienten mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten kommt es zu einer erhöhten Riociguat-Exposition (siehe Abschnitt 5.2). Da ein höheres Hypotonierisiko bei diesen Patienten besteht, ist bei der individuellen Dosistitration besondere Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh C) vor; Riociguat ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Daten zur Pharmakokinetik zeigen, dass bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child‑Pugh B) eine höhere Riociguat-Exposition beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Bei der individuellen Dosistitration ist besondere Vorsicht geboten.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zu Riociguat bei Patienten mit erhöhten Aminotransferasen der Leber (> 3 x obere Normgrenze (ONG)) oder erhöhtem direkten Bilirubin (> 2 x ONG) vor Behandlungsbeginn vor; Riociguat wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Verhütung

Adempas ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Raucher

Die Plasmakonzentrationen von Riociguat sind bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Riociguat mit dem Rauchen beginnen oder aufhören, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

*Adempas enthält Natriumbenzoat*

Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen.

*Adempas enthält Natrium*

Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 0,5 mg Natrium pro ml Suspension zum Einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Daher ist das absolute Ausmaß an Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt. Die bei Erwachsenen erfassten Daten zu Wechselwirkungen und die Warnhinweise in Abschnitt 4.4 sollten bei Kindern und Jugendlichen berücksichtigt werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

*Nitrate*

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Riociguat‑Dosis (2,5 mg Tabletten 3‑mal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Riociguat-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) in jeglicher Form, einschließlich bestimmter Drogen, sog. „Poppers“, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*PDE5‑Hemmer*

Präklinische Studien an Tiermodellen zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn Riociguat entweder mit Sildenafil oder Vardenafil kombiniert wurde. Bei steigenden Dosen wurden in einigen Fällen über die additive Wirkung hinausgehende Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet.

In einer explorativen Studie zu Wechselwirkungen mit 7 PAH‑Patienten, die bereits dauerhaft mit Sildenafil behandelt wurden (20 mg 3‑mal täglich), zeigten Einzeldosen von Riociguat (0,5 mg gefolgt von 1 mg) additive hämodynamische Wirkungen. Riociguat-Dosen über 1 mg wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer 12‑wöchigen Kombinationsstudie wurden 18 PAH‑Patienten dauerhaft mit Sildenafil (20 mg 3‑mal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg 3‑mal täglich) oder mit Sildenafil allein behandelt. Im (unkontrollierten) Studienteil, der die Langzeitbeobachtung umfasste, führte die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Riociguat zu einer hohen Rate von Studienabbrüchen, die in den meisten Fällen durch eine Hypotonie begründet waren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population.

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5‑Hemmern (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

RESPITE war eine 24‑wöchige, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Umstellung von PDE5‑Hemmern auf Riociguat bei 61 erwachsenen PAH‑Patienten, die stabil auf PDE5‑Hemmer eingestellt waren. Alle Patienten gehörten der WHO‑Funktionsklasse III an und 82 % erhielten eine Hintergrundtherapie mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA). Für die Umstellung von PDE5‑Hemmern zu Riociguat betrug die mediane behandlungsfreie Zeit für Sildenafil 1 Tag und für Tadalafil 3 Tage. Insgesamt war das in der Studie beobachtete Sicherheitsprofil mit dem der pivotalen Studien vergleichbar, während der Umstellung wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Bei 6 Patienten (10 %) wurde mindestens ein Ereignis mit Verschlechterung des klinischen Zustands beobachtet, einschließlich zweier Todesfälle, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert deuteten auf positive Effekte bei ausgewählten Patienten hin, z. B. Verbesserung der 6MWD (+31 m), der Konzentrationen des N‑terminalen Prohormons des natriuretischen Peptids vom Typ B (NT‑proBNP) (‑347 pg/ml) sowie der prozentualen Verteilung der WHO‑Funktionsklassen I/II/III/IV (2 %/52 %/46 %/0 %) und des Herzindex (+0,3 l/min/m2).

*Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase*

Eine gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit anderen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Warfarin/Phenprocoumon*

Die gleichzeitige Behandlung mit Riociguat und Warfarin führte zu keiner Veränderung der durch das Antikoagulans beeinflussten Prothrombinzeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Riociguat mit anderen Cumarin-Derivaten (z. B. Phenprocoumon) wird ebenfalls von keiner Änderung der Prothrombinzeit ausgegangen.

*In vivo* wurde gezeigt, dass es zu keinen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Riociguat und dem CYP2C9‑Substrat Warfarin kommt.

*Acetylsalicylsäure*

Riociguat hatte bei Menschen weder zusätzlichen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit, noch beeinträchtigte es die Thrombozytenaggregation.

Wirkungen anderer Substanzen auf Riociguat

Die Elimination von Riociguat erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2)‑vermittelte oxidative Verstoffwechselung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

*Gleichzeitige Anwendung mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für Cytochrom P450 (CYP)‑Proteine und das P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)*Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken „Multi-Pathway-Inhibitoren“ für CYP‑Proteine und P‑Gp/BCRP, wie Azolantimykotika (z. B. Ketoconazol, Posaconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) führt zu einer deutlichen Erhöhung der Riociguat-Exposition: Die gleichzeitige Anwendung von HAART-Kombinationen führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat auf bis zu etwa 160 % und einem Anstieg der mittleren Cmax um circa 30 %. Das bei HIV-Patienten beobachtete Sicherheitsprofil bei Einnahme einer Einzeldosis von 0,5 mg Riociguat zusammen mit verschiedenen Kombinationen von HIV-Medikamenten, die in der HAART verwendet werden, war im Allgemeinen mit anderen Patientengruppen vergleichbar. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einem Anstieg der mittleren AUC von Riociguat um 150 % (bis zu einem Bereich von 370 %) und einem Anstieg der mittleren Cmax um 46 %. Die terminale Halbwertszeit erhöhte sich von 7,3 auf 9,2 Stunden und die Gesamtkörperclearance verringerte sich von 6,1 auf 2,4 l/h.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist für jeden Patienten einzeln abzuwägen, bevor Riociguat bei Patienten verschrieben wird, die stabile Dosen starker „Multi Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP erhalten.

Um das Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Behandlung mit Riociguat bei Patienten zu verringern, die stabile Dosen starker „Multi‑Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine (insbesondere CYP1A1 und CYP3A4) und P-Gp/BCRP erhalten, sollte eine verringerte Anfangsdosis in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, diese Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die stabile Dosen von Riociguat erhalten, wird die Einleitung der Behandlung mit starken „Multi‑Pathway-Inhibitoren“ für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP nicht empfohlen, da aufgrund der begrenzten Daten keine Dosisempfehlung gegeben werden kann. Alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.

*Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren für CYP1A1, UGT1A1 und UGT1A9*

Von den *in vitro* untersuchten rekombinanten CYP‑Isoformen katalysierte CYP1A1 die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat am wirksamsten. Die Klasse der Tyrosinkinase‑Hemmer wurde als potente Inhibitoren von CYP1A1 identifiziert, wobei Erlotinib und Gefitinib *in vitro* die stärkste Hemmwirkung aufwiesen. Arzneimittel-Wechselwirkungen durch Hemmung von CYP1A1 können daher zu einer erhöhten Riociguat-Exposition führen, insbesondere bei Rauchern (siehe Abschnitt 5.2). Starke CYP1A1‑Inhibitoren sollten mit Vorsicht angewendet werden.

Inhibitoren der UDP‑Glykosyltransferasen (UGT) 1A1 und 1A9 können möglicherweise die Exposition des Riociguat-Metaboliten M‑1, der pharmakologisch aktiv ist (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

*Gleichzeitige Anwendung mit anderen Inhibitoren für CYP-Proteine und P-Gp/BCRP*

Arzneimittel, die starke P‑Gp/BCRP‑Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die den gastralen pH‑Wert erhöhen*

Riociguat zeigt bei neutralem pH eine verringerte Löslichkeit im Vergleich zu saurem Medium. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die den pH‑Wert des oberen Gastrointestinaltraktes erhöhen, kann möglicherweise zu einer niedrigeren oralen Bioverfügbarkeit führen.

Die gleichzeitige Anwendung des Antazidums Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid verringerte die mittlere AUC von Riociguat um 34 % und die mittlere Cmax um 56 % (siehe Abschnitt 4.2). Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

*Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren*

Bosentan, bekannt als ein mittelstarker CYP3A4‑Induktor, führte zu einer Verringerung der Steady-State-Konzentrationen von Riociguat im Plasma um 27 % bei Patienten mit PAH (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bosentan ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP3A4‑Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann möglicherweise auch zu einer verringerten Plasmakonzentration von Riociguat führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren ist die Empfehlung zur Dosistitration zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

*Rauchen*

Bei Zigarettenrauchern ist die Riociguat-Exposition um 50‑60 % verringert (siehe Abschnitt 5.2). Patienten wird daher geraten, mit dem Rauchen aufzuhören (siehe Abschnitt 4.2).

Wirkungen von Riociguat auf andere Substanzen

Riociguat und sein Hauptmetabolit sind *in vitro* starke CYP1A1‑Inhibitoren. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP1A1‑vermittelte Biotransformation eliminiert werden, wie z. B. Erlotinib oder Granisetron, klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden.

Riociguat und sein Hauptmetabolit haben in therapeutischen Plasmakonzentrationen *in vitro* weder eine hemmende noch induzierende Wirkung auf die wichtigsten CYP‑Isoformen (einschließlich CYP3A4) oder Transporter (z. B. P‑Gp/BCRP).

Patientinnen dürfen während der Behandlung mit Riociguat nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei gesunden weiblichen Freiwilligen hat die gleichzeitige Gabe von Riociguat (2,5 mg 3‑mal täglich) keine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Levonorgestrel und Ethinylestradiol gezeigt. Basierend auf dieser Studie und da Riociguat keine induzierende Wirkung auf die maßgeblichen Stoffwechselenzyme hat, ist eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit anderen hormonellen Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Riociguat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und Plazentagängigkeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Riociguat ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Monatliche Schwangerschaftstests werden empfohlen.

Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Riociguat bei stillenden Frauen vor. Daten vom Tier weisen darauf hin, dass Riociguat in die Milch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen bei Säuglingen soll Riociguat während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien mit Riociguat beim Menschen zur Beurteilung der Wirkungen auf die Fertilität durchgeführt. In einer Studie zur Reproduktionstoxizität bei Ratten wurden verringerte Hodengewichte beobachtet, jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Riociguat hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, einschließlich der Fähigkeit Fahrrad zu fahren, und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über Schwindel berichtet, welcher die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten darauf achten, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Fahrrad fahren, ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Riociguat bei Erwachsenen wurde im Rahmen von Phase III‑Studien bei 650 CTEPH‑ und PAH‑Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhielten, untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Unter längerer Beobachtung in nicht-kontrollierten Langzeit-Folgestudien war das Sicherheitsprofil dem in den Placebo-kontrollierten Phase‑III‑Studien beobachteten ähnlich.

Die meisten Nebenwirkungen werden durch eine Relaxation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen oder im Gastrointestinaltrakt verursacht.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei ≥ 10 % der mit Riociguat (bis zu 2,5 mg 3‑mal täglich) behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerz, Schwindel, Dyspepsie, periphere Ödeme, Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen.

Schwerwiegende Hämoptoe und Lungenblutung, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, wurden bei mit Riociguat behandelten Patienten mit CTEPH oder PAH beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil von Riociguat schien bei Patienten mit CTEPH und PAH ähnlich zu sein, daher werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die aus den Placebo-kontrollierten 12‑ und 16‑wöchigen klinischen Studien stammen, gepoolt in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (siehe Tabelle 3).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Riociguat berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3:** In den Phase‑III‑Studien berichtete Nebenwirkungen von Riociguat bei erwachsenen Patienten (gepoolte Daten aus CHEST 1 und PATENT 1)

| MedDRA-Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
| --- | --- | --- | --- |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen |  | Gastroenteritis |  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems |  | Anämie (einschl. entsprechende Laborparameter) |  |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel,Kopfschmerz |  |  |
| Herzerkrankungen |  | Palpitationen |  |
| Gefäßerkrankungen |  | Hypotonie |  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |  | Hämoptoe,Epistaxis,Verstopfte Nase | Lungenblutung\* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Dyspepsie,Diarrhoe,Übelkeit,Erbrechen | Gastritis,Gastro-ösophageale Refluxkrankheit,Dysphagie,Gastrointestinale und abdominale Schmerzen,Obstipation,Geblähter Bauch |  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Periphere Ödeme |  |  |

\* Lungenblutung mit Todesfolge wurde in nicht-kontrollierten Folgestudien zur Langzeitbeobachtung berichtet

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Riociguat wurde bei 24 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren 24 Wochen lang in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie (PATENT-CHILD) untersucht. Die Studie umfasste eine individuelle Dosistitrationsphase beginnend mit 1 mg (auf das Körpergewicht angepasst) über 8 Wochen hinweg und eine Erhaltungsphase von bis zu 16 Wochen (siehe Abschnitt 4.2), gefolgt von einer optionalen Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung. Die häufigsten Nebenwirkungen, einschließlich der in der Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung aufgetretenen Nebenwirkungen, waren Hypotonie und Kopfschmerzen, die bei 4/24 bzw. 2/24 Patienten auftraten.

Insgesamt stimmen die Sicherheitsdaten mit dem bei Erwachsenen beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei Erwachsenen wurde eine unbeabsichtigte Überdosierung mit täglichen Gesamtdosen von 9 bis 25 mg Riociguat über 2 bis 32 Tage berichtet. Die Nebenwirkungen waren mit denen bei niedrigeren Dosen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden.

Im Fall einer ausgeprägten Hypotonie kann möglicherweise eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung erforderlich sein.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika (Antihypertonika bei pulmonalarterieller Hypertonie),

ATC‑Code: C02KX05

Wirkmechanismus

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die ein Enzym des kardiopulmonalen Systems und der Rezeptor für Stickstoffmonoxid (NO) ist. Wenn NO an sGC bindet, katalysiert das Enzym die Synthese des zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)‑Signalmoleküls. Intrazelluläres cGMP spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Prozessen, die Gefäßtonus, Proliferation, Fibrose und Entzündung beeinflussen.

Die pulmonale Hypertonie ist mit endothelialer Dysfunktion, eingeschränkter NO‑Synthese und ungenügender Stimulation des NO‑sGC‑cGMP‑Weges assoziiert.

Riociguat verfügt über einen dualen Wirkmechanismus. Durch Stabilisierung der NO‑sGC-Bindung erhöht es die Empfindlichkeit von sGC gegenüber endogenem NO. Riociguat stimuliert sGC aber auch direkt und unabhängig von NO.

Riociguat stellt den NO‑sGC‑cGMP‑Weg wieder her und führt zu einer erhöhten cGMP-Produktion.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wiederherstellung des NO‑sGC‑cGMP‑Weges durch Riociguat führt zu einer signifikanten Verbesserung der pulmonalvaskulären Hämodynamik und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Riociguat und hämodynamischen Parametern wie systemischem und pulmonalem Gefäßwiderstand, systolischem Blutdruck und Herzminutenvolumen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH*

Eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, placebokontrollierte Phase III-Studie (PATENT‑1) wurde mit 443 erwachsenen PAH‑Patienten durchgeführt (individuelle Riociguat-Dosistitration bis zu 2,5 mg 3‑mal täglich: n = 254, Placebo: n = 126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg 3‑mal täglich bei der Titration („capped titration“ (CT); exploratorischer Dosierungsarm, keine statistische Testung durchgeführt): n = 63). Patienten waren entweder zuvor Therapie-naiv (50 %) oder hatten einen ERA (43 %) oder ein Prostacyclin-Analogon (inhalativ (Iloprost), oral (Beraprost) oder subkutan (Treprostinil); 7 %) erhalten, und es lagen bei ihnen folgende Diagnosen vor: idiopathische oder hereditäre PAH (63,4 %), PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen (25,1 %) und angeborenen Herzfehlern (7,9 %).

Während der ersten 8 Wochen wurde Riociguat alle 2 Wochen entsprechend des systolischen Blutdrucks des Patienten sowie Anzeichen und Symptomen einer Hypotonie auf die individuell optimale Dosis titriert (Bereich 0,5 mg bis 2,5 mg 3‑mal täglich), welche dann weitere 4 Wochen beibehalten wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Placebo-korrigierte Veränderung der 6‑Minuten-Gehstrecke (6MWD) bei der letzten Visite (Woche 12) gegenüber dem Ausgangswert.

Bei der letzten Visite betrug der Anstieg der 6MWD bei der individuellen Riociguat‑Dosistitration (IDT) 36 m (95 %‑KI: 20 m bis 52 m; p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo. Therapie-naive Patienten (n = 189) verbesserten sich um 38 m, vorbehandelte Patienten (n = 191) um 36 m (ITT‑Analyse, siehe Tabelle 4). Eine weitere, exploratorische Subgruppenanalyse ergab einen Behandlungseffekt von 26 m (95 %‑KI: 5 m bis 46 m) bei mit ERA vorbehandelten Patienten (n = 167) und einen Behandlungseffekt von 101 m (95 %‑KI: 27 m bis 176 m) bei mit Prostacyclin-Analoga vorbehandelten Patienten (n = 27).

**Tabelle 4:** Auswirkungen von Riociguat auf die 6MWD in PATENT‑1 bei der letzten Visite

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Gesamte Patientenpopulation** | **Riociguat IDT****(n = 254)** | **Placebo****(n = 126)** | **Riociguat CT****(n = 63)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 361[68] | 368[75] | 363[67] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 30[66] | ‑6[86] | 31[79] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI, [p‑Wert] | 3620 bis 52 [< 0,0001] |  |
| **Patientenpopulation mit FK III** | **Riociguat IDT****(n = 140)** | **Placebo****(n = 58)** | **Riociguat CT****(n = 39)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 338[70] | 347[78] | 351[68] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 31[64] | ‑27[98] | 29[94] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 5835 bis 81 |  |
| **Patientenpopulation mit FK II** | **Riociguat IDT****(n = 108)** | **Placebo****(n = 60)** | **Riociguat CT****(n = 19)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 392[51] | 393[61] | 378[64] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 29[69] | 19[63] | 43[50] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 10‑11 bis 31 |  |
| **Population Therapie-naiver Patienten** | **Riociguat IDT****(n = 123)** | **Placebo****(n = 66)** | **Riociguat CT****(n = 32)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 370[66] | 360[80] | 347[72] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 32[74] | ‑6[88] | 49[47] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 3814 bis 62 |  |
| **Patientenpopulation mit Vorbehandlung** | **Riociguat IDT****(n = 131)** | **Placebo****(n = 60)** | **Riociguat CT****(n = 31)** |
| Ausgangswert (m)[SD] | 353[69] | 376[68] | 380[57] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m)[SD] | 27[58] | ‑5[83] | 12[100] |
| Placebo-korrigierte Differenz (m)95 %‑KI | 3615 bis 56 |  |

Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ging einher mit konsistent anhaltenden Verbesserungen mehrerer klinisch relevanter sekundärer Endpunkte. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Verbesserungen zusätzlicher hämodynamischer Parameter (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Auswirkungen von Riociguat in PATENT‑1 auf PVR und NT‑proBNP bei der letzten Visite

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat IDT****(n = 232)** | **Placebo****(n = 107)** | **Riociguat CT****(n = 58)** |
| Ausgangswert (dyn·s·cm‑5)[SD] | 791[452,6] | 834,1[476,7] | 847,8[548,2] |
| Mittlere Veränderung gegenüber PVR-Ausgangswert (dyn·s·cm‑5)[SD] | ‑223[260,1] | ‑8,9[316,6] | ‑167,8[320,2] |
| Placebo-korrigierte Differenz (dyn·s·cm‑5)95 %‑KI, [p‑Wert] | ‑225,7‑281,4 bis ‑170,1 [< 0,0001] |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat IDT****(n = 228)** | **Placebo****(n = 106)** | **Riociguat CT****(n = 54)** |
| Ausgangswert (ng/l)[SD] | 1.026,7[1.799,2] | 1.228,1[1.774,9] | 1.189,7[1.404,7] |
| Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (ng/l)[SD] | ‑197,9[1.721,3] | 232,4[1.011,1] | ‑471,5[913,0] |
| Placebo-korrigierte Differenz (ng/l)95 %‑KI, [p‑Wert] | ‑431,8‑781,5 bis ‑82,1 [< 0,0001] |  |
| **Änderung der WHO‑Funktionsklasse** | **Riociguat IDT****(n = 254)** | **Placebo****(n = 125)** | **Riociguat CT****(n = 63)** |
| Verbessert | 53 (20,9 %) | 18 (14,4 %) | 15 (23,8 %) |
| Unverändert | 192 (75,6 %) | 89 (71,2 %) | 43 (68,3 %) |
| Verschlechtert | 9 (3,6 %) | 18 (14,4 %) | 5 (7,9 %) |
| p‑Wert | 0,0033 |  |

Bei mit Riociguat behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (p = 0,0046; stratifizierter Log-Rank-Test) (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Auswirkungen von Riociguat in PATENT‑1 auf das Auftreten von Ereignissen einer Verschlechterung des klinischen Zustands

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Auftreten einer Verschlechterung des klinischen Zustands** | **Riociguat IDT****(n = 254)** | **Placebo****(n = 126)** | **Riociguat CT****(n = 63)** |
| Patienten mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands | 3 (1,2 %) | 8 (6,3 %) | 2 (3,2 %) |
|  Tod | 2 (0,8 %) | 3 (2,4 %) | 1 (1,6 %) |
|  Stationäre Aufnahme aufgrund einer PH | 1 (0,4 %) | 4 (3,2 %) | 0 |
|  Verringerung der 6MWD wegen PH | 1 (0,4 %) | 2 (1,6 %) | 1 (1,6 %) |
|  Anhaltende Verschlechterung der Funktionsklasse aufgrund einer PH | 0 | 1 (0,8 %) | 0 |
|  Beginn einer neuen Behandlung der PH | 1 (0,4 %) | 5 (4,0 %) | 1 (1,6 %) |

Bei mit Riociguat behandelten Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des CR 10 Borg Dyspnoe-Wertes (mittlere Änderung vom Ausgangswert (SD): Riociguat ‑0,4 (2), Placebo 0,1 (2); p = 0,0022).

Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten in beiden Riociguat-Behandlungsgruppen weniger häufig auf als in der Placebogruppe (Riociguat IDT 1,0‑2,5 mg: 3,1 %; Riociguat CT: 1,6 %; Placebo: 7,1 %).

*Langzeitbehandlung der PAH*

Eine offene Folgestudie (PATENT‑2) umfasste 396 erwachsene Patienten, die die PATENT‑1‑Studie durchlaufen hatten.

In PATENT‑2 betrug die mittlere (SD) Behandlungsdauer in der Gesamtgruppe (Exposition in PATENT‑1 nicht enthalten) 1375 (772) Tage und die mediane Dauer betrug 1331 Tage (im Bereich von 1 bis 3565 Tagen). Insgesamt betrug die Behandlungsexposition ungefähr 1 Jahr (mindestens 48 Wochen) für 90 %, 2 Jahre (mindestens 96 Wochen) für 85 % und 3 Jahre (mindestens 144 Wochen) für 70 % der Patienten. Die Behandlungsexposition betrug insgesamt 1491 Personenjahre.

Das Sicherheitsprofil in PATENT‑2 war dem in den Pivotalstudien beobachteten ähnlich. Nach Behandlung mit Riociguat verbesserte sich die mittlere 6MWD in der Gesamtpopulation nach 12 Monaten um 50 m (n=347), nach 24 Monaten um 46 m (n=311) und nach 36 Monaten um 46 m (n=238) im Vergleich zum Ausgangswert. Verbesserungen in der 6MWD hielten bis zum Ende der Studie an.

Tabelle 7 zeigt den Anteil der Patienten\* mit Änderungen in der WHO-Funktionsklasse während der Riociguat-Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert.

**Tabelle 7: PATENT**‑**2: Änderungen in der WHO-Funktionsklasse**

|  |
| --- |
|  | Änderungen in der WHO-Funktionsklasse(n (%) der Patienten) |
| Behandlungsdauer in PATENT‑2 | Verbessert | Unverändert | Verschlechtert |
| 1 Jahr (n=358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 Jahre (n=321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 Jahre (n=257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Patienten nahmen an der Studie teil bis das Arzneimittel zugelassen und in ihren Ländern im Handel verfügbar war. |

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 88 % nach 3 Jahren Behandlung mit Riociguat.

*Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PAH*

*PATENT-CHILD*

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Riociguat 3‑mal täglich über 24 Wochen wurde in einer offenen, nicht-kontrollierten Studie mit 24 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 6 bis unter 18 Jahren (Median: 9,5 Jahre) untersucht. Aufgenommen wurden nur Patienten, die stabile Dosen eines ERA (n = 15, 62,5 %) oder eines ERA + Prostacyclin-Analogons (PCA) (n = 9, 37,5 %) erhielten. Die Patienten setzten ihre PAH-Behandlung während der Studie fort. Der wichtigste exploratorische Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die körperliche Leistungsfähigkeit (6MWD).

Die Ätiologien der PAH waren idiopathische PAH (n = 18, 75,0 %), persistierende kongenitale PAH trotz Shuntverschluss (n = 4, 16,7 %), hereditäre PAH(n = 1, 4,2 %) und pulmonale Hypertonie im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen (n = 1, 4,2 %). Zwei unterschiedliche Altersgruppen wurden eingeschlossen (≥ 6 bis < 12 Jahre [n = 6] und ≥ 12 bis < 18 Jahre [n = 18]).

Zu Studienbeginn wies die Mehrheit der Patienten WHO-Funktionsklasse II (n = 18, 75 %) auf, ein Patient (4,2 %) WHO-Funktionsklasse I und fünf Patienten (20,8 %) WHO-Funktionsklasse III. Die mittlere 6MWD betrug zu Studienbeginn 442,12 m.

Die 24‑wöchige Behandlungsphase wurde von 21 Patienten beendet, während 3 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausschieden.

Für Patienten, die zu Studienbeginn und nach Woche 24 beurteilt wurden, zeigte sich:

* eine mittlere Änderung der 6MWD nach Studienbeginn von +23,01 m (SD 68,8; n = 19).
* Die WHO-Funktionsklasse blieb im Vergleich zu Studienbeginn stabil (n = 21).
* Die mediane Änderung von NT-proBNP betrug ‑12,05 pg/ml (n = 14).

Zwei Patienten wurden aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz hospitalisiert.

Langzeitdaten wurden von den 21 Patienten erhoben, die die ersten 24 Behandlungswochen in PATENT-CHILD abgeschlossen haben. Alle Patienten setzten die Behandlung fort und erhielten Riociguat in Kombination mit ERA oder ERA + PCAs. Die mittlere Gesamtexpositionsdauer gegenüber der Behandlung mit Riociguat betrug 109,79 ± 80,38 Wochen (bis zu 311,9 Wochen), wobei 37,5 % (n = 9) der Patienten mindestens 104 Wochen und 8,3 % (n = 2) mindestens 208 Wochen behandelt wurden.

Während der Verlängerungsphase zur Langzeitbeobachtung (LTE) blieben Verbesserungen oder eine Stabilisierung der 6MWD bei den behandelten Patienten erhalten, wobei mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangwert (vor Behandlungsbeginn [PATENT-CHILD]) von +5,86 m im 6. Monat, ‑3,43 m im 12. Monat, +28,98 m im 18. Monat und ‑11,80 m im 24. Monat beobachtet wurden.

Die Mehrheit der Patienten blieb hinsichtlich der WHO-Funktionsklasse II zwischen Studienbeginn und Monat 24 stabil. Eine klinische Verschlechterung wurde bei insgesamt 8 (33,3 %) Patienten beobachtet, die Hauptphase eingeschlossen. Eine Hospitalisierung aufgrund einer Rechtsherzinsuffizienz wurde bei 5 (20,8 %) Patienten berichtet. Im Beobachtungszeitraum traten keine Todesfälle auf.

*Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP)*

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie (RISE-IIP) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Riociguat bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos sowie eines erhöhten Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Riociguat behandelt wurden sowie aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit. Während der Hauptphase der Studie starben mehr Patienten, die Riociguat nahmen (11 % vs. 4 %), bzw. hatten schwerwiegende Nebenwirkungen (37 % vs. 23 %). Während der Langzeitphase starben mehr Patienten, die von der Placebogruppe auf Riociguat wechselten (21 %), als Patienten, die in der Riociguat-Gruppe fortgeführt wurden (3 %).

Riociguat darf daher bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

*Erwachsene*

Die absolute Bioverfügbarkeit von Riociguat ist hoch (94 %). Riociguat wird rasch resorbiert, wobei maximale Konzentrationen (Cmax) 1‑1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht werden. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrungsmitteln verringerte die AUC von Riociguat leicht, Cmax wurde um 35 % reduziert.

Die Bioverfügbarkeit (AUC und Cmax) von oral verabreichtem Riociguat als zerstoßene Tablette in Wasser oder weichen Nahrungsmitteln suspendiert ist vergleichbar mit der einer unzerstoßenen Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

*Kinder und Jugendliche*

Kinder erhielten Riociguat als Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen zu den Mahlzeiten oder auf nüchternen Magen. Ein Modell zur Populations-PK hat gezeigt, dass Riociguat nach oraler Anwendung als Tabletten oder als Suspension zum Einnehmen sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen schnell resorbiert wird. Es wurde weder ein Unterschied in der Resorptionsgeschwindigkeit noch im Ausmaß der Resorption zwischen den Darreichungsformen der Tablette und der Suspension zum Einnehmen beobachtet.

Verteilung

*Erwachsene*

Die Bindung an Plasmaproteine bei Erwachsenen ist mit etwa 95 % hoch, wobei Serumalbumin und saures Alpha‑1‑Glykoprotein die wichtigsten Bindungspartner sind. Mit ungefähr 30 l liegt das Verteilungsvolumen im Steady State im mittleren Bereich.

*Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Bindung von Riociguat an Plasmaproteine spezifisch für Kinder vor. Das anhand eines Modells zur Populationspharmakokinetik bei Kindern (Altersbereich 6 bis < 18 Jahre) geschätzte Volumen im Steady-State (Vss) nach oraler Anwendung von Riociguat beträgt durchschnittlich 26 l.

Biotransformation

*Erwachsene*

Die durch CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 und CYP2J2 katalysierte N‑Demethylierung ist der wichtigste Metabolisierungsweg von Riociguat und führt zur Bildung des systemisch aktiven Hauptmetaboliten M‑1 (pharmakologische Aktivität: 1/10 bis 1/3 von Riociguat), der weiter zum pharmakologisch inaktiven N‑Glucuronid metabolisiert wird.

CYP1A1 katalysiert die Bildung des Hauptmetaboliten von Riociguat in Leber und Lunge und ist bekanntermaßen durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, die z. B. im Zigarettenrauch vorkommen, induzierbar.

*Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Metabolisierung spezifisch für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor.

Elimination

*Erwachsene*

Riociguat wird vollständig (Muttersubstanz und Metabolite) sowohl auf renalem (33‑45 %) als auch biliär/fäkalem Weg (48‑59 %) ausgeschieden. Etwa 4‑19 % der verabreichten Dosis wurden in Form von unverändertem Riociguat über die Nieren ausgeschieden. Etwa 9‑44 % der verabreichten Dosis wurden in Form von unverändertem Riociguat über die Fäzes ausgeschieden.

*In‑vitro*‑Daten belegen, dass Riociguat und sein Hauptmetabolit Substrate der Transporterproteine P‑Gp (P‑Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance-Protein) sind. Mit einer systemischen Clearance von etwa 3‑6 l/h kann Riociguat als ein Arzneimittel mit geringer Clearance-Rate eingestuft werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Freiwilligen etwa 7 Stunden und bei Patienten etwa 12 Stunden.

*Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Mass-Balance-Studiendaten und keine Daten zur Metabolisierung spezifisch für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren vor. Die anhand eines Modells zur Populations-PK bei Kindern (Altersbereich 6 bis < 18 Jahre) geschätzte Clearance (CL) nach oraler Gabe von Riociguat beträgt durchschnittlich 2,48 l/h. Der anhand eines Modells zur Populations-PK geschätzte geometrische Mittelwert der Halbwertszeiten (t1/2) beträgt 8,24 h.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Riociguat ist von 0,5 bis 2,5 mg linear. Die interindividuelle Variabilität (CV) der Riociguat-Exposition (AUC) im gesamten Dosisbereich liegt bei etwa 60 %.

Das PK-Profil ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Spezielle Patientengruppen

*Geschlecht*

Daten zur Pharmakokinetik weisen auf keine relevanten Unterschiede in der Riociguat-Exposition aufgrund des Geschlechts hin.

*Interethnische Unterschiede*

Daten zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen weisen auf keine relevanten interethnischen Unterschiede hin.

*Unterschiedliche Gewichtsgruppen*

Daten zur Pharmakokinetik bei Erwachsenen weisen auf keine relevanten Unterschiede in der Riociguat‑Exposition aufgrund des Körpergewichts hin.

*Leberfunktionsstörung*

Bei zirrhotischen erwachsenen Patienten (Nichtraucher) mit leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child‑Pugh A) war die mittlere AUC von Riociguat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 35 % erhöht, was innerhalb der normalen intra‑individuellen Variabilität liegt. Bei zirrhotischen Patienten (Nichtraucher) mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child‑Pugh B) war die mittlere AUC von Riociguat im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 51 % erhöht. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (klassifiziert als Child‑Pugh C) liegen keine Daten vor.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit ALT > 3 x ONG und Bilirubin > 2 x ONG wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

*Nierenfunktionsstörung*

Insgesamt waren die mittleren Expositionswerte für Riociguat, korrigiert nach Dosis und Gewicht, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Freiwilligen. Bei Nichtrauchern mit leichter (Kreatinin-Clearance 80‑50 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die Plasmakonzentration von Riociguat um 53 % erhöht, bei mittelschwerer (Kreatinin-Clearance < 50‑30 ml/min) um 139 % und bei schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) um 54 %.

Es liegen nur wenige Daten über Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min vor und Daten über Dialysepatienten sind nicht vorhanden.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu Plasmaproteinen ist nicht zu erwarten, dass Riociguat dialysierbar ist.

Es liegen keine klinischen Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei Einzelgabe, Phototoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wirkungen, die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe beobachtet wurden, basierten hauptsächlich auf der übermäßigen pharmakodynamischen Aktivität von Riociguat (Wirkung auf Hämodynamik und Relaxation der glatten Muskelzellen).

Bei wachsenden, juvenilen und adoleszenten Ratten wurden Auswirkungen auf die Knochenbildung beobachtet. Bei juvenilen Ratten bestanden die Veränderungen in einer Verdickung der Knochenbälkchen und einer Hyperostose und Umstrukturierung der metaphysären und diaphysären Knochenbereiche, während bei adoleszenten Ratten bei Dosen, die dem 10‑fachen AUC-Wert des ungebundenen Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen entsprachen, ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt. Diese Effekte wurden bei juvenilen Ratten mit Dosen, die dem ≤ 2‑fachen AUC-Wert des ungebundenen Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen entsprachen, oder bei erwachsenen Ratten nicht beobachtet. Es wurden keine neuen Zielorgane identifiziert.

In einer Studie zur Fertilität bei Ratten wurden bei einer systemischen Exposition, die etwa dem 7‑fachen der Exposition beim Menschen entsprach, verringerte Hodengewichte festgestellt, während Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität nicht beobachtet wurden. Eine moderate Passage der Plazentaschranke wurde beobachtet. Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität von Riociguat gezeigt. Bei Ratten wurden eine erhöhte Rate kardialer Fehlbildungen sowie eine verringerte Gestationsrate infolge früher Resorption bei maternaler systemischer Exposition, die etwa dem 8‑fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg 3‑mal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 4‑fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg 3‑mal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

* Citronensäure (E 330)
* Erdbeeraroma: besteht aus Maltodextrin, Propylenglycol (E 1520), Triethylcitrat (E 1505), Aromastoffen und Aromazubereitungen.
* Hypromellose
* Mannitol (E 421)
* Mikrokristalline Cellulose und Croscarmellose-Natrium
* Natriumbenzoat (E 211)
* Sucralose (E 955)
* Xanthangummi (E 415)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Rekonstitution

Nach der Rekonstitution ist die Suspension bei Raumtemperatur 14 Tage haltbar.

Die rekonstituierte Suspension aufrecht lagern.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ein Karton enthält:

* + eine 250-ml-Braunglasflasche (Typ III) mit einem kindergesicherten Schraubverschluss (Polypropylen)
	+ eine 100-ml-Spritze für Wasser (Polypropylen)
	+ einen Flaschenadapter (Polypropylen/Polyethylen/Silikon)
	+ zwei blaue 5-ml-Spritzen mit Skala (Polypropylen) zur oralen Gabe.

Die Skala der blauen 5‑ml‑Spritze beginnt bei 1 ml. Die Skalierung ist in 0,2‑ml‑Schritte eingeteilt.

* + zwei blaue 10-ml-Spritzen (Polypropylen) zur oralen Gabe. Die Skala der blauen 10‑ml‑Spritze beginnt bei 2 ml. Die Skalierung ist in 0,5‑ml‑Schritte eingeteilt.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Details zur Handhabung, Zubereitung und Gabe der Suspension zum Einnehmen sind der Gebrauchsanweisung am Ende der Packungsbeilage zu entnehmen.

Anweisungen zur Rekonstitution

Patienten, Eltern und/oder Betreuungspersonen sollten ihre Hände vor der Zubereitung gründlich mit Seife waschen und anschließend abtrocknen.

Vor der Gabe muss das Granulat mit Trinkwasser ohne Kohlensäure zu einer homogenen Suspension rekonstituiert werden. Für Details, siehe Gebrauchsanweisung am Ende der Gebrauchsinformation.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/907/021

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. März 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Januar 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/) verfügbar.

**ANHANG II**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

* **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

* **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

* nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel‑Agentur;
* jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen‑Risiko‑Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**

**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

|  |
| --- |
| **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS** |

Adempas 0,5 mg Filmtabletten

Adempas 1 mg Filmtabletten

Adempas 1,5 mg Filmtabletten

Adempas 2 mg Filmtabletten

Adempas 2,5 mg Filmtabletten

Riociguat

|  |
| --- |
| **2. WIRKSTOFF** |

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg oder 2,5 mg Riociguat.

|  |
| --- |
| **3. SONSTIGE BESTANDTEILE** |

Enthält Lactose. Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

|  |
| --- |
| **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT** |

42 Filmtabletten

84 Filmtabletten

90 Filmtabletten

294 Filmtabletten

|  |
| --- |
| **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG** |

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

|  |
| --- |
| **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST** |

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

|  |
| --- |
| **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH** |

|  |
| --- |
| **8. VERFALLDATUM** |

Verwendbar bis

|  |
| --- |
| **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG** |

|  |
| --- |
| **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN** |

|  |
| --- |
| **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

Bayer (Logo)

|  |
| --- |
| **12. ZULASSUNGSNUMMER** |

Adempas 0,5 mg - Packung mit 42 Filmtabletten - EU/1/13/907/001

Adempas 0,5 mg - Packung mit 84 Filmtabletten - EU/1/13/907/002

Adempas 0,5 mg - Packung mit 90 Filmtabletten - EU/1/13/907/003

Adempas 0,5 mg - Packung mit 294 Filmtabletten - EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg - Packung mit 42 Filmtabletten - EU/1/13/907/004

Adempas 1 mg - Packung mit 84 Filmtabletten - EU/1/13/907/005

Adempas 1 mg - Packung mit 90 Filmtabletten - EU/1/13/907/006

Adempas 1 mg - Packung mit 294 Filmtabletten - EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg - Packung mit 42 Filmtabletten - EU/1/13/907/007

Adempas 1,5 mg - Packung mit 84 Filmtabletten - EU/1/13/907/008

Adempas 1,5 mg - Packung mit 90 Filmtabletten - EU/1/13/907/009

Adempas 1,5 mg - Packung mit 294 Filmtabletten - EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg - Packung mit 42 Filmtabletten - EU/1/13/907/010

Adempas 2 mg - Packung mit 84 Filmtabletten - EU/1/13/907/011

Adempas 2 mg - Packung mit 90 Filmtabletten - EU/1/13/907/012

Adempas 2 mg - Packung mit 294 Filmtabletten - EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg - Packung mit 42 Filmtabletten - EU/1/13/907/013

Adempas 2,5 mg - Packung mit 84 Filmtabletten - EU/1/13/907/014

Adempas 2,5 mg - Packung mit 90 Filmtabletten - EU/1/13/907/015

Adempas 2,5 mg - Packung mit 294 Filmtabletten - EU/1/13/907/020

|  |
| --- |
| **13. CHARGENBEZEICHNUNG** |

Ch.-B.:

|  |
| --- |
| **14. VERKAUFSABGRENZUNG** |

|  |
| --- |
| **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH** |

|  |
| --- |
| **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT** |

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg oder 2,5 mg

|  |
| --- |
| **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE** |

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|  |
| --- |
| **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT** |

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN MIT 42, 84, 90, 294 FILMTABLETTEN**

|  |
| --- |
| **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS** |

Adempas 0,5 mg Tabletten

Adempas 1 mg Tabletten

Adempas 1,5 mg Tabletten

Adempas 2 mg Tabletten

Adempas 2,5 mg Tabletten

Riociguat

|  |
| --- |
| **2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS** |

Bayer (Logo)

|  |
| --- |
| **3. VERFALLDATUM** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. CHARGENBEZEICHNUNG** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. WEITERE ANGABEN** |

MO

DI

MI

DO

FR

SA

SO

  

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR GLASFLASCHE (GRANULAT)**

|  |
| --- |
| **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS** |

Adempas 0,15 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Riociguat

|  |
| --- |
| **2. WIRKSTOFF** |

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 0,15 mg Riociguat.

|  |
| --- |
| **3. SONSTIGE BESTANDTEILE** |

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

|  |
| --- |
| **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT** |

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die Flasche enthält 10,5 g Granulat oder 208 ml nach der Rekonstitution.

1 Spritze für Wasser zu 100 ml

2 blaue Spritzen zu 5 ml

2 blaue Spritzen zu 10 ml

1 Flaschenadapter

|  |
| --- |
| **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG** |

Bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker, die folgenden Angaben auszufüllen:

Dosis: ………….ml

3‑mal täglich

Für Kinder unter 50 kg

Während der Rekonstitution mindestens 60 Sekunden lang schütteln.

Vor jeder Anwendung mindestens 10 Sekunden lang schütteln.



Zum Einnehmen nur nach der Rekonstitution.

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.

|  |
| --- |
| **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST** |

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

|  |
| --- |
| **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH** |

|  |
| --- |
| **8. VERFALLDATUM** |

verwendbar bis

Nach der Rekonstitution ist die Suspension bei Raumtemperatur 14 Tage haltbar.

|  |
| --- |
| **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG** |

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. Die zubereitete Suspension aufrecht lagern.

|  |
| --- |
| **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN** |

|  |
| --- |
| **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

|  |
| --- |
| **12. ZULASSUNGSNUMMER** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. CHARGENBEZEICHNUNG** |

Ch.-B.:

|  |
| --- |
| **14. VERKAUFSABGRENZUNG** |

|  |
| --- |
| **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH** |

|  |
| --- |
| **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT** |

Adempas 0,15 mg/ml

|  |
| --- |
| **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE** |

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|  |
| --- |
| **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT** |

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**ETIKETT FÜR GLASFLASCHE (GRANULAT)**

|  |
| --- |
| **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS** |

Adempas 0,15 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Riociguat

|  |
| --- |
| **2. WIRKSTOFF** |

Die Flasche enthält 10,5 g Granulat zur Rekonstitution in 200 ml Wasser. Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 0,15 mg Riociguat.

|  |
| --- |
| **3. SONSTIGE BESTANDTEILE** |

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Für weitere Angaben Packungsbeilage beachten.

|  |
| --- |
| **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT** |

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die Flasche enthält 10,5 g Granulat oder 208 ml nach der Rekonstitution.

1 Spritze für Wasser zu 100 ml

2 blaue Spritzen zu 5 ml

2 blaue Spritzen zu 10 ml

1 Flaschenadapter

|  |
| --- |
| **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG** |

Zum Einnehmen nur nach der Rekonstitution.

Packungsbeilage und Gebrauchsanweisung beachten.

Während der Rekonstitution mindestens 60 Sekunden lang schütteln.

Vor jeder Anwendung mindestens 10 Sekunden lang schütteln.



|  |
| --- |
| **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST** |

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

|  |
| --- |
| **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH** |

|  |
| --- |
| **8. VERFALLDATUM** |

Verfalldatum (= Datum der Zubereitung + 14 Tage):

verwendbar bis

|  |
| --- |
| **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG** |

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. Die zubereitete Suspension aufrecht lagern.

|  |
| --- |
| **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN** |

|  |
| --- |
| **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

|  |
| --- |
| **12. ZULASSUNGSNUMMER** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. CHARGENBEZEICHNUNG** |

Ch.-B.:

|  |
| --- |
| **14. VERKAUFSABGRENZUNG** |

|  |
| --- |
| **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH** |

|  |
| --- |
| **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT** |

|  |
| --- |
| **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE** |

|  |
| --- |
| **18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT** |

B. PACKUNGSBEILAGE

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Adempas 0,5 mg Filmtabletten**

**Adempas 1 mg Filmtabletten**

**Adempas 1,5 mg Filmtabletten**

**Adempas 2 mg Filmtabletten**

**Adempas 2,5 mg Filmtabletten**

Riociguat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

* Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
* Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
* Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
* Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
* Diese Packungsbeilage wurde so geschrieben als würde die Person, die das Arzneimittel einnimmt, sie lesen. Wenn Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind geben, beziehen sich die Angaben nicht auf Sie, sondern das Kind.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Adempas und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Adempas beachten?

3. Wie ist Adempas einzunehmen?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Adempas aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Adempas und wofür wird es angewendet?**

Adempas enthält den Wirkstoff Riociguat, einen Guanylatzyklase (sGC)‑Stimulator.

Es wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit bestimmten Formen des Lungenhochdrucks (pulmonale Hypertonie) angewendet:

* **Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH).**

Adempas wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CTEPH angewendet. Bei Patienten mit CTEPH sind die Blutgefäße der Lunge aufgrund von Blutgerinnseln blockiert oder verengt. Das Arzneimittel ist zur Anwendung bei Patienten mit CTEPH vorgesehen, die nicht operiert werden können, oder bei Patienten, bei denen die pulmonale Hypertonie nach einer Operation bestehen bleibt oder wieder auftritt.

* **Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH).**

Adempas wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie angewendet. Bei diesen Patienten sind die Wände der Blutgefäße der Lungen verdickt und die Gefäße dadurch verengt. Bei Patienten mit PAH wird Adempas zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln (sogenannten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) eingenommen. Bei Erwachsenen kann das Arzneimittel auch alleine eingenommen werden (Monotherapie).

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind die Blutgefäße, die Blut vom Herzen zu den Lungen transportieren, verengt, was es dem Herzen erschwert Blut zu den Lungen zu pumpen. Als Folge kommt es zu hohem Blutdruck in den Lungengefäßen. Weil das Herz schwerer als normal arbeiten muss, leiden Menschen mit pulmonaler Hypertonie unter Müdigkeit, Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit. Adempas erweitert die Blutgefäße, die vom Herzen zu den Lungen führen, wodurch die Krankheitssymptome gelindert werden und die Patienten besser in der Lage sind, körperliche Aktivität auszuführen.

**2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Adempas beachten?**

**Adempas darf nicht eingenommen werden, wenn Sie**

* **PDE5‑Hemmer** wie Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil einnehmen. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Bluthochdruck in den Lungenarterien oder bei Erektionsstörungen angewendet.
* eine **stark eingeschränkte** **Leberfunktion** haben.
* **allergisch** gegen Riociguat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
* **schwanger** sind.
* **Nitrate** oder **Stickstoffmonoxid-Donatoren** wie Amylnitrit einnehmen. Dies sind Arzneimittel, die häufig zur Behandlung von Bluthochdruck, Brustschmerzen oder Herzerkrankungen angewendet werden. Dies können auch bestimmte Freizeitdrogen, sogenannte „Poppers“, sein.
* andere Arzneimittel einnehmen, die Adempas ähneln, sogenannte **Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase**, wie **Vericiguat**. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht sicher sind.
* einen **niedrigen Blutdruck** haben, bevor Sie Adempas zum ersten Mal einnehmen. Um mit der Einnahme von Adempas beginnen zu können, sollte Ihr systolischer Blutdruckwert
	+ 90 mmHg oder mehr betragen, wenn Sie zwischen 6 und 12 Jahre alt sind,
	+ 95 mmHg oder mehr betragen, wenn Sie älter als 12 und jünger als 18 Jahre alt sind.
* an **erhöhtem Blutdruck** in Ihren Lungen leiden, der mit einer Vernarbung der Lungen, deren Ursache nicht bekannt ist, einhergeht, genannt idiopathische pulmonale Pneumonie.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, **wenden Sie sich zuerst an Ihren Arzt** und nehmen Sie Adempas nicht ein.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Adempas einnehmen, wenn Sie

* an einer **pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung** leiden, einer Krankheit, bei der Sie sich **kurzatmig fühlen**, weil sich Flüssigkeit in den Lungen ansammelt. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihnen ein anderes Medikament zu verschreiben.
* vor kurzem eine schwerwiegende **Blutung der Lungen oder Atemwege** hatten.
* wegen eines **blutigen Hustens** behandelt werden mussten (Bronchialarterienembolisation).
* Arzneimittel einnehmen, die die Blutgerinnung hemmen, da es dadurch zu Blutungen in den Lungen kommen kann. Ihr Arzt wird regelmäßig Ihr Blut untersuchen und den Blutdruck messen.
* Der Arzt kann entscheiden, den Blutdruck zu überwachen, wenn Sie
	+ Symptome eines **niedrigen Blutdrucks** wie Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht haben, oder
	+ Arzneimittel einnehmen, die den Blutdruck senken oder die Urinausscheidung erhöhen, oder
	+ **Herz‑ oder Kreislaufprobleme** haben
	+ älter als 65 Jahre sind, da ein niedriger Blutdruck in dieser Altersgruppe wahrscheinlicher ist.

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn**

* Sie **dialysepflichtig** sind oder die **Nieren nicht richtig arbeiten**, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird.
* Ihre **Leber nicht richtig arbeitet**.

**Während Sie Adempas anwenden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie**

* sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kurzatmig** fühlen. Dies kann durch eine Flüssigkeitsansammlung in den Lungen verursacht werden. Wenn dies auf eine pulmonale veno-okklusive Erkrankung zurückzuführen ist, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Adempas abbrechen.
* während der Behandlung mit diesem Arzneimittel mit dem **Rauchen** beginnen oder aufhören, weil das den Riociguat-Spiegel in Ihrem Blut beeinflussen kann.

**Kinder und Jugendliche**

* **Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)**
	+ Adempas wird für die Anwendung bei CTEPH-Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.
* **Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)**
	+ Ihnen wurden Adempas Tabletten verschrieben. Für PAH-Patienten, die 6 Jahre und älter sind und weniger als 50 kg wiegen, ist Adempas auch als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar. Patienten können während der Behandlung aufgrund von Änderungen des Körpergewichts zwischen Tabletten und Suspension zum Einnehmen wechseln.

Die Wirksamkeit und Sicherheit für Kinder der folgenden Patientengruppe sind nicht nachgewiesen:

* Kinder unter 6 Jahren aufgrund von Sicherheitsbedenken.

**Einnahme von Adempas zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, vor allem:

* **Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, die angewendet werden bei**
* Bluthochdruck oder Herzerkrankungen wie **Nitrate** und **Amylnitrit** oder einen anderen **Stimulator der löslichen Guanylatzyklase** wie **Vericiguat**. Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit Adempas ein.
* Bluthochdruck in den Lungenarterien, da Sie bestimmte Arzneimittel wie **Sildenafil** und **Tadalafil** nicht zusammen mit Adempas einnehmen dürfen. Andere Arzneimittel gegen Bluthochdruck in den Lungenarterien, wie **Bosentan** und **Iloprost**, können mit Adempas angewendet werden, aber Sie sollten den Arzt informieren.
* Erektionsstörungen wie **Sildenafil**, **Tadalafil**, **Vardenafil**. Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit Adempas ein.
* **Die folgenden Arzneimittel können die Adempas-Spiegel im Blut erhöhen, was das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Arzneimittel zur Behandlung von**
* Pilzinfektionen wie **Ketoconazol**, **Posaconazol**, **Itraconazol**.
* HIV‑Infektionen wie **Abacavir**, **Atazanavir**, **Cobicistat**, **Darunavir**, **Dolutegravir**, **Efavirenz**, **Elvitegravir**, **Emtricitabin**, **Rilpivirin,** **Ritonavir**.
* Epilepsie wie **Phenytoin**, **Carbamazepin**, **Phenobarbital**.
* Depressionen wie **Johanniskraut**.
* zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen wie **Ciclosporin A**.
* Krebs wie **Erlotinib**, **Gefitinib**.
* Übelkeit, Erbrechen wie **Granisetron**.
* Magenerkrankungen oder Sodbrennen, sogenannte **Antazida** wie **Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid**. Nehmen Sie Antazida mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach der Einnahme von Adempas ein.

**Einnahme von Adempas zusammen mit Nahrungsmitteln**

Adempas kann im Allgemeinen zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie jedoch zu niedrigem Blutdruck neigen, nehmen Sie Adempas entweder immer mit einer Mahlzeit oder immer ohne eine Mahlzeit ein.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

* **Empfängnisverhütung:** Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Adempas eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Verhütungsmethoden, die Sie zur Vermeidung einer Schwangerschaft anwenden können. Darüber hinaus sollten Sie monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen.
* **Schwangerschaft:** Adempas darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
* **Stillzeit:** Stillen wird während der Anwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen, da es dem Säugling schaden könnte. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie derzeit stillen oder planen zu stillen, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird zusammen mit Ihnen entscheiden, ob Sie entweder das Stillen oder die Anwendung von Adempas beenden müssen.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Adempas hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, einschließlich der Fähigkeit Fahrrad zu fahren, und auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Nebenwirkungen wie Schwindel verursachen. Sie sollten die Nebenwirkungen dieses Arzneimittels kennen, bevor Sie Fahrrad fahren, ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4).

**Adempas enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

**Adempas enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**3. Wie ist Adempas einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Adempas ist als Tabletten oder als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar.

Für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern, die mindestens 50 kg wiegen, sind Tabletten erhältlich. Für Kinder, die weniger als 50 kg wiegen, ist Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt begonnen werden, der Erfahrung in der Behandlung von Bluthochdruck in den Lungengefäßen hat und Sie während der Behandlung überwacht. Während der ersten Behandlungswochen muss Ihr Arzt in regelmäßigen Abständen Ihren Blutdruck überprüfen. Adempas ist in verschiedenen Stärken erhältlich und durch die regelmäßige Kontrolle Ihres Blutdrucks zu Behandlungsbeginn wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Sie die für Sie geeignete Dosis einnehmen.

**Wie Sie die Behandlung beginnen**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Adempas-Dosis Sie einnehmen sollen.

* Die Behandlung beginnt normalerweise mit einer niedrigen Dosis.
* Ihr Arzt wird Ihre Dosis langsam erhöhen, je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.
* Während der ersten Behandlungswochen muss der Arzt mindestens alle zwei Wochen Ihren Blutdruck messen. Dies ist erforderlich, um die richtige Dosis Ihres Arzneimittels festzulegen.

**Wie das Arzneimittel einzunehmen ist**

Adempas ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten 3‑mal täglich alle 6 bis 8 Stunden eingenommen werden.

*Zerstoßene Tabletten:*

Falls Sie nicht in der Lage sind, eine Tablette im Ganzen zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über andere Wege, Adempas einzunehmen. Unmittelbar vor der Einnahme kann die Tablette zerstoßen und mit Wasser oder weichen Nahrungsmitteln gemischt werden.

**Wie viel Sie einnehmen müssen**

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine 1 mg‑Tablette 3‑mal täglich über 2 Wochen.

Ihr Arzt wird die Dosis alle 2 Wochen bis zu einem Maximum von 2,5 mg 3‑mal täglich erhöhen (maximale Tagesdosis von 7,5 mg), solange bei Ihnen kein sehr niedriger Blutdruck auftritt. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen Adempas in der höchstmöglichen Dosis verschreiben, die für Sie verträglich ist. Ihr Arzt wird die geeignetste Dosis auswählen. Bei manchen Patienten können möglicherweise geringere Dosen 3‑mal täglich ausreichend sein.

**Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind**

Bei Ihnen besteht möglicherweise ein höheres Risiko für einen niedrigen Blutdruck. Ihr Arzt wird möglicherweise die Dosis anpassen.

**Wenn Sie rauchen**

**Wenn Sie rauchen, wird empfohlen, damit aufzuhören bevor die Behandlung begonnen wird**, da Rauchen die Wirksamkeit dieses Arzneimittels möglicherweise verringern kann. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen aufhören. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Adempas eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie mehr Adempas eingenommen haben, als Sie sollten, und irgendwelche Nebenwirkungen bemerken (siehe Abschnitt 4). Wenn Ihr Blutdruck abfällt (dabei können Sie sich schwindelig fühlen), benötigen Sie möglicherweise umgehend eine medizinische Behandlung.

**Wenn Sie die Einnahme von Adempas vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Sollten Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis wie geplant ein.

**Wenn Sie die Einnahme von Adempas abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, kann sich Ihre Erkrankung verschlechtern. Wenn Sie dieses Arzneimittels für 3 Tage oder länger nicht eingenommen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, bevor Sie die Einnahme erneut beginnen.

**Wenn Sie zwischen Adempas und Sildenafil oder Tadalafil wechseln**

Um Wechselwirkungen zu vermeiden, dürfen Adempas und PDE5-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil) nicht zur gleichen Zeit eingenommen werden.

* Wenn Sie zu Adempas wechseln,
* warten Sie mindestens 24 Stunden nach Ihrer letzten Sildenafil-Dosis und mindestens 48 Stunden nach Ihrer letzten Tadalafil-Dosis, bis Sie Adempas einnehmen.
* Wenn Sie von Adempas wechseln,
* beenden Sie die Einnahme von Adempas mindestens 24 Stunden, bevor Sie mit der Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen **bei Erwachsenen** sind:

* **blutiger Husten** (Hämoptyse) (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen),
* **plötzlich auftretende Lungenblutung** (pulmonale Blutung), die zum Abhusten von Blut führen kann und tödlich sein kann (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Wenn dies bei Ihnen auftritt, **kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, da Sie möglicherweise eine notfallmäßige medizinische Behandlung benötigen.

**Auflistung möglicher Nebenwirkungen (bei erwachsenen Patienten)**

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Schwindel
* Kopfschmerzen
* Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
* Durchfall
* Übelkeit (Nausea)
* Erbrechen
* Schwellung von Gliedmaßen (peripheres Ödem)

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Entzündung im Verdauungstrakt (Gastroenteritis)
* geringe Spiegel roter Blutkörperchen (Anämie). Symptom sind blasse Haut, Schwächegefühl oder Atemnot.
* unregelmäßiger, heftiger oder schneller Herzschlag (Palpitation)
* niedriger Blutdruck (Hypotonie)
* Nasenbluten (Epistaxis)
* Schwierigkeiten beim Atmen durch die Nase (nasale Kongestion)
* Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
* Sodbrennen (gastroösophageale Refluxkrankheit)
* Schluckbeschwerden (Dysphagie)
* Schmerzen im Magen, Darm oder Bauch (gastrointestinale und abdominale Schmerzen)
* Verstopfung
* Blähungen (abdominale Distension)

**Nebenwirkungen bei Kindern**

Im Allgemeinen waren Nebenwirkungen, die bei **Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren**, die mit Adempas behandelt wurden,beobachtet wurden, ähnlich denen bei Erwachsenen. Die **häufigsten** Nebenwirkungen **bei Kindern** waren:

* **niedriger Blutdruck** (Hypotonie) (**Sehr häufig**: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
* **Kopfschmerzen** (**Häufig**: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Adempas aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Adempas enthält**

* Der Wirkstoff ist Riociguat.

*Adempas 0,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Riociguat.

*Adempas 1 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 1 mg Riociguat.

*Adempas 1,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 1,5 mg Riociguat.

*Adempas 2 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 2 mg Riociguat.

*Adempas 2,5 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Riociguat.

* Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ B), Hypromellose 5 cP, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat und Natriumdodecylsulfat (für weitere Informationen zu Lactose und Natrium, siehe Ende von Abschnitt 2).

Tablettenüberzug : Hyprolose, Hypromellose 3 cP, Propylenglycol (E 1520) und Titandioxid (E 171).

Adempas 1 mg, 1,5 mg Tabletten enthalten außerdem Eisen(III)‑hydroxid‑oxid x H2O (E 172).

Adempas 2 mg und 2,5 mg Tabletten enthalten außerdem Eisen(III)‑hydroxid‑oxid x H2O (E 172) und Eisen(III)‑oxid (E 172).

**Wie Adempas aussieht und Inhalt der Packung**

Adempas ist eine Filmtablette (Tablette):

*Adempas 0,5 mg Filmtabletten*

* Weiße, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 0,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

*Adempas 1 mg Filmtabletten*

* Blassgelbe, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

*Adempas 1,5 mg Filmtabletten*

* Gelborange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 1,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

*Adempas 2 mg Filmtabletten*

* Blassorange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 2 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

*Adempas 2,5 mg Filmtabletten*

* Rotorange, runde, bikonvexe Tabletten von 6 mm Größe, die auf der einen Seite mit dem Bayer-Kreuz und auf der anderen Seite mit 2,5 und einem „R“ gekennzeichnet sind.

Sie sind verfügbar in Umkartons mit:

* 42 Tabletten: 2 durchsichtige Kalenderblisterpackungen mit jeweils 21 Tabletten.
* 84 Tabletten: 4 durchsichtige Kalenderblisterpackungen mit jeweils 21 Tabletten.
* 90 Tabletten: 5 durchsichtige Blisterpackungen mit jeweils 18 Tabletten.
* 294 Tabletten: 14 durchsichtige Kalenderblisterpackungen mit jeweils 21 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

**Hersteller**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: +45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V.Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél : + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus\_info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Adempas 0,15 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**

Riociguat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

* Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
* Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
* Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
* Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
* Diese Packungsbeilage wurde so geschrieben als würde die Person, die das Arzneimittel einnimmt, sie lesen. Wenn Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind geben, beziehen sich die Angaben nicht auf Sie, sondern das Kind.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Adempas und wofür wird es angewendet?

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Adempas beachten?

3. Wie ist Adempas anzuwenden?

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

5. Wie ist Adempas aufzubewahren?

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Adempas und wofür wird es angewendet?**

Adempas enthält den Wirkstoff Riociguat, einen Guanylatcyclase (sGC)‑Stimulator.

**Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH).**

Adempas wird zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (Lungenhochdruck) angewendet. Bei diesen Patienten sind die Wände der Blutgefäße der Lungen verdickt und die Gefäße dadurch verengt. Adempas wird zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln (sogenannten Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) eingenommen.

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind die Blutgefäße, die Blut vom Herzen zu den Lungen transportieren, verengt, was es dem Herzen erschwert Blut zu den Lungen zu pumpen. Als Folge kommt es zu hohem Blutdruck in den Lungen-Gefäßen. Weil das Herz schwerer als normal arbeiten muss, leiden Menschen mit pulmonaler Hypertonie unter Müdigkeit, Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit. Adempas erweitert die Blutgefäße, die vom Herzen zu den Lungen führen, wodurch die Krankheitssymptome gelindert werden und die Patienten besser in der Lage sind, körperliche Aktivität auszuführen.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Adempas beachten?**

**Adempas darf nicht angewendet werden, wenn Sie**

* **PDE5‑Hemmer** wie Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil anwenden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Bluthochdruck in den Lungenarterien oder bei Erektionsstörungen angewendet.
* eine **stark eingeschränkte** **Leberfunktion** haben.
* **allergisch** gegen Riociguat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
* **schwanger** sind.
* **Nitrate** oder **Stickstoffmonoxid-Donatoren** wie Amylnitrit anwenden. Dies sind Arzneimittel, die häufig zur Behandlung von Bluthochdruck, Brustschmerzen oder Herzerkrankungen angewendet werden. Dies können auch bestimmte Freizeitdrogen, sogenannte „Poppers“, sein.
* andere Arzneimittel anwenden, die Adempas ähneln, sogenannte **Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase**, wie **Vericiguat**. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht sicher sind.
* einen **niedrigen Blutdruck** haben, bevor Sie Adempas zum ersten Mal einnehmen. Um mit der Einnahme von Adempas beginnen zu können, sollte Ihr systolischer Blutdruckwert
	+ 90 mmHg oder mehr betragen, wenn Sie zwischen 6 und 12 Jahre alt sind,
	+ 95 mmHg oder mehr betragen, wenn Sie älter als 12 und jünger als 18 Jahre alt sind.
* an **erhöhtem Blutdruck** in Ihren Lungen leiden, der mit einer Vernarbung der Lungen, deren Ursache nicht bekannt ist, einhergeht, genannt idiopathische pulmonale Pneumonie.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, **wenden Sie sich zuerst an Ihren Arzt** und wenden Sie Adempas nicht an.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Adempas anwenden, wenn Sie

* an einer **pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung** leiden, einer Krankheit, bei der Sie sich **kurzatmig fühlen**, weil sich Flüssigkeit in den Lungen ansammelt. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihnen ein anderes Arzneimittel zu verschreiben.
* vor kurzem eine schwerwiegende **Blutung der Lungen oder Atemwege** hatten.
* wegen eines **blutigen Hustens** behandelt werden mussten (Bronchialarterienembolisation).
* Arzneimittel einnehmen, die die Blutgerinnung hemmen, da es dadurch zu Blutungen in den Lungen kommen kann. Ihr Arzt wird regelmäßig Ihr Blut untersuchen und den Blutdruck messen.
* Der Arzt kann entscheiden, den Blutdruck zu überwachen, wenn Sie
	+ Symptome eines **niedrigen Blutdrucks** wie Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht haben, oder
	+ Arzneimittel einnehmen, die den Blutdruck senken oder die Urinausscheidung erhöhen, oder
	+ **Herz‑ oder Kreislaufprobleme** haben
	+ älter als 65 Jahre sind, da ein niedriger Blutdruck in dieser Altersgruppe wahrscheinlicher ist.

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn**

* Sie **dialysepflichtig** sind oder die **Nieren nicht richtig arbeiten**, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird.
* Ihre **Leber nicht richtig arbeitet**.

**Während Sie Adempas anwenden, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie**

* sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel **kurzatmig** fühlen. Dies kann durch eine Flüssigkeitsansammlung in den Lungen verursacht werden. Wenn dies auf eine pulmonale veno-okklusive Erkrankung zurückzuführen ist, kann Ihr Arzt die Behandlung mit Adempas abbrechen.
* während der Behandlung mit diesem Arzneimittel mit dem **Rauchen** beginnen oder aufhören, weil das den Riociguat-Spiegel in Ihrem Blut beeinflussen kann.

**Kinder und Jugendliche**

Ihnen wurde Adempas Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verschrieben. Für PAH-Patienten ab 6 Jahren mit einem Gewicht von 50 kg und mehr ist Adempas auch als Tabletten verfügbar. Patienten können während der Therapie aufgrund von Änderungen des Körpergewichts zwischen Suspension zum Einnehmen und Tabletten wechseln. Die Wirksamkeit und Sicherheit für Kinder der folgenden Patientengruppe sind nicht nachgewiesen:

* Kinder unter 6 Jahren aufgrund von Sicherheitsbedenken.

**Einnahme von Adempas zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, vor allem:

* **Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, die angewendet werden bei**
* Bluthochdruck oder Herzerkrankungen wie **Nitrate** und **Amylnitrit** oder einen anderen **Stimulator der löslichen Guanylatzyklase** wie **Vericiguat**. Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit Adempas ein.
* Bluthochdruck in den Lungenarterien, da Sie bestimmte Arzneimittel wie **Sildenafil** und **Tadalafil** nicht zusammen mit Adempas einnehmen dürfen. Andere Arzneimittel gegen Bluthochdruck in den Lungenarterien, wie **Bosentan** und **Iloprost**, können mit Adempas angewendet werden, aber Sie sollten den Arzt informieren.
* Erektionsstörungen wie **Sildenafil**, **Tadalafil**, **Vardenafil**. Nehmen Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit Adempas ein.
* **Die folgenden Arzneimittel können die Adempas-Spiegel im Blut erhöhen, was das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Arzneimittel zur Behandlung von**
* Pilzinfektionen wie **Ketoconazol**, **Posaconazol**, **Itraconazol**.
* HIV‑Infektionen wie **Abacavir**, **Atazanavir**, **Cobicistat**, **Darunavir**, **Dolutegravir**, **Efavirenz**, **Elvitegravir**, **Emtricitabin**, **Rilpivirin,** **Ritonavir**.
* Epilepsie wie **Phenytoin**, **Carbamazepin**, **Phenobarbital**.
* Depressionen wie **Johanniskraut**.
* zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen von transplantierten Organen wie **Ciclosporin A**.
* Krebs wie **Erlotinib** und **Gefitinib**.
* Übelkeit und Erbrechen wie **Granisetron**.
* Magenerkrankungen oder Sodbrennen, sogenannte **Antazida** wie **Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid**. Nehmen Sie Antazida mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach der Einnahme von Adempas ein.

**Einnahme von Adempas zusammen mit Nahrungsmitteln**

Adempas kann im Allgemeinen zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie jedoch zu niedrigem Blutdruck neigen, nehmen Sie Adempas entweder immer mit einer Mahlzeit oder immer ohne eine Mahlzeit ein.

**Schwangerschaft und Stillzeit**

* **Empfängnisverhütung:** Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Adempas eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Verhütungsmethoden, die Sie zur Vermeidung einer Schwangerschaft anwenden können. Darüber hinaus sollten Sie monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen.
* **Schwangerschaft:** Adempas darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
* **Stillzeit:** Stillen wird während der Anwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen, da es dem Säugling schaden könnte. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie derzeit stillen oder planen zu stillen, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird zusammen mit Ihnen entscheiden, ob Sie entweder das Stillen oder die Anwendung von Adempas beenden müssen.

**Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Adempas hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, einschließlich der Fähigkeit Fahrrad zu fahren, und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Nebenwirkungen wie Schwindel verursachen. Sie sollten die Nebenwirkungen dieses Arzneimittels kennen, bevor Sie Fahrrad fahren, ein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4).

**Adempas enthält Natriumbenzoat**

Dieses Arzneimittel enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen.

**Adempas enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Natrium pro ml Suspension zum Einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**3. Wie ist Adempas anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Adempas ist als Tabletten oder als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar.

Für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern, die mindestens 50 kg wiegen, sind Tabletten erhältlich. Für Kinder, die weniger als 50 kg wiegen, ist Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

**Wie Sie die Behandlung beginnen**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Adempas-Dosis Sie einnehmen sollen.

* Die Behandlung beginnt normalerweise mit einer niedrigen Dosis.
* Ihr Arzt wird Ihre Dosis langsam erhöhen, je nachdem, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.
* Während der ersten Behandlungswochen muss der Arzt mindestens alle zwei Wochen Ihren Blutdruck messen. Dies ist erforderlich, um die richtige Dosis Ihres Arzneimittels festzulegen.

Ihr Arzt berechnet die Menge der Suspension zum Einnehmen in Millilitern (ml), die Sie einnehmen müssen, und teilt Ihnen diese mit. **Passen Sie die Dosis nicht eigenmächtig an**. Die Menge in ml muss mit einer der blauen Spritzen abgemessen werden, die der Adempas-Packung beiliegen. Ihr Arzt oder Apotheker teilt Ihnen mit, welche blaue Spritze Sie verwenden sollen (5 ml oder 10 ml).

**Vor der Anwendung**

* Stellen Sie sicher, dass die richtige Dosis auf dem Umkarton vermerkt wurde. Wenn nicht, bitten Sie Ihren Apotheker oder Ihren Arzt, Ihnen die Dosis mitzuteilen. Bewahren Sie den Umkarton auf, bis das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aufgebraucht ist.
* Befolgen Sie die „Gebrauchsanweisung“ mit Angaben zur Zubereitung und Anwendung der Adempas-Suspension zum Einnehmen sorgfältig, um Probleme bei der Handhabung, z.B. Klumpen oder Ablagerungen in der Suspension, zu vermeiden.
* Alle Materialien zur Zubereitung und Einnahme der Suspension zum Einnehmen werden mit dem Arzneimittel bereitgestellt. Verwenden Sie nur stilles Wasser, um Blasenbildung zu vermeiden.

Verwenden Sie zur Gabe von Adempas **nur die mitgelieferten Spritzen**, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen. Verwenden Sie zur Einnahme der Suspension keine anderen Hilfsmittel wie andere Spritzen, Löffel usw.

**Wie das Arzneimittel einzunehmen ist**

Adempas ist zum Einnehmen. Der Patient muss die vollständige Dosis des Arzneimittels schlucken. Wenden Sie Adempas 3‑mal täglich etwa alle 6 bis 8 Stunden an.

**Wie viel Sie anwenden müssen**

Während der Anfangsphase bestimmt Ihr Arzt alle 2 Wochen die Dosis der Suspension zum Einnehmen. Der Arzt wird die Dosis basierend auf Körpergewicht und Blutdruck anpassen. Die Höchstdosis hängt vom Körpergewicht ab. Ihr Arzt wird entscheiden, ob und wann während der Behandlung aufgrund von Veränderungen des Körpergewichts zwischen Tabletten und Suspension zum Einnehmen gewechselt werden muss.

**Wenn Sie rauchen**

**Wenn Sie rauchen, wird empfohlen, damit aufzuhören, bevor die Behandlung begonnen** **wird**, da Rauchen die Wirksamkeit dieses Arzneimittels möglicherweise verringern kann. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen aufhören. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Adempas angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie mehr Adempas angewendet haben, als Sie sollten, und irgendwelche Nebenwirkungen bemerken (siehe Abschnitt 4). Wenn der Blutdruck abfällt (was ein Schwindelgefühl verursachen kann), ist möglicherweise eine sofortige medizinische Behandlung erforderlich.

**Wenn Sie die Anwendung von Adempas vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Sollten Sie eine Dosis vergessen haben, machen Sie mit der nächste Dosis wie geplant weiter.

**Wenn Sie die Anwendung von Adempas abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, kann sich ihre Erkrankung verschlechtern. Wenn Sie dieses Arzneimittels für 3 Tage oder länger nicht eingenommen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, bevor Sie die Einnahme erneut beginnen.

**Wenn Sie zwischen Adempas und Sildenafil oder Tadalafil wechseln**

Um Wechselwirkungen zu vermeiden, dürfen Adempas und PDE5-Hemmer (Sildenafil, Tadalafil) nicht zur gleichen Zeit eingenommen werden.

* Wenn Sie zu Adempas wechseln,
* warten Sie mindestens 24 Stunden nach Ihrer letzten Sildenafil-Dosis und mindestens 48 Stunden nach Ihrer letzten Tadalafil-Dosis, bis Sie Adempas anwenden.
* Wenn Sie von Adempas wechseln,
* beenden Sie die Anwendung von Adempas mindestens 24 Stunden, bevor Sie mit der Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Manche von ihnen können schwerwiegend sein. Wenn dies bei Ihnen auftritt, **kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt**, da Sie möglicherweise eine notfallmäßige medizinische Behandlung benötigen.

**Nebenwirkungen bei Kindern**

Im Allgemeinen waren Nebenwirkungen, die bei **Kindern im Alter von unter 18 Jahren**, die mit Adempas behandelt wurden, beobachtet wurden, ähnlich denen bei Erwachsenen. Die **häufigsten** Nebenwirkungen **bei Kindern** waren:

* **niedriger Blutdruck** (Hypotonie) (**Sehr häufig**: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
* **Kopfschmerzen** (**Häufig**: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

**Auflistung möglicher Nebenwirkungen (bei erwachsenen Patienten)**

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

* Schwindel
* Kopfschmerzen
* Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
* Durchfall
* Übelkeit (Nausea)
* Erbrechen
* Schwellung von Gliedmaßen (peripheres Ödem)

**Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

* Entzündung im Verdauungstrakt (Gastroenteritis)
* Verringerung der Zahl roter Blutkörperchen (Anämie). Symptome sind blasse Haut, Schwächegefühl oder Atemnot.
* Unregelmäßiger, heftiger oder schneller Herzschlag (Palpitation)
* niedriger Blutdruck (Hypotonie)
* Nasenbluten (Epistaxis)
* Schwierigkeiten beim Atmen durch die Nase (nasale Kongestion)
* Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
* Sodbrennen (gastroösophageale Refluxkrankheit)
* Schluckbeschwerden (Dysphagie)
* Schmerzen im Magen, Darm oder Bauch (gastrointestinale und abdominale Schmerzen)
* Verstopfung
* Blähungen (abdominale Distension)

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Adempas aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Nach der Rekonstitution ist die Suspension bei Raumtemperatur 14 Tage haltbar.

Die zubereitete Suspension aufrecht lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was Adempas enthält**

* Der Wirkstoff ist Riociguat.

Nach der Zubereitung enthält die Suspension zum Einnehmen 10,5 g Granulat plus 200 ml Wasser, was 208 ml Suspension mit 0,15 mg Riociguat pro ml ergibt.

* Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure (E 330); Erdbeeraroma; Hypromellose; Mannitol (E 421); mikrokristalline Cellulose und Croscarmellose-Natrium; Natriumbenzoat (E 211) (weitere Informationen zu Natriumbenzoat und Natrium finden Sie am Ende von Abschnitt 2); Sucralose (E 955); Xanthangummi (E 415).

**Wie Adempas aussieht und Inhalt der Packung**

Adempas ist ein weißes bis cremefarbenes Granulat.

Inhalt der Packung:

* + 1 Flasche (Braunglas) mit 10,5 g Adempas-Granulat, verschlossen mit einem kindergesicherten Schraubverschluss.
	+ 1 Spritze für Wasser zu 100 ml (nur zum Einmalgebrauch) zum Abmessen und Hinzugeben von 200 ml Wasser in die Flasche.
	+ 1 Adapter für die Flasche und die blauen Spritzen.
	+ 2 blaue Spritzen zu 5 ml mit einem blauen Kolben zur Entnahme und anschließenden Gabe von Adempas über den Mund (eine ist eine Reservespritze). Die Skala der blauen 5‑ml‑Spritze beginnt bei 1 ml. Die Teilstriche sind in Schritten von 0,2 ml aufgebracht.
	+ 2 blaue Spritzen zu 10 ml mit einem blauen Kolben zur Entnahme und anschließenden Gabe von Adempas über den Mund (eine ist eine Reservespritze). Die Skala der blauen 10‑ml‑Spritze beginnt bei 2 ml. Die Teilstriche sind in Schritten von 0,5 ml aufgebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Deutschland

**Hersteller**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**UAB Merck Sharp & DohmeTel: + 370 5 2780 247dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**Мерк Шарп и Доум България ЕООДTeл.: + 359 2 819 37 37info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**MSD BelgiumTel/Tél: +32(0)27766211dpoc\_belux@msd.com |
| **Česká republika**Merck Sharp & Dohme s.r.o.Tel: +420 233 010 111dpoc\_czechslovak@merck.com | **Magyarország**MSD Pharma Hungary Kft.Tel.: + 36 1 888 5300hungary\_msd@merck.com |
| **Danmark**MSD Danmark ApSTlf.: +45 4482 4000dkmail@msd.com | **Malta**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedTel: 8007 4433 (+356 99917558)malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**MSD Sharp & Dohme GmbHTel: +49 (0) 89 20 300 4500medinfo@msd.de | **Nederland**Merck Sharp & Dohme B.V.Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**Merck Sharp & Dohme OÜTel: + 372 614 4200dpoc.estonia@msd.com | **Norge**MSD (Norge) ASTlf: + 47 32 20 73 00medinfo.norway@msd.com |
| **Ελλάδα**MSD Α.Φ.Ε.ΕΤηλ: + 30 210 98 97 300dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.Tel: +43 (0) 1 26 044dpoc\_austria@merck.com |
| **España**Merck Sharp & Dohme de España, S.A.Tel: +34 91 321 06 00msd\_info@msd.com | **Polska**MSD Polska Sp. z o.o.Tel: +48 22 549 51 00msdpolska@merck.com |
| **France**MSD FranceTél : + 33 (0) 1 80 46 40 40 | **Portugal**Merck Sharp & Dohme, LdaTel: + 351 214465700inform\_pt@merck.com |
| **Hrvatska**Merck Sharp & Dohme d.o.o.Tel: + 385 1 6611 333croatia\_info@merck.com | **România**Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.Tel: + 40 21 529 29 00msdromania@merck.com |
| **Ireland**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) LimitedTel: +353 (0)1 2998700medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.Tel: + 386 1 5204201msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**Vistor ehf.Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**Merck Sharp & Dohme, s. r. o.Tel: + 421 2 58282010dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**MSD Italia S.r.l.Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**MSD Finland OyPuh/Tel: + 358 (0)9 804650info@msd.fi |
| **Κύπρος**Merck Sharp & Dohme Cyprus LimitedΤηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)cyprus\_info@merck.com | **Sverige**Merck Sharp & Dohme (Sweden) ABTel: + 46 77 5700488medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**SIA Merck Sharp & Dohme LatvijaTel.: + 371 67025300dpoc.latvia@msd.com |  |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**Gebrauchsanweisung**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250‑ml‑Flasche mit 10,5 g Adempas Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen****Wirkstoff: Riociguat****Zubereitung und Anwendung der Suspension zum Einnehmen (Mischung aus Granulat und Wasser)** |
|  | **Bevor Sie beginnen** | * Die Adempas-Suspension ist nur zum Einnehmen.
* Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen das richtige Dosisvolumen und die Häufigkeit der Gabe mitteilen.
	+ Verwenden Sie **immer** das vom Arzt Ihres Kindes verordnete Volumen. Lassen Sie sich die richtige Dosierung und Häufigkeit der Gabe auf dem dafür vorgesehenen Feld auf der Außenseite der Faltschachtel notieren. Bewahren Sie die Faltschachtel für die Dauer des Gebrauchs auf. Sind die nötigen Informationen nicht auf dem Feld vermerkt, bitten Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker, die entsprechenden Informationen anzugeben.
	+ **Ändern Sie die Dosis nicht eigenmächtig.**
* Lesen Sie vor der ersten Anwendung von Adempas und vor der Gabe jeder Dosis alle Abschnitte der Gebrauchsanweisung sorgfältig durch.
* Stellen Sie sicher, dass Sie die Anweisungen verstanden haben, bevor Sie beginnen. Andernfalls wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
* Bewahren Sie die Gebrauchsanweisung auf, damit Sie später während der Anwendung von Adempas nachlesen können.
* Weitere Informationen zu Adempas finden Sie in der Packungsbeilage.
 |
| **Achtung:** | Packen Sie die einzelnen Bestandteile **erst** aus, wenn Sie in den Anweisungen dazu aufgefordert werden.Verwenden Sie Adempas **nicht**, wenn Teile geöffnet wurden oder beschädigt sind.Sie dürfen Adempas nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr verwenden.Die Faltschachtel enthält kleine Teile. Diese können die Atemwege blockieren und es besteht Erstickungsgefahr. **Für Säuglinge und Kleinkinder unzugänglich aufbewahren.**Verwenden Sie die blauen Spritzen **nicht** für mehrere Patienten, da dies zu Infektionen führen kann.Befolgen Sie diese „Gebrauchsanweisung“ zur Zubereitung und Anwendung der Adempas Suspension zum Einnehmen und wenden Sie sich **bei Fragen** an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder den örtlichen Vertreter, der am Ende der Adempas-Packungsbeilage genannt ist. |
|  | **Inhalt der Packung** | Jede Packung Adempas enthält die folgenden Bestandteile: |
|  |  | **1 Flasche mit kindergesichertem Schraubverschluss**, die das Adempas-Granulat enthält |
|  |  | **1 verpackte 100‑ml‑Spritze für Wasser** (nur zum Einmalgebrauch) |
|  |  | **1 verpackter Flaschenadapter** |
|  |  | **2 verpackte blaue 5‑ml‑Spritzen** (eine ist eine Reservespritze) |
|  |  | **2 verpackte blaue 10‑ml‑Spritzen** (eine ist eine Reservespritze) |
|  | **Anwendung von Adempas** | * Die Adempas-Suspension ist nur zum Einnehmen.
* Der Arzt Ihres Kindes wird Ihnen das richtige Dosisvolumen und die Häufigkeit der Gabe mitteilen.
	+ Verwenden Sie **immer** das vom Arzt Ihres Kindes verordnete Volumen. Lassen Sie sich die richtige Dosierung und Häufigkeit der Gabe auf dem dafür vorgesehenen Feld auf der Außenseite der Faltschachtel notieren. Bewahren Sie die Faltschachtel für die Dauer des Gebrauchs auf. Sind die nötigen Informationen nicht auf dem Feld vermerkt, bitten Sie den Arzt Ihres Kindes oder den Apotheker, die entsprechenden Informationen anzugeben.
	+ **Ändern Sie die Dosis nicht eigenmächtig.**
* Befolgen Sie die ausführlichen Gebrauchsanweisungen in den folgenden Kapiteln
* Bewahren Sie die Gebrauchsanweisung auf, damit Sie später während der Anwendung von Adempas nachlesen können.
* Achten Sie darauf, die Hinweise zur Gabe einzuhalten.
 |
|  | **Zubereitung der Suspension zum Einnehmen** |
|  | **Zubereitung – Treffen Sie die nötigen Vorbereitungen** | Die Zubereitung der Suspension wird einmalig bei jeder neuen Packung durchgeführt.Vor der Zubereitung der Suspension zum Einnehmen: |
|  |  | 1. Vor Beginn brauchen Sie die folgenden Gegenstände:
	* Legen Sie zwei Behältnisse bereit (wie z.B. einen Becher oder eine Schüssel)
		+ ein mit Trinkwasser gefülltes Behältnis
		+ ein anderes, leeres Behältnis
 |
|  |  | 1. Legen Sie die folgenden zusätzlichen Gegenstände bereit:
	* + Behältnis mit mindestens 300 ml kohlensäurefreiem (stillem) Trinkwasser mit Raumtemperatur
* Tuch zum Aufsaugen von überschüssigem Wasser.
 |
|  |  | 1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Seife und trocknen Sie sie anschließend ab.
 |
|  |  | 1. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Faltschachtel.

Verwenden Sie das Arzneimittel **nicht**, wenn das Verfalldatum überschritten ist. |
|  | **Hinzugeben von 200 ml Wasser in die 250‑ml‑Flasche mit Granulat** |
|  |  | Verwenden Sie jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung anbrechen, nur die in der neuen Packung enthaltenen Materialien. |
|  |  |  |
|  |  | * Klopfen Sie die Flasche sanft auf Ihre Hand bis das Granulat frei verteilt ist.
* **Seien Sie vorsichtig**, da die Flasche aus Glas besteht.
 |
|  |  | 1. Schrauben Sie den kindergesicherten Verschluss der Flasche ab (nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen).
 |
|  |  | 1. Packen Sie die Wasserspritze aus.
 |
|  |  | 1. Tauchen Sie die Öffnung der Wasserspritze in das Behältnis mit Wasser.
2. Entnehmen Sie ein Volumen von mehr als 100 ml.
3. Ziehen Sie dazu die Kolbenstange zu sich heran und achten Sie darauf, dass die Öffnung der Wasserspritze die ganze Zeit unter der Wasseroberfläche bleibt. Dadurch werden Luftblasen in der Spritze vermieden.
4. Nehmen Sie die Spritze aus dem Wasser.
 |
|  |  | 1. Drehen Sie die Wasserspritze so, dass die Öffnung nach oben gerichtet ist.

🡪 Etwaige Luftblasen wandern nach oben, wenn Sie die Spritze aufrecht halten.Klopfen Sie mit den Fingern dagegen, um die Luftblasen weiter nach oben zu befördern. |
|  | 1. Drücken Sie die Kolbenstange, bis der obere Ring des Kolbens die 100‑ml‑Markierung erreicht.

🡪 Beim Drücken des Kolbens kann Wasser aus der Spitze der Wasserspritze austreten. Dieses überschüssige Wasser kann mit einem Tuch aufgenommen werden. |
| **Achtung:**  |
| Der obere Ring des schwarzen Kolbens **muss genau auf die 100‑ml‑Markierung ausgerichtet sein**, damit die richtige Konzentration der Suspension erzielt wird. |
|  |  | 1. Halten Sie die Wasserspritze weiterhin mit der Öffnung nach oben und prüfen Sie das Wasser in der Spritze sorgfältig:
* auf das korrekte Volumen,
* auf Luftblasen.

Kleine Luftblasen sind unproblematisch, aber große Luftblasen müssen entfernt werden. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated | 1. Wenn die Wasserspritze nicht korrekt gefüllt ist oder zu viel Luft enthält:
	1. Leeren Sie die Wasserspritze
	2. Wiederholen Sie die Schritte c. bis i.
 |
|  |  | 1. Setzen Sie die gefüllte Wasserspritze auf den oberen Rand der Flaschenöffnung.
 |
|  |  | 1. Halten Sie die Flasche fest.

Drücken Sie die Kolbenstange langsam nach unten.**Die gesamte Wassermenge muss in die Flasche gefüllt werden.** |
|  |  | 1. **Wiederholen Sie die Herstellungsschritte („c“ bis „l“) ein weiteres Mal.**
 |
|  | A drawing of a bottle  Description automatically generated | **Achtung:****Die Flasche mit dem Granulat muss mit insgesamt 200 ml Wasser (2 × 100 ml) gefüllt werden.** |
|  | **Einsetzen des Adapters und Mischen der Suspension zum Einnehmen** |
|  |  | 1. Packen Sie den Flaschenadapter aus.
 |
|  |  | 1. Drücken Sie den Adapter **vollständig** in den Flaschenhals.
 |
|  |  | 1. Verschließen Sie die Flasche gut mit dem Schraubdeckel.
 |
|  | **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated** | 1. Schütteln Sie die Flasche **sanft** für **mindestens 60 Sekunden**.

🡪 Dadurch soll eine gut durchmischte Suspension entstehen. |
|  |  | 1. Prüfen Sie, ob die Suspension gut durchmischt ist:
* keine Klumpen,
* keine Ablagerungen.
 |
|  | **Achtung:**  | Für eine korrekte Dosierung: Die Suspension darf **keine** Klumpen oder Ablagerungen enthalten. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, solange die Suspension Klumpen oder Ablagerungen aufweist. |
|  |  | 1. Bei **Klumpen oder Ablagerungen**,

🡪 drehen Sie die Flasche auf den Kopf,🡪 schütteln Sie sie in verschiedene Richtungen,🡪 wenn erforderlich, warten Sie einige Zeit und schütteln Sie erneut bis keine Klumpen oder Ablagerungen übrig sind. |
|  |  | **Geben Sie nicht mehr Wasser in die Flasche.** |
|  | A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated | Die Suspension ist bei Raumtemperatur 14 Tage haltbar.1. Schreiben Sie das Verfalldatum der soeben zubereiteten Suspension auf das Etikett der Flasche.

**Verfalldatum = (Datum der Zubereitung + 14 Tage)**Die abgebildete Darstellung ist nur ein Beispiel. |
|  | **Einstellen der verschriebenen Dosis bei jeder neuen blauen Spritze** |
|  | **Achtung:**  | **Sobald die Dosis auf der blauen Spritze festgelegt wurde, kann sie nicht mehr geändert werden.*** **Entfernen Sie das abziehbare Etikett erst, wenn Sie in der Gebrauchsanweisung dazu aufgefordert werden.**
* Die blaue Spritze verfügt über einen **roten** Knopf zum Einstellen des Volumens. Dieser Knopf ist zunächst durch ein abziehbares Etikett verdeckt.
* Durch Drücken des **roten** Knopfes wird das Volumen der Spritze fixiert, was nur einmal gemacht werden kann.
* Drücken Sie den **roten** Knopf **erst**, wenn Sie in der Gebrauchsanweisung dazu aufgefordert werden.
 |
|  | **Auswählen einer geeigneten blauen Spritze** | In der Packung sind blaue Spritzen mit unterschiedlichen Volumina enthalten:* **Blaue 5‑ml‑Spritzen** für Dosen von **1 ml bis 5 ml**.
* **Blaue 10‑ml‑Spritzen** für Dosen über **5 ml**.

Beträgt die verschriebene Dosis z. B. 11 ml:Verwenden Sie 2 × 5,5 ml mithilfe der blauen 10‑ml‑Spritze. |
|  | A syringe with label  Description automatically generated | 1. Wählen Sie eine geeignete blaue Spritze entsprechend der vom Arzt Ihres Kindes verordneten Dosis aus.

Etikett1. Packen Sie die blaue Spritze aus.
 |
|  | **Einstellen der erforderlichen Dosis bei einer neuen blauen Spritze** | Die blaue Spritze ist mit einer Skala (ml) versehen.* Die Skala der blauen 5‑ml‑Spritze beginnt bei 1 ml.Die Markierungen der Skalierung sind in Schritten von 0,2 ml angegeben.
* Die Skala der blauen 10‑ml‑Spritze beginnt bei 2 ml.Die Markierungen der Skalierung sind in Schritten von 0,5 ml angegeben.
 |
|  |  | 1. Überprüfen Sie die Dosis, die in dem vorgesehenen Feld auf der Außenseite der Faltschachtel angegeben ist.
 |
|  |  | 1. **Wenn diese Information fehlt:**

Bitten Sie Ihren Arzt darum, sie anzugeben. |
|  |  | 1. Halten Sie die blaue Spritze so, dass die Öffnung nach oben zeigt.
 |
|  |  | 1. Ziehen Sie die Kolbenstange **langsam** heraus, bis der obere Rand die Markierung für das zu verabreichende Volumen erreicht.

Wenn Sie die Kolbenstange bewegen, hören Sie bei jedem einstellbaren Teilstrich ein Klickgeräusch. |
|  | **Achtung:**  | Der obere Rand des Kolbens **muss genau** auf die richtige Markierung des zu verabreichenden Volumens **ausgerichtet sein**. |
|  |  | **Achten Sie darauf,** den Kolben **nicht** über das zu verabreichende Volumen hinauszuziehen.**Achten Sie darauf, nicht** auf das Etikett zu drücken, wenn Sie den Kolben ziehen. |
|  |  | 1. Entfernen Sie das abziehbare Etikett auf der blauen Spritze **vollständig**.

Sie können nun den **roten** Knopf zum Einstellen des Volumens sehen.1. Prüfen Sie noch einmal die Position des Kolbens. Vergewissern Sie sich, dass der obere Rand des Kolbens genau mit der richtigen Markierung des zu verabreichenden Volumens übereinstimmt.
2. **Wenn die Position des blauen Kolbens nicht mit dem erforderlichen Volumen übereinstimmt:**

Korrigieren Sie dies entsprechend. |
|  |  | 1. Wenn die Position des blauen Kolbens mit dem erforderlichen Volumen übereinstimmt, drücken Sie den **roten** Knopf einmal, um die Einstellung zu fixieren.

🡪 Beim Drücken des **roten** Knopfes ist ein Klickgeräusch hörbar.🡪 Die erforderliche Dosis ist nun eingestellt. |
|  | **Achtung:**  | * Wenn Sie feststellen, dass die falsche Dosis eingestellt wurde (der rote Knopf wurde gedrückt), verwenden Sie die entsprechende blaue Reservespritze.
* Wiederholen Sie die Schritte „a“ bis „h“ mit einer neuen blauen Spritze.
 |
|  |  | 1. Drücken Sie den Kolben in der blauen Spritze bis zum Anschlag nach oben.

Die blaue Spritze ist nun einsatzbereit. |
|  | **Gabe der Suspension zum Einnehmen** |
|  | **Schütteln der Suspension zum Einnehmen** | Führen Sie die unten beschriebenen Schritte bei jeder erforderlichen Gabe aus. |
|  | **Achtung:**  | Lassen Sie die Suspension Raumtemperatur annehmen, wenn sie im Kühlschrank aufbewahrt wurde. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Schütteln Sie die Flasche **sanft** vor jeder Dosisgabe für **mindestens 10 Sekunden**. Dadurch soll eine gut durchmischte Suspension entstehen.
 |
|  |  | 1. Prüfen Sie, ob die Suspension gut gemischt ist, d. h.:
* keine Klumpen,
* keine Ablagerungen.
1. **Bei Klumpen oder Ablagerungen:** Wiederholen Sie die vorherigen Schritte „a“+„b“.
 |
|  | **Anmerkung** | * Schütteln kann zu Schaumbildung führen.
* Lassen Sie die Flasche stehen, bis sich der Schaum auflöst.
* Die größere Öffnung, die am Adapter sichtbar ist, dient zum Anschließen der blauen Spritze.
* Auf der Oberfläche des Flaschenadapters sollte keine Flüssigkeit sein.
 |
|  |  | 1. Schrauben Sie den Flaschendeckel ab, aber lassen Sie den Adapter auf der Öffnung der Flasche.
2. **Wenn sich Flüssigkeit auf dem Adapter befindet:** Entfernen Sie die Flüssigkeit mit einem sauberen Tuch.
 |
|  |  |  |
|  | **Entnehmen der erforderlichen Dosis** |
|  |  | 1. Halten Sie die Flasche in aufrechter Position. Führen Sie die Spitze der blauen Spritze **vollständig** in die große Öffnung des Adapters ein.
 |
|  |  | 1. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf.
2. Ziehen Sie die blaue Kolbenstange **langsam** bis zum Anschlag (d. h., bis die eingestellte Dosis erreicht ist).
 |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Prüfen Sie sorgfältig, ob sich Luft in der blauen Spritze befindet.

Kleinere Luftblasen sind unproblematisch.1. **Wenn große Luftblasen vorhanden sind:**
* Geben Sie die Suspension in die Flasche zurück, indem Sie die Kolbenstange bis zum Anschlag in die blaue Spritze zurückschieben.
* Wiederholen Sie die obigen Schritte „b“ bis „e“.
1. Stellen Sie die Flasche wieder in die aufrechte Position.
2. Nehmen Sie die blaue Spritze **vorsichtig** aus dem Adapter.
3. Halten Sie die blaue Spritze aufrecht und prüfen Sie, ob:🡪 die Spitze gefüllt ist,🡪 das korrekte Volumen aufgezogen wurde,🡪 keine großen Luftblasen vorhanden sind.
 |
|  |  | 1. **Bei Auftreten von großen Luftblasen oder Luft in der Spitze:**
* Stecken Sie die Spitze der blauen Spritze wieder vollständig in die große Öffnung des Adapters.
* Geben Sie die Suspension in die Flasche zurück, indem Sie die Kolbenstange bis zum Anschlag in die blaue Spritze zurückschieben.
* Wiederholen Sie die Schritte „b“ bis „h“ bis keine großen Luftblasen mehr sichtbar sind.
1. Verschließen Sie die Flasche mit dem Schraubverschluss.Geben Sie die Suspension sofort nach dem Einfüllen in die blaue Spritze.
 |
|  | **Gabe der verschriebenen Dosis** |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Platzieren Sie die blaue Spritze in den Mund des Patienten.
2. Richten Sie die Spitze auf die Wange, um ein natürliches Schlucken zu ermöglichen.
3. Drücken Sie die Kolbenstange **langsam** bis zum Anschlag nach unten (die blaue Spritze ist vollständig leer).
4. Stellen Sie sicher, dass der Patient die gesamte Dosis schluckt.
 |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Ermuntern Sie den Patienten, anschließend etwas zu trinken. |
|  | **Achtung:**  | * **Der Patient muss die gesamte Dosis des Arzneimittels schlucken.**
 |
|  | **Reinigung und Aufbewahrung** |
|  | **Die blaue Spritze muss nach jeder Anwendung gereinigt werden** | Befolgen Sie die unten aufgeführten Schritte zur Reinigung der Spritze. Insgesamt sind **drei** Reinigungszyklen erforderlich, um eine ordnungsgemäße Reinigung zu gewährleisten. |
|  | **Reinigung** |  |
|  | **Achtung:**  | * Reinigen Sie die blaue Spritze nicht in der Geschirrspülmaschine.
* Kochen Sie die blaue Spritze niemals aus.
 |
|  |  | 1. Tauchen Sie die Spitze der blauen Spritze in das Behältnis mit Wasser.
2. Ziehen Sie Wasser bis zum Anschlag der Kolbenstange auf.
 |
|  |  | 1. Leeren Sie die blaue Spritze in das bereitgestellte leere Behältnis.
 |
|  |  | d. Wiederholen Sie die Schritte „a“ bis „c“ **zwei weitere Male**.e. Drücken Sie nach der Reinigung die Kolbenstange wieder bis zum Anschlag hinein.f. Trocknen Sie die Außenfläche der Spritze mit einem sauberen Tuch ab. |
|  | **Aufbewahrung** | Bewahren Sie die blaue Spritze bis zum nächsten Gebrauch an einem sauberen und trockenen Ort auf.Halten Sie sie von Sonnenlicht fern. |
|  | **Entsorgung** | Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, Spritzen und Adapter sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. |