

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg riociguat.

Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg riociguat.

Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1,5 mg riociguat.

Adempas 2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg riociguat.

Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg riociguat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 2 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

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

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH)

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

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

Pulmonal arteriel hypertension (PAH)

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

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Dosistitrering

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

Dosis bør øges med 0,5 mg tre gange dagligt hver anden uge til maksimalt 2,5 mg tre gange dagligt, hvis det systoliske blodtryk er ≥ 95 mmHg og patienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotension. Hos nogle patienter med PAH kan der opnås et tilstrækkeligt respons på 6-minutters gangtest ved en dosis på 1,5 mg tre gange dagligt (se pkt. 5.1). Hvis det systoliske blodtryk falder til under 95 mmHg, bør dosis opretholdes under forudsætning af, at patienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotension. Hvis det systoliske blodtryk på noget tidspunkt under optitreringsfasen falder til under 95 mmHg, og patienten viser tegn eller symptomer på hypotension, skal den aktuelle dosis reduceres med 0,5 mg tre gange dagligt.

Vedligeholdelsesdosis

Den opnåede individuelle dosis skal opretholdes, medmindre der opstår tegn og symptomer på hypotension. Den maksimale totale daglige dosis er 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 gange dagligt. Hvis patienten glemmer en dosis, skal behandlingen fortsætte med den næste dosis som planlagt. Hvis dosis ikke tåles, skal det på ethvert tidspunkt overvejes at reducere dosis.

Fødeindtagelse

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

Behandlingsseponering

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

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

Behandlingen med sildenafil skal afbrydes mindst 24 timer før administration af riociguat.

Behandlingen med tadalafil skal afbrydes mindst 48 timer før administration af riociguat.

Behandlingen med riociguat skal afbrydes mindst 24 timer før administration af en PDE5-hæmmer.

Det anbefales at monitorere for tegn og symptomer på hypotension efter ethvert skift af lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.5 og 5.1).

Specielle populationer

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

Ældre

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

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

Patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 - 30 ml/min) viste en højere eksponering over for dette lægemiddel (se pkt. 5.2). Der er en større risiko for hypotension hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør der udvises særligt hensyn under individuel dosistitrering.

Pædiatrisk population

Riociguats sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data. Prækliniske data viser uønskede virkninger på voksende knogler (se pkt. 5.3). Indtil der kendes mere til implikationerne af disse fund, bør brugen af riociguat undgås hos børn og hos unge, der vokser.

Rygere

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

Administration

Til oral anvendelse.

Knusning af tabletter

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

4.3 Kontraindikationer

- Samtidig administration af PDE5-hæmmere (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).
- Samtidig administration af nitrater eller nitrogenoxiddonorer (såsom amylnitrit) i enhver form, inklusive de såkaldte poppers (se pkt. 4.5).
- Patienter med systolisk blodtryk < 95 mmHg ved behandlingens påbegyndelse.
- Patienter med pulmonal hypertension associeret med idiopatisk interstitiel pneumonitis (PH-IIP) (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

Pulmonal veneokklusiv sygdom

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

Blødning i luftvejene

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

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

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

Hypotension

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Graviditet/ kontraception

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

Rygere

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

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

- Samtidig anvendelse af riociguat og stærke multipathway cytokrom P450 (CYP)- og P-glykoprotein (P-gp)/brystcancer-resistensprotein (BCRP)-hæmmere, såsom azol-antimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) anbefales ikke, på grund af den udtalte forhøjelse i riociguat-eksponeringen (se pkt. 4.5 og 5.2).
- Den samtidige anvendelse af riociguat og kraftige CYP1A1-hæmmere, såsom tyrosinkinasehæmmeren erlotinib, og kraftige P-glykoprotein (P-gp)/brystcancer-resistensprotein (BCRP)-hæmmere, såsom det immunosupprimerende stof ciklosporin A, kan forhøje eksponeringen for riociguat (se pkt. 4.5 og 5.2). Disse lægemidler bør anvendes med forsigtighed. Blodtrykket bør overvåges, og en dosisreduktion af riociguat bør overvejes.

Adempas indeholder lactose

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

Adempas indeholder natrium

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Nitrater

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

PDE5-hæmmere

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

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

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

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

RESPITE var et 24-ugers ukontrolleret studie, der undersøgte skift fra PDE5-hæmmere til riociguat hos 61 voksne PAH-patienter, der fik en stabil dosis af PDE5-hæmmere. Alle patienter var WHO-funktionsklasse III og 82 % fik baggrundsbehandling med en endothelin-receptorantagonist (ERA). Median-behandlingsfri perioden for skiftet fra PDE5-hæmmere til riociguat var 1 dag for sildenafil og 3 dage for tadalafil. Overordnet set, var den observerede sikkerhedsprofil i studiet sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev observeret i de pivotale studier, hvor der ikke var rapporteret alvorlige bivirkninger i overgangsperioden. 6 patienter (10 %) oplevede mindst en klinisk forværret bivirkning, herunder 2 dødsfald, der ikke var relateret til studiemedicinen. Ændringer fra *baseline* indikerede en gavnlig virkning hos udvalgte patienter, f.eks. forbedring i 6MWD (+31m), N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) niveauer (-347 pg/ml) og WHO FC I/II/III/IV (2/52/46/0 %) og hjerteindeks (+0,3 l/min/m²).

Warfarin/phenprocoumon

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

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

Acetylsalicylsyre

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

Virkninger af andre stoffer på riociguat

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

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

Derfor anbefales det ikke samtidigt at anvende potente multipathway CYP- og P-gp/BCRP-hæmmere såsom azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Rygning

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

Virkning af riociguat på andre stoffer

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

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

Patienterne må ikke blive gravide under behandling med Adempas (se pkt. 4.3). Riociguat (2,5 mg tre gange dagligt) havde ikke nogen klinisk relevant indvirkning på plasmaniveauerne af levonorgestrel og ethinylestradiol i kombinations-p-piller ved samtidig administration til raske kvinder. Baseret på dette studie og eftersom riociguat ikke er en induktor af nogen relevante metaboliske enzymer, forventes der ikke nogen farmakokinetisk interaktion med andre hormonelle kontraceptionsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen med Adempas.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Sikkerheden af Adempas er blevet evalueret i fase III-studier med 681 patienter med CTEPH og PAH, der fik mindst én dosis riociguat (se pkt. 5.1).

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

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabelform

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

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret med Adempas i fase III-studier

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

* fatal lungeblødning blev rapporteret i ikke kontrollerede langtidsforlængelsesstudier

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger **via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

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

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

I tilfælde af udpræget hypotension kan det være nødvendigt med aktiv kardiovaskulær støtte. Baseret på den høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at riociguat kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva (antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension)

ATC-kode: C02KX05

Virkningsmekanisme

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

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

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

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning hos patienter med CTEPH

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

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

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

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

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

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

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

PVR = pulmonal vaskulær modstand

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

Langtidsbehandling

Et åbent forlængelsesstudie (CHEST-2) inkluderede 237 patienter, som havde gennemført CHEST-1. I CHEST-2 fik alle patienter en individualiseret dosis af riociguat op til 2,5 mg tre gange dagligt. Den gennemsnitlige ændring i 6-minutters gangtesten fra *baseline* til uge 12 (sidste observation indtil uge 12) i CHEST-2 (28 uger i studiet for CHEST-1 + CHEST-2) var 57 m i gruppen, der tidligere fik 1,0-2,5 mg riociguat, og 43 m i gruppen, der tidligere fik placebo. Forbedringer i 6-minutters gangtesten varede ved i 2 år i CHEST-2. Gennemsnitlig ændring fra *baseline* for den samlede population (N=237) var 57 m ved 6 måneder (n=218), 51 m ved 9 måneder (n=219), 52 m ved 12 måneder (n=209) og 48 m ved 24 måneder (n=193).

Sandsynligheden for overlevelse efter 1 år var 97 %, efter 2 år 93 % og efter 3 år 89 %. Overlevelse hos patienter med WHO-funktionsklasse II ved *baseline* og ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 97 %, 94 % og 90 %, og for patienter med WHO-funktionsklasse III ved *baseline*, henholdsvis 97 %, 93 % og 88 %.

Virkning hos patienter med PAH

Et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt, placebokontrolleret fase III-studie (PATENT-1) blev udført hos 443 voksne patienter med PAH (riociguat individuel dosistitrering op til 2,5 mg tre gange dagligt: n=254, placebo: n=126, riociguat dosistitrering "med loft" (CT) op til 1,5 mg (eksplorativ dosisarm, ingen statistisk test blev udført, n=63)). Patienterne var enten behandlingsnaive (50 %) eller forbehandlede med ERA (43 %) eller en prostacyklinalog (inhaleret (iloprost), oral (beraprost) eller

subkutan (treprostini) 7 %), og er blevet diagnosticeret med idiopatisk eller arvelig PAH (63,4 %), PAH forbundet med bindevævssygdom (25,1 %) og medfødt hjertesygdom (7,9 %).

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

Ved det sidste besøg var forhøjelsen i den 6-minutters gangtest med individuel dosistitrering (IDT) af riociguat 36 m (95 % CI: 20 m til 52 m, $p < 0,0001$) sammenlignet med placebo. Behandlingsnaive patienter ($n=189$) blev forbedret med 38 m, og forbehandlede patienter ($n=191$) med 36 m (ITT-analyse, se tabel 4). En yderligere eksplorativ undergruppeanalyse afdækkede en behandlingsvirkning på 26 m, (95 % CI: 5 m til 46 m) hos patienter, som blev forbehandlet med ERA'er ($n=167$) og en behandlingsvirkning på 101 m (95 % CI: 27 m til 176 m) hos patienter, som blev forbehandlet med prostacyklinanaloger ($n=27$).

Tabel 4: Virkninger af riociguat på den 6-minutters gangtest for PATENT-1 ved sidste besøg

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

Forbedring af fysisk arbejdsevne var ledsaget af en konsistent forbedring af flere klinisk relevante sekundære endepunkter. Disse fund var i overensstemmelse med forbedringer af yderligere hæmodynamiske parametre (se tabel 5).

Tabel 5: Virkninger af riociguat for PATENT-1 på PVR og NT-proBNP ved sidste besøg

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
<i>Baseline</i> (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Gennemsnitlig ændring fra PVR- <i>baseline</i> (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebojusteret forskel (dyn·s·cm ⁻⁵) 95 % CI, [p-værdi]	-225,7 -281,4 til -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
<i>Baseline</i> (ng/l) [SD]	1.026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Placebojusteret forskel (ng/l) 95 % CI, [p-værdi]	-431,8 -781,5 til -82,1 [$< 0,0001$]		
Ændring i WHO-funktionsklasse	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Forbedret	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabil	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Forværret	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-værdi	0,0033		

Riociguat-behandlede patienter oplevede en signifikant udskydelse i tiden til klinisk forværring *versus* placebo-behandlede patienter (p = 0,0046; stratificeret log-rank-test) (se tabel 6).

Tabel 6: Virkninger af riociguat for PATENT-1 på hændelser med klinisk forværring

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

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

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

Langtidsbehandling

Et åbent forlængelsesstudie (PATENT-2) inkluderede 396 patienter, som havde gennemført PATENT-1 ved afskæringsdatoen. I PATENT-2 fik alle patienter en individualiseret dosis af riociguat op til 2,5 mg tre gange dagligt. Den gennemsnitlige ændring i 6-minutters gangtesten fra *baseline* til

uge 12 (sidste observation indtil uge 12) i PATENT-2 (24 uger i studiet for PATENT-1 + PATENT-2) var 52 m i gruppen, der tidligere fik 1,0-2,5 mg riociguat, 45 m i gruppen, der tidligere fik placebo, og 52 m i gruppen, der tidligere fik 1,0-1,5 mg riociguat. Forbedringer i 6-minutters gangtesten varede ved i 2 år i PATENT-2. Gennemsnitlig ændring fra *baseline* for den samlede population (N=396) var 53 m ved 6 måneder (n=366), 52 m ved 9 måneder (n=354), 50 m ved 12 måneder (n=351) og 46 m ved 24 måneder (n=316).

Sandsynligheden for overlevelse efter 1 år var 97 %, efter 2 år 93 % og efter 3 år 88 %. Overlevelse hos patienter med WHO-funktionsklasse II ved *baseline* og ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 98 %, 96 % og 93 %, og for patienter med WHO-funktionsklasse III ved *baseline* henholdsvis 96 %, 91 % og 84 %.

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

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

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Adempas i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af pulmonal hypertension.

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

Linearitet

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

Specielle populationer

Køn

Farmakokinetiske data afdækker ingen relevante kønsforskelle ved eksponering for riociguat.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier for at undersøge farmakokinetikken af riociguat hos pædiatriske patienter.

Ældre population

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

Interetniske forskelle

Farmakokinetiske data afdækker ingen relevante interetniske forskelle.

Forskellige vægtkategorier

Farmakokinetiske data afdækker ingen relevante forskelle hvad angår vægten ved eksponering for riociguat.

Nedsat leverfunktion

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

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viste ingen specifik risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelt doser, fototoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet.

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

Hos voksende, juvenile og unge rotter blev der observeret virkninger på knogledannelsen. Hos juvenile rotter bestod ændringerne i fortykket spongiøs knogle og hyperostose og remodellering af metafyseal og diafyseal knogle, hvorimod der hos unge rotter blev observeret en samlet øget knoglemasse. Sådanne virkninger blev ikke observeret hos voksne rotter.

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne:

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

Filmovertræk*:

hydroxypropylcellulose

hypromellose 3 cP

propylenglycol (E 1520)

titandioxid (E 171)

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

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

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PP/aluminiumsfolieblister.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Adempas 0,5 filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg filmovertrukket tablet

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. marts 2014

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 fillovertrukne tabletter
84 fillovertrukne tabletter
90 fillovertrukne tabletter
294 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Bayer (logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

Adempas 0,5 mg – pakning med 42 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/001
Adempas 0,5 mg – pakning med 84 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/002
Adempas 0,5 mg – pakning med 90 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/003
Adempas 0,5 mg – pakning med 294 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/016
Adempas 1 mg – pakning med 42 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/004
Adempas 1 mg – pakning med 84 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/005
Adempas 1 mg – pakning med 90 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/006
Adempas 1 mg – pakning med 294 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/017
Adempas 1,5 mg – pakning med 42 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/007
Adempas 1,5 mg – pakning med 84 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/008
Adempas 1,5 mg – pakning med 90 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/009
Adempas 1,5 mg – pakning med 294 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/018
Adempas 2 mg – pakning med 42 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/010
Adempas 2 mg – pakning med 84 filmovertrukne tabletter - EU//13/907/011
Adempas 2 mg – pakning med 90 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/012
Adempas 2 mg – pakning med 294 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/019
Adempas 2,5 mg – pakning med 42 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/013
Adempas 2,5 mg – pakning med 84 filmovertrukne tabletter - EU1/13/907/014
Adempas 2,5 mg – pakning med 90 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/015
Adempas 2,5 mg – pakning med 294 filmovertrukne tabletter - EU/1/13/907/020

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN



B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Adempas 0,5 mg fillovertrukne tabletter

Adempas 1 mg fillovertrukne tabletter

Adempas 1,5 mg fillovertrukne tabletter

Adempas 2 mg fillovertrukne tabletter

Adempas 2,5 mg fillovertrukne tabletter

riociguat

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

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Adempas indeholder det aktive stof riociguat. Riociguat er en type lægemiddel, der hedder guanylatcyklase (sGC)-stimulator. Det virker ved at udvide lungearterierne (de blodkar, der forbinder hjertet med lungerne), og derved gøre det nemmere for hjertet at pumpe blod gennem lungerne. Adempas kan anvendes til at behandle voksne med visse former for pulmonal hypertension (forhøjet blodtryk i lungerne). Pulmonal hypertension er en tilstand, hvor disse blodkar bliver forsnævrede, og dermed gør det sværere for hjertet at pumpe blod gennem dem. Dette medfører højt blodtryk i blodkarrene. Da hjertet må arbejde hårdere end normalt, føler et menneske med pulmonal hypertension sig træt, svimmel og stakåndet. Adempas udvider de forsnævrede arterier, hvilket forbedrer din evne til at udføre fysisk aktivitet.

Adempas anvendes til to typer pulmonal hypertension:

- **kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension (CTEPH).**
Ved CTEPH er lungernes blodkar blokerede eller forsnævrede af blodpropper. Adempas kan anvendes til patienter med CTEPH, som ikke kan opereres, eller efter operationen hos patienter, som stadig har et forhøjet blodtryk i lungerne, eller hvor det vender tilbage.
- **visse typer pulmonal arteriel hypertension (PAH).**
Ved PAH er væggene i lungernes blodkar fortykkede, og blodkarrene bliver forsnævrede. Adempas udskrives kun til visse former for PAH, dvs. idiopatisk PAH (årsagen til PAH er ikke kendt), arvelig PAH og PAH på grund af sygdom i bindevævet. Din læge vil undersøge dette. Adempas kan tages alene eller sammen med visse andre lægemidler, der anvendes til at behandle PAH.

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

Tag ikke Adempas:

- hvis du tager visse lægemidler, der kaldes **PDE5-hæmmere** (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Det er lægemidler, der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk i lungearterierne (PAH) eller rejsningsproblemer hos mænd
- hvis du har **svære leverproblemer** (svært nedsat leverfunktion, Child Pugh C)
- hvis du er **allergisk** over for riociguat eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adempas (angivet i punkt 6)
- hvis du er **gravid**
- hvis du tager **nitrater** eller **nitrogenoxiddonorer** (som f.eks. amylnitrit) af enhver slags, lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk, bryst smerter eller hjertesygdom. Dette omfatter også de såkaldte "poppers"
- hvis du har **lavt blodtryk** (systolisk blodtryk under 95 mmHg), før du starter den første behandling med dette lægemiddel.
- Hvis du har for højt tryk i lungekredsløbet i forbindelse med dannelse af arvæv i lungerne af ukendt årsag (idiopatisk pulmonal pneumonitis).

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

Advarsler og forsigtighedsregler

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

- du for nyligt har oplevet alvorlig **blødning fra lungen**, eller hvis du har gennemgået behandling for at holde op med at **hoste blod op** (bronkial arterieembolisering)
- du tager **blodfortyndende lægemidler** (antikoagulantia), da de kan forårsage blødning fra lungerne. Din læge vil overvåge dig regelmæssigt
- du føler dig **stakåndet** under behandlingen med dette lægemiddel. Dette kan skyldes væskeophobning i lungerne. Kontakt lægen, hvis dette sker
- du har symptomer på **lavt blodtryk** (hypotension), såsom svimmelhed, uklarhed eller besvimelse, eller hvis du tager medicin for at sænke dit blodtryk, eller medicin der øger vandladningen, eller hvis du har problemer med dit hjerte eller kredsløbet. Din læge kan vælge at overvåge dit blodtryk. Hvis du er over 65 år, har du en øget risiko for at få lavt blodtryk.
- dine **nyrer ikke fungerer korrekt** (kreatininclearance < 30 ml/min), eller hvis du er i **dialyse**, da anvendelsen af dette lægemiddel ikke anbefales
- du har moderate leverproblemer (nedsat leverfunktion, Child Pugh B)
- du starter eller stopper med at ryge under behandlingen med dette lægemiddel, da dette kan påvirke niveauet af riociguat i dit blod.

Du vil kun få Adempas for specielle former for pulmonal arteriel hypertension (PAH), se pkt. 1. Der er ingen erfaring om anvendelse af Adempas til andre former for PAH. Det anbefales derfor ikke at anvende Adempas til andre former for PAH. Din læge vil undersøge, om Adempas er egnet til dig.

Børn og unge

Det bør undgås at anvende Adempas til børn og unge (under 18 år), da virkning og sikkerhed ikke er fastlagt for denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Adempas

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, især lægemidler, der anvendes til:

- højt blodtryk eller hjertesygdom (såsom nitrater og amylnitrit) af enhver slags, da du ikke må tage disse lægemidler sammen med Adempas
- højt blodtryk i lungekarrene (lungearterier), da du ikke må tage visse lægemidler (sildenafil og tadalafil) sammen med Adempas. Andre lægemidler til højt blodtryk i lungekarrene (lungearterierne/PAH), såsom bosentan og iloprost, kan anvendes sammen med Adempas, men du skal stadig fortælle det til lægen

- rejsningsproblemer hos mænd (såsom sildenafil, tadalafil, vardenafil), da du ikke må tage disse lægemidler sammen med Adempas
- svampeinfektioner (såsom ketoconazol, itraconazol)
- hiv-infektion (såsom ritonavir)
- epilepsi (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbiton) eller prikbladet perikon
- depression (prikbladet perikon)
- forebyggelse af afstødning af transplanterede organer (ciklosporin)
- led- og muskelsmerter (nifluminsyre)
- kræft (såsom erlotinib, gefitinib)
- mavesygdom eller halsbrand (syreneutraliserende midler, såsom aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid). Disse lægemidler mod for meget mavesyre skal tages mindst to timer før eller én time efter du tager Adempas
- kvalme, opkastning (såsom granisetron).

Rygning

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

Graviditet og amning

Graviditet

Tag ikke Adempas under graviditeten. Hvis der er en risiko for, at du kan blive gravid, skal du anvende en pålidelig præventionsmetode, mens du tager disse tabletter. Det anbefales også at du tager en månedlig graviditetstest. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning

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

Trafik- og arbejdssikkerhed

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

Adempas indeholder lactose

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

Adempas indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Adempas

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

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

Knusning af tabletter

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

Dosis

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

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

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

Din læge vil øge dosis hver 2. uge til et maksimum på 2,5 mg 3 gange dagligt (maksimal daglig dosis på 7,5 mg), medmindre du oplever bivirkninger eller meget lavt blodtryk. I dette tilfælde vil lægen ordinere Adempas til dig ved den højeste dosis, du har det godt med. For nogle patienter kan en lavere dosis tre gange dagligt være tilstrækkelig. Din læge vil vælge den optimale dosis.

Særlige hensyn for patienter med nyre- eller leverproblemer

Du bør fortælle det til din læge, hvis du har nyre- eller leverproblemer. Det kan være nødvendigt at justere din dosis. Hvis du har alvorlige leverproblemer (Child Pugh C), må du ikke tage Adempas.

65 år og derover

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

Særlige hensyn for patienter, der ryger

Du skal fortælle det til din læge, hvis du starter eller stopper med at ryge under behandlingen med dette lægemiddel. Din dosis skal muligvis justeres.

Hvis du har taget for meget Adempas

Hvis du har taget for mange tabletter, og du får bivirkninger (se pkt. 4), skal du kontakte lægen. Hvis dit blodtryk falder (hvilket kan gøre dig svimmel) kan du have behov for øjeblikkelig medicinsk behandling.

Hvis du har glemt at tage Adempas

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

Hvis du holder op med at tage Adempas

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

Hvis du skifter mellem at tage sildenafil eller tadalafil og Adempas

- Hvis du stopper med at tage sildenafil, skal du vente mindst 24 timer, inden du tager Adempas.
- Hvis du stopper med at tage tadalafil, skal du vente mindst 48 timer, inden du tager Adempas.
- Hvis du stopper med at tage Adempas for at skifte til et andet lægemiddel kaldet en PDE5-hæmmer (f.eks. sildenafil eller tadalafil), skal du vente mindst 24 timer fra din sidste dosis Adempas, inden du tager PDE5-hæmmeren.

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

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest **alvorlige** bivirkninger er:

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

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

Samlet liste med mulige bivirkninger:

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

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

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

- Betændelsestilstand i maven (gastritis)
- betændelsestilstand i fordøjelsessystemet (gastroenteritis)
- reduktion i antallet af røde blodlegemer (anæmi), ses som bleg hud, svaghed eller åndenød
- opmærksomhed på et uregelmæssigt, kraftigt eller hurtigt hjerteslag (hjerteranken)
- lavt blodtryk (hypotension)
- næseblod (epistaxis)
- besvær med at trække vejret gennem næsen (tilstopning af næsen)
- smerter i maven, tarmen eller bughulen (gastrointestinale og abdominale smerter)
- halsbrand (gastroøsofageal reflukssygdom)
- synkebesvær (dysfagi)
- forstoppelse
- oppustethed (udspilet abdomen)

Indberetning af bivirkninger

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

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Adempas indeholder:

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

- **Øvrige indholdsstoffer:**
Tabletterne: Cellulose, mikrokrystallinsk, crospovidon (type B), hypromellose 5 cP, lactosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumlaurilsulfat (se sidst i pkt. 2 for yderligere information om lactose)
Filmovertræk: Hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylenglycol (E 1520) og titandioxid (E 171)
Adempas 1 mg og 1,5 mg tabletter indeholder også jernoxid, gul (E 172).
Adempas 2 mg og 2,5 mg tabletter indeholder også jernoxid, gul (E 172) og jernoxid, rød (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Adempas er en filmovertrukket tablet:

Adempas 0,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 1 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 1,5 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 2,0 mg filmovertrukne tabletter

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

Adempas 2,5 mg filmovertrukne tabletter

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

De er tilgængelige i pakninger med:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

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

België / Belgique / Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
email@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 214465700
clic@merck.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

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