

**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).

#### Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Adempas, als Monotherapie oder in Kombination mit Endothelin-Rezeptorantagonisten, ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit wurde in einer PAH-Population einschließlich Ätiologien einer idiopathischen oder hereditären PAH oder einer mit einer Bindegewebserkrankung assoziierten PAH nachgewiesen (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

##### *Dosistitration*

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

Die Dosis sollte alle 2 Wochen um 0,5 mg dreimal täglich bis zu maximal 2,5 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern der systolische Blutdruck  $\geq 95$  mmHg beträgt und der Patient keine Anzeichen oder Symptome einer Hypotonie aufweist. Bei einigen PAH-Patienten kann bei einer Dosis von 1,5 mg dreimal 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 dreimal 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 dreimal täglich. Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

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

##### *Nahrungsmittel*

Die Tabletten können im Allgemeinen zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten mit Neigung zu Hypotonie werden als Vorsichtsmaßnahme Wechsel zwischen einer Adempas-Einnahme zu den Mahlzeiten und unabhängig von den Mahlzeiten nicht empfohlen, da die Plasmaspitzenkonzentrationen von Riociguat nach Mahlzeiten-unabhängiger Einnahme erhöht sind im Vergleich zu einer Einnahme zu den Mahlzeiten (siehe Abschnitt 5.2).

### *Absetzen der Behandlung*

Falls die Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, sollte die Behandlung erneut mit 1 mg dreimal täglich für 2 Wochen begonnen und nach demselben 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 48 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).

### 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 Adempas 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.

#### *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 Adempas 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Riociguat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor. Präklinische Daten zeigen eine unerwünschte Wirkung auf das Knochenwachstum (siehe Abschnitt 5.3). Bis zum Vorliegen weiterer Informationen zur Bedeutung dieser Befunde sollte die Anwendung von Riociguat bei Kindern und sich im Wachstum befindlichen Jugendlichen vermieden werden.

#### *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 dreimal täglich kann bei Patienten, die rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen beginnen, erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### *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 wie Apfelmus gemischt und dann oral verabreicht 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).
- Patienten mit einem systolischen Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn.
- 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 pulmonal 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 Vasodilatoren 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 Antikoagulanzen 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 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).

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit Substanzen, die gleichzeitig mehrere über Cytochrom P450 (CYP)- und P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-vermittelte Abbauwege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), wird aufgrund des ausgeprägten Anstiegs der Riociguat-Exposition nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

- Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit starken CYP1A1-Inhibitoren, wie dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib, und starken P-Glykoprotein (P-Gp)/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP)-Inhibitoren, wie dem Immunsuppressivum Ciclosporin A, kann die Riociguat-Exposition möglicherweise erhöhen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Diese Arzneimittel sollten mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht und eine Verringerung der Riociguat-Dosis in Erwägung gezogen werden.

#### 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 Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

##### *Nitrate*

In einer klinischen Studie potenzierte die höchste Adempas-Dosis (2,5 mg Tabletten dreimal täglich) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroglycerin (0,4 mg), das 4 und 8 Stunden nach der Adempas-Einnahme sublingual gegeben wurde. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Adempas 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 dreimal 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 dreimal täglich) und Riociguat (1,0 mg bis 2,5 mg dreimal 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 unerwünschten Ereignisse 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 WHO-Funktionsklassen I/II/III/IV, % (2/52/46/0) und des Herzindex (+0,3 l/min/m<sup>2</sup>).

#### *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 Verstoffwechslung, direkte biliäre/fäkale Ausscheidung von unverändertem Riociguat sowie renale Ausscheidung von unverändertem Riociguat durch glomeruläre Filtration.

Ketoconazol, das als starker Inhibitor von CYP3A4 und P-Glykoprotein (P-Gp) eingestuft wird, hat sich *in vitro* als „Multi-Pathway-Inhibitor“ für CYP-Proteine und das P-Gp/Breast Cancer Resistance-Protein (BCRP) mit Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Riociguat erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). 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 C<sub>max</sub> 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.

Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die gleichzeitig mehrere über CYP- und P-Gp/BCRP-vermittelte Abbauwege stark hemmen, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die starke P-Gp/BCRP-Inhibitoren sind, wie z. B. das Immunsuppressivum Ciclosporin A, sollten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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).

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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  $C_{max}$  um 56 % (siehe Abschnitt 4.2). Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach Riociguat eingenommen werden.

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 Rauchern 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 Adempas nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei gesunden Probandinnen hat die gleichzeitige Gabe von Riociguat (2,5 mg dreimal 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 im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Adempas 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). Adempas 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 Adempas 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**

Adempas hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit 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 ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Adempas wurde im Rahmen von Phase III-Studien bei 681 CTEPH- und PAH-Patienten, die mindestens eine Dosis Riociguat erhielten, untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

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

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei  $\geq 10\%$  der mit Adempas (bis zu 2,5 mg dreimal 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 Adempas behandelten Patienten mit CTEPH oder PAH beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Das Sicherheitsprofil von Adempas 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 Adempas berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle entsprechend MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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 Adempas

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 unkontrollierten Folgestudien zur Langzeitbeobachtung berichtet

#### 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Unbeabsichtigte Überdosierung mit täglichen Gesamtdosen von 9 bis 25 mg Riociguat über 2 bis 32 Tage wurde 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 pulmonal arterieller Hypertonie),  
ATC-Code: C02KX05

#### Wirkmechanismus

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclyase (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 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 dreimal 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

<b>Gesamte Patientenpopulation</b>	<b>Riociguat (n = 173)</b>	<b>Placebo (n = 88)</b>
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]	46 25 bis 67 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Patientenpopulation mit FK III</b>	<b>Riociguat (n = 107)</b>	<b>Placebo (n = 60)</b>
Ausgangswert (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	56 29 bis 83	
<b>Patientenpopulation mit FK II</b>	<b>Riociguat (n = 55)</b>	<b>Placebo (n = 25)</b>
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	
<b>Inoperable Patientenpopulation</b>	<b>Riociguat (n = 121)</b>	<b>Placebo (n = 68)</b>
Ausgangswert (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebo-korrigierte Differenz (m) 95 %-KI	54 29 bis 79	
<b>Patientenpopulation mit CTEPH post-PEA</b>	<b>Riociguat (n = 52)</b>	<b>Placebo (n = 20)</b>
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

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n = 151)</b>	<b>Placebo (n = 82)</b>
Ausgangswert (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Mittlere Veränderung gegenüber Ausgangswert (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebo-korrigierte Differenz (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 %-KI, [p-Wert]	-246,4 -303,3 bis -189,5 [ $< 0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n = 150)</b>	<b>Placebo (n = 73)</b>
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 [ $< 0,0001$ ]	
<b>Änderung der WHO-Funktionsklasse</b>	<b>Riociguat (n = 173)</b>	<b>Placebo (n = 87)</b>
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

Unerwünschte Ereignisse, 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

Eine offene Folgestudie (CHEST-2) umfasste 237 Patienten, die bereits die CHEST-1-Studie durchlaufen hatten. In CHEST-2 erhielten alle Patienten eine individuelle Riociguat-Dosis von bis zu 2,5 mg dreimal täglich.

Die mittlere Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zwischen Ausgangswert und Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in CHEST-2 (28-wöchige Studienteilnahme in CHEST-1 und CHEST-2) betrug in der ehemaligen 1,0-2,5 mg Riociguat-Gruppe 57 m und in der ehemaligen Placebogruppe 43 m. Die Verbesserung der 6MWD blieb in CHEST-2 über 2 Jahre fortbestehen. Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert für die Gesamtpopulation (N=237) betrug 57 m nach 6 Monaten (n=218), 51 m nach 9 Monaten (n=219), 52 m nach 12 Monaten (n=209) und 48 m nach 24 Monaten (n=193).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 89 % nach 3 Jahren. Das Überleben bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bei Studienbeginn betrug nach 1 Jahr, 2 Jahren bzw. 3 Jahren 97 %, 94 % bzw. 90 % und bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse III bei Studienbeginn 97 %, 93 % bzw. 88 %.

### *Wirksamkeit bei 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 dreimal täglich: n = 254, Placebo: n = 126, Riociguat mit Dosisbegrenzung auf bis zu 1,5 mg dreimal 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 dreimal 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

<b>Gesamte Patientenpopulation</b>	<b>Riociguat IDT (n = 254)</b>	<b>Placebo (n = 126)</b>	<b>Riociguat CT (n = 63)</b>
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]	36 20 bis 52 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Patientenpopulation mit FK III</b>	<b>Riociguat IDT (n = 140)</b>	<b>Placebo (n = 58)</b>	<b>Riociguat CT (n = 39)</b>
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	58 35 bis 81		
<b>Patientenpopulation mit FK II</b>	<b>Riociguat IDT (n = 108)</b>	<b>Placebo (n = 60)</b>	<b>Riociguat CT (n = 19)</b>
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		
<b>Population Therapie-naiver Patienten</b>	<b>Riociguat IDT (n = 123)</b>	<b>Placebo (n = 66)</b>	<b>Riociguat CT (n = 32)</b>
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	38 14 bis 62		
<b>Patientenpopulation mit Vorbehandlung</b>	<b>Riociguat IDT (n = 131)</b>	<b>Placebo (n = 60)</b>	<b>Riociguat CT (n = 31)</b>
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	36 15 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

<b>PVR</b>	<b>Riociguat IDT (n = 232)</b>	<b>Placebo (n = 107)</b>	<b>Riociguat CT (n = 58)</b>
Ausgangswert (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Mittlere Veränderung gegenüber PVR-Ausgangswert (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebo-korrigierte Differenz (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 %-KI, [p-Wert]	-225,7 -281,4 bis -170,1 [ $< 0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat IDT (n = 228)</b>	<b>Placebo (n = 106)</b>	<b>Riociguat CT (n = 54)</b>
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 [ $< 0,0001$ ]		
<b>Änderung der WHO-Funktionsklasse</b>	<b>Riociguat IDT (n = 254)</b>	<b>Placebo (n = 125)</b>	<b>Riociguat CT (n = 63)</b>
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

<b>Auftreten einer Verschlechterung des klinischen Zustands</b>	<b>Riociguat IDT (n = 254)</b>	<b>Placebo (n = 126)</b>	<b>Riociguat CT (n = 63)</b>
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);  $p = 0,0022$ ).

Unerwünschte Ereignisse, 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

Eine offene Folgestudie (PATENT-2) umfasste 396 Patienten, die die PATENT-1-Studie bis zu einem definierten Stichtag durchlaufen hatten. In PATENT-2 erhielten alle Patienten eine individuelle Riociguat-Dosis von bis zu 2,5 mg dreimal täglich. Die mittlere Änderung der 6MWD zwischen Ausgangswert und Woche 12 (letzte Beobachtung bis Woche 12) in PATENT-2 (24-wöchige Studienteilnahme in PATENT-1 und PATENT-2) betrug in der ehemaligen 1,0-2,5 mg Riociguat-Gruppe (IDT) 52 m, in der ehemaligen Placebogruppe 45 m und in der ehemaligen 1,0-1,5 mg Riociguat-Gruppe (CT) 52 m. Die Verbesserung der 6MWD blieb in PATENT-2 über 2 Jahre fortbestehen. Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert für die Gesamtpopulation (N=396) betrug 53 m nach 6 Monaten (n=366), 52 m nach 9 Monaten (n=354), 50 m nach 12 Monaten (n=351) und 46 m nach 24 Monaten (n=316).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 97 % nach 1 Jahr, 93 % nach 2 Jahren und 88 % nach 3 Jahren. Das Überleben bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bei Studienbeginn betrug nach 1 Jahr, 2 Jahren bzw. 3 Jahren 98 %, 96 % bzw. 93 % und bei Patienten mit WHO-Funktionsklasse III bei Studienbeginn 96 %, 91 % bzw. 84 %.

### *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 Patienten mit symptomatischer pulmonaler Hypertonie verbunden mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP) wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund eines erhöhten Mortalitätsrisikos sowie eines erhöhten Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 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 unerwünschte Ereignisse (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).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adempas eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie gewährt.

Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

Die Bioverfügbarkeit (AUC und  $C_{\max}$ ) von oral verabreichtem Adempas als zerstoßene Tablette in Apfelmus oder in Wasser suspendiert ist vergleichbar mit der einer unzerstoßenen Tablette (siehe Abschnitt 4.2).

### Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine beim Menschen 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.

### Biotransformation

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.

### Elimination

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 Probanden etwa 7 Stunden und bei Patienten etwa 12 Stunden.

### 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 %.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Geschlecht*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Riociguat bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

### *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 weisen auf keine relevanten interethnischen Unterschiede hin.

### *Unterschiedliche Gewichtsgruppen*

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

### *Leberfunktionsstörung*

Bei zirrhotischen 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.

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 Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Die entsprechenden Werte für den Hauptmetaboliten waren bei Probanden mit Nierenfunktionsstörung höher als bei gesunden Probanden. 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.

## **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 ein allgemeiner Anstieg der Knochenmasse beobachtet wurde. Bei erwachsenen Ratten wurden diese Effekte nicht beobachtet.

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 maternalen systemischer Exposition, die etwa dem 7-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) entsprach, beobachtet. Bei Kaninchen wurden ab einer systemischen Exposition von etwa des 3-fachen der Exposition beim Menschen (2,5 mg dreimal täglich) Abort und Fetotoxizität beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ B)  
Hypromellose 5 cP  
Magnesiumstearat  
Lactose-Monohydrat  
Natriumdodecylsulfat

#### Filmüberzug\*:

Hyprolose  
Hypromellose 3 cP  
Propylenglycol (E 1520)  
Titandioxid (E 171)  
\*Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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**

3 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:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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



## **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.

### 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. Riociguat ist eine Substanz, die als Guanylatcyclase (sGC)-Stimulator bezeichnet wird. Seine Wirkung besteht darin, die Lungenarterien (die Blutgefäße, die das Herz mit den Lungen verbinden) zu erweitern, wodurch das Herz leichter Blut durch die Lungen pumpen kann. Adempas kann zur Behandlung von Erwachsenen mit bestimmten Formen der pulmonalen Hypertonie (Lungenhochdruck) angewendet werden, einem Zustand in welchem diese Blutgefäße verengt sind, was es dem Herzen erschwert, Blut durch sie zu pumpen. Als Folge kommt es zu hohem Blutdruck in diesen Gefäßen. Weil das Herz schwerer als normal arbeiten muss, leiden Menschen mit pulmonaler Hypertonie unter Müdigkeit, Schwindelgefühl und Kurzatmigkeit. Durch Erweiterung der verengten Arterien führt Adempas zu einer Verbesserung Ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit.

Adempas wird bei einer der beiden folgenden Formen der pulmonalen Hypertonie angewendet:

- **Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH).**  
Bei der CTEPH sind Blutgefäße der Lunge aufgrund von Blutgerinnseln blockiert oder verengt. Adempas ist zur Anwendung bei Patienten mit CTEPH vorgesehen, die nicht operiert werden können oder deren Blutdruck in den Lungen nach einer Operation weiterhin erhöht oder erneut angestiegen ist.
- **Bestimmte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH).**  
Bei der PAH sind die Wände der Blutgefäße der Lunge verdickt und die Gefäße verengt. Adempas wird nur für bestimmte Formen der PAH verschrieben, z. B. idiopathische PAH (die Ursache der PAH ist unbekannt), erbliche PAH und durch Bindegewebserkrankungen verursachte PAH. Ihr Arzt wird dies überprüfen. Adempas wird entweder allein oder zusammen



mit bestimmten anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung einer PAH angewendet werden, eingenommen.

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

### Adempas darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie bestimmte Arzneimittel namens **PDE5-Hemmer** (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) einnehmen. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Bluthochdruck in den Lungenarterien (PAH) oder bei Erektionsstörungen angewendet.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** (schwere Leberfunktionsstörung, Child-Pugh C) haben.
- wenn Sie **allergisch** gegen Riociguat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **schwanger** sind.
- wenn Sie **Nitrate** oder **Stickstoffmonoxid-Donatoren** (wie z. B. Amylnitrit) in irgendeiner Form einnehmen; Arzneimittel, die häufig zur Behandlung von Bluthochdruck, Brustschmerzen oder Herzerkrankungen angewendet werden. Dies können auch bestimmte Drogen, sog. „Poppers“, sein.
- wenn Sie bereits vor der ersten Behandlung mit diesem Arzneimittel einen **niedrigen Blutdruck** (systolischer Blutdruck von weniger als 95 mmHg) haben.
- wenn Sie an erhöhtem Druck in Ihrem Lungenkreislauf leiden, der mit einer Vernarbung der Lunge, deren Ursache nicht bekannt ist (idiopathische pulmonale Pneumonie), einhergeht.

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:

- bei Ihnen vor kurzem eine schwerwiegende **Lungenblutung** aufgetreten ist oder Sie wegen eines **blutigen Hustens** behandelt werden mussten (Bronchialarterienembolisation).
- Sie **blutverdünnende Arzneimittel** (Antikoagulanzen) einnehmen, da es dadurch zu Blutungen in Ihren Lungen kommen kann. Ihr Arzt wird Sie dann regelmäßig untersuchen.
- es bei Ihnen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel zu **Atemnot** kommt, die durch eine Ansammlung von Flüssigkeit in den Lungen verursacht werden kann. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls dies geschieht.
- Sie Symptome von **niedrigem Blutdruck** (Hypotonie), wie Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht haben, oder wenn Sie blutdrucksenkende Arzneimittel, oder Arzneimittel, die die Urinausscheidung erhöhen, einnehmen, oder wenn Sie **Herz- oder Kreislaufprobleme** haben. Möglicherweise wird Ihr Arzt entscheiden Ihren Blutdruck zu überwachen. Wenn Sie älter als 65 Jahre sind, haben sie ein erhöhtes Risiko niedrigen Blutdruck zu entwickeln.
- Ihre **Nieren nicht richtig funktionieren** (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Sie sich **regelmäßig einer Dialyse unterziehen** müssen, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird.
- Sie **mittelschwere Leberprobleme** (Leberfunktionsstörung, Child-Pugh B) haben.
- Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen oder aufhören zu **rauchen**, weil das den Riociguat-Spiegel in Ihrem Blut beeinflussen kann.

Sie werden Adempas nur für bestimmte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) erhalten, siehe Abschnitt 1. Es liegen keine Erfahrungen für die Anwendung von Adempas bei anderen Formen der PAH vor. Daher wird die Anwendung von Adempas bei anderen Formen der PAH nicht empfohlen. Ihr Arzt wird überprüfen, ob Adempas für Sie geeignet ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Adempas bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) sollte vermieden werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit für diese Altersgruppe nicht erwiesen ist.

### **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. Dies gilt vor allem für Arzneimittel, die angewendet werden bei:

- Bluthochdruck oder Herzerkrankungen (wie z. B. Nitrate und Amylnitrit) jeglicher Art, da Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit Adempas einnehmen dürfen.
- Bluthochdruck in den Lungengefäßen (den Lungenarterien), da Sie bestimmte Arzneimittel (Sildenafil und Tadalafil) nicht zusammen mit Adempas einnehmen dürfen. Andere Arzneimittel gegen Bluthochdruck in den Lungengefäßen (PAH), wie z. B. Bosentan und Iloprost, können mit Adempas angewendet werden, aber Sie sollten dennoch Ihren Arzt informieren.
- erektiler Dysfunktion (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), da Sie diese Arzneimittel nicht zusammen mit Adempas einnehmen dürfen.
- Pilzinfektionen (wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol).
- HIV-Infektion (wie z. B. Ritonavir).
- Epilepsie (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital).
- Depression (Johanniskraut).
- Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen von Transplantationsorganen (Ciclosporin A).
- Gelenk- und Muskelschmerzen (Nifluminsäure).
- Krebs (wie z. B. Erlotinib, Gefitinib).
- Magenerkrankungen oder Sodbrennen (Antazida wie z. B. Aluminiumhydroxid/Magnesiumhydroxid). Die Einnahme dieser Antazida sollte mindestens 2 Stunden vor oder 1 Stunde nach der von Adempas erfolgen.
- Übelkeit, Erbrechen (wie z. B. Granisetron).

### **Rauchen**

Wenn Sie rauchen, wird empfohlen, damit aufzuhören, da Rauchen die Wirksamkeit dieser Tabletten möglicherweise verringern kann. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie rauchen oder während der Behandlung mit dem Rauchen aufhören.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Adempas darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Wenn während der Einnahme dieser Tabletten die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Auch wird Ihnen empfohlen, monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen. Wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### *Stillzeit*

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da dieses Arzneimittel die Gesundheit Ihres Kindes beeinträchtigen kann. Während der Einnahme dieses Arzneimittels dürfen Sie nicht stillen. Ihr Arzt wird zusammen mit Ihnen entscheiden, ob Sie entweder das Stillen oder die Behandlung mit Adempas beenden müssen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Adempas hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Nebenwirkungen wie Schwindel verursachen. Sie sollten die Nebenwirkungen dieses Arzneimittels kennen, bevor Sie 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 Dosis, 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.

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

#### 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 wie etwa Apfelmus gemischt werden.

#### **Dosis**

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

Die Tabletten sollten 3-mal täglich im Abstand von etwa 6 bis 8 Stunden eingenommen werden. Sie können im Allgemeinen zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Wenn Sie jedoch eine Neigung zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie) haben, sollten Sie nicht zwischen einer Adempas-Einnahme zu den Mahlzeiten und einer mahlzeitenunabhängigen Einnahme wechseln, weil dies Ihre Reaktion auf Adempas beeinflussen kann.

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 keine Nebenwirkungen oder ein sehr niedriger Blutdruck auftreten. In diesem Fall wird Ihr Arzt Ihnen Adempas in der höchstmöglichen Dosis verschreiben, die für Sie verträglich ist. Bei manchen Patienten können möglicherweise geringere Dosen dreimal täglich ausreichend sein. Ihr Arzt wird die bestmögliche Dosis auswählen.

#### *Besondere Hinweise für Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen*

Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben. Möglicherweise muss Ihre Dosis angepasst werden. Wenn Sie schwere Leberprobleme (Child-Pugh C) haben, nehmen Sie Adempas nicht ein.

#### *65 Jahre oder älter*

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, wird Ihr Arzt mit besonderer Sorgfalt Ihre Adempas-Dosis anpassen, weil bei Ihnen möglicherweise ein höheres Risiko dafür besteht, dass es zu einem niedrigen Blutdruck kommt.

#### *Besondere Hinweise für Patienten, die rauchen*

Sie sollten Ihren Arzt informieren, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen oder aufhören zu rauchen. Möglicherweise wird Ihre Dosis angepasst werden.

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

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, und irgendwelche Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4) bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt. 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, da dieses Arzneimittel das Fortschreiten der Erkrankung verhindert. Wenn Ihre Behandlung für 3 Tage oder länger unterbrochen werden muss, wenden Sie sich vor der Wiederaufnahme der Behandlung bitte an Ihren Arzt.

### **Wenn Sie zwischen Sildenafil oder Tadalafil und Adempas umgestellt werden**

- Wenn Sie Sildenafil absetzen, müssen Sie mindestens 24 Stunden warten, bevor Sie Adempas einnehmen.
- Wenn Sie Tadalafil absetzen, müssen Sie mindestens 48 Stunden warten, bevor Sie Adempas einnehmen.
- Wenn Sie Adempas absetzen, um auf ein anderes Arzneimittel zu wechseln, das als PDE5-Hemmer bezeichnet wird (z. B. Sildenafil oder Tadalafil), müssen Sie nach der letzten Einnahme von Adempas noch mindestens 24 Stunden warten, bevor Sie den PDE5-Hemmer einnehmen.

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 sind:

- **blutiger Husten** (Hämoptyse) (häufige Nebenwirkung, kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen),
  - **plötzlich auftretende Lungenblutung** (pulmonale Blutung), die zum Abhusten von Blut führen kann; Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet (gelegentliche Nebenwirkung, kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen).

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

### **Auflistung möglicher Nebenwirkungen:**

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

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Schwellung von Gliedmaßen (peripheres Ödem)
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen

**Häufig:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Entzündung im Verdauungstrakt (Gastroenteritis)
- Rückgang der Zahl roter Blutkörperchen (Anämie), was zu Blässe, Schwächegefühl oder Atemnot führen kann
- Wahrnehmung eines unregelmäßigen, heftigen oder schnellen Herzschlags (Palpitation)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Schwierigkeiten beim Atmen durch die Nase (nasale Kongestion)
- Schmerzen im Magen, Darm oder Bauch (gastrointestinale und abdominale Schmerzen)
- Sodbrennen (gastroösophageale Refluxkrankheit)
- Schluckbeschwerden (Dysphagie)

- 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 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, siehe Ende von Abschnitt 2).
  - Filmüberzug\*:* Hypromellose, Hypromellose 3 cP, Propylenglycol (E 1520) und Titandioxid (E 171).
  - Adempas\*1 mg, 1,5 mg Tabletten enthalten außerdem Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).
  - Adempas\*2 mg und 2,5 mg Tabletten enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E 172).

## Wie Adempas aussieht und Inhalt der Packung

Adempas ist eine Filmtablette:

### Adempas 0,5 mg Filmtabletten

- *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.

### Adempas 1 mg Filmtabletten

- *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.

### Adempas 1,5 mg Filmtabletten

- *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.

### Adempas 2 mg Filmtabletten

- *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.
- Adempas 2,5 mg Filmtabletten *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.

Sie sind verfügbar in Packungen mit:

- 42 Tabletten: zwei durchsichtige Kalenderblisterpackungen mit jeweils 21 Tabletten.
- 84 Tabletten: vier durchsichtige Kalenderblisterpackungen mit jeweils 21 Tabletten.
- 90 Tabletten: fünf durchsichtige Blisterpackungen mit jeweils 18 Tabletten.
- 294 Tabletten: vierzehn 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 Belgium BVBA/SPRL  
Tel/Tél: +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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.**

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