

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af riociguat.

Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af riociguat.

Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,5 mg af riociguat.

Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af riociguat.

Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af riociguat.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

*Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 37,8 mg laktósa (sem einhýdrat).

*Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver 1 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 37,2 mg laktósa (sem einhýdrat).

*Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver 0,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 36,8 mg laktósa (sem einhýdrat).

*Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver 2 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 36,3 mg laktósa (sem einhýdrat).

*Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver 2,5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 35,8 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

- *0,5 mg tafla:* hvítar, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 0,5 og „R“ á hinn hliðinni.
- *1 mg tafla:* fölgular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 1 og „R“ á hinn hliðinni.
- *1,5 mg tafla:* gular-appelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 1,5 og „R“ á hinn hliðinni.

- 2 mg tafla: fölappelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 2 og „R“ á hinni hliðinni.
- 2,5 mg tafla: rauðar-appelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 2,5 og „R“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Langvinnur lungnaháþrýstingur vegna segareks (CTEPH, *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*)

Adempas er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum í WHO virkniflokki II til III með

- óskurðtækan langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks,
- þrálátan eða endurtekinn langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks eftir meðferð með skurðaðgerð,

til þess að bæta áreynsluþol (sjá kafla 5.1).

#### Lungnaslagæðaháþrýstingur (PAH, *Pulmonary arterial hypertension*)

Adempas er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum í WHO virkniflokki II-III með lungnaslagæðaháþrýsting, sem einlyfjameðferð eða ásamt endóthelín viðtakablokkum, til þess að bæta áreynsluþol.

Sýnt hefur verið fram á virkni hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting, þ.m.t. sjúklingum með sjálfvakinn eða arfgengan lungnaslagæðaháþrýsting eða lungnaslagæðaháþrýsting tengdan sjúkdómi í bandvef (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal aðeins hefjast og fara fram í umsjón læknis sem hefur reynslu af meðferð langvinnu lungnaháþrýstings vegna segareks eða lungnaslagæðaháþrýstings.

#### Skammtar

##### *Skammtastilling*

Ráðlagður upphafsskammtur er 1 mg þrisvar á dag í 2 vikur. Taka skal töflurnar þrisvar á dag með u.þ.b. 6 til 8 klst. millibili (sjá kafla 5.2).

Auka skal skammtinn um 0,5 mg þrisvar sinnum á dag á tveggja vikna fresti upp í að hámarki 2,5 mg þrisvar sinnum á dag, ef slagbilsþrýstingur er  $\geq 95$  mmHg og sjúklingur sýnir engin merki eða einkenni um lágþrýsting. Hjá sumum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting næst viðunandi svörun í 6 mínútna gönguprófi (6MWD) með skammti sem nemur 1,5 mg þrisvar á dag (sjá kafla 5.1). Ef slagbilsþrýstingur fer niður fyrir 95 mmHg skal viðhalda sama skammti svo lengi sem sjúklingur sýnir engin merki eða einkenni um lágþrýsting. Ef slagbilsþrýstingur fer niður fyrir 95 mmHg meðan á skammtaaukningu stendur og sjúklingur sýnir merki eða einkenni um lágþrýsting skal lækka þann skammt sem verið er að nota um 0,5 mg þrisvar á dag.

##### *Viðhaldsskammtur*

Viðhalda skal settum einstaklingsskammti nema vart verði við merki og einkenni um lágþrýsting. Hámarks dagsskammtur er 7,5 mg, þ.e. 2,5 mg þrisvar á dag. Ef skammtur gleymist skal halda meðferð áfram með næsta skammti eins og áætlað var.

Ef vart verður við óþol má hvenær sem er íhuga að minnka skammta.

### *Matur*

Almennt má taka töflurnar með eða án matar. Í varúðarskyni hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til lágþrýstings, er ekki mælt með að taka Adempas stundum með mat og stundum án matar vegna aukningar á fastandi hámarksþéttni riociguat í plasma samanborið við samtímis fæðu (sjá kafla 5.2).

### *Meðferð hætt*

Ef hætta þarf meðferð í 3 daga eða lengur skal hefja meðferð á ný með 1 mg þrisvar á dag í 2 vikur og halda meðferð áfram með þeirri skammtastillingu sem lýst er hér á undan.

### *Skript milli meðferðar með fosfódíesterasa-5 (PDE5) hemlum og meðferðar með riociguat*

Hætta verður að nota sildenafil a.m.k. 24 klukkustundum áður en byrjað er að nota riociguat.

Hætta verður að nota tadalafil a.m.k. 48 klukkustundum áður en byrjað er að nota riociguat.

Hætta verður að nota riociguat a.m.k. 24 klukkustundum áður en byrjað er að nota PDE5-hemil.

Ráðlagt er að fylgjast með ummerkjum og einkennum lágþrýstings eftir að skipt er um lyf (sjá kafla 4.3, 4.5 og 5.1).

### *Sérstakir sjúklingahópar*

Einstaklingsbundin skammtastilling við upphaf meðferðar gerir það kleift að laga skammtinn að þörfum sjúklings.

### *Aldraðir*

Hjá öldruðum sjúklingum (65 ára eða eldri) er meiri hætta á lágþrýstingi og því þarf að sýna sérstaka aðgát við einstaklingsbundna skammtastillingu (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) hefur ekki verið rannsökuð og því má ekki nota Adempas handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) sýndu hærri útsetningu fyrir lyfinu (sjá kafla 5.2). Sýna skal sérstaka aðgát við einstaklingsbundna skammtastillingu.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) og engin gögn um sjúklinga í skilun. Því er ekki mælt með notkun Adempas handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <80 - 30 ml/mín.) sýndu hærri útsetningu fyrir lyfinu (sjá kafla 5.2). Meiri hætta er á lágþrýstingi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og því þarf að sýna sérstaka aðgát við einstaklingsbundna skammtastillingu.

### *Sjúklingar sem fá stöðuga skammta af öflugum fjölferla (multi pathway) CYP / P-glýkóprótein (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein) hemlum*

Þegar meðferð með Adempas er hafin hjá sjúklingum sem fá stöðuga skammta af öflugum fjölferla CYP og P-gp/BCRP hemlum, svo sem asól sveppalyfjum (t.d. ketókónasól, posakónasól, itrakónasól) eða HIV próteasahemlum (t.d. ritónavír), á að íhuga að nota upphafsskammt sem nemur 0,5 mg þrisvar á dag til að draga úr hættu á lágþrýstingi. Fylgjast á með teiknum og einkennum lágþrýstings þegar meðferðin er hafin og meðan á henni stendur. Íhuga á að minnka skammta handa sjúklingum sem fá skammta af Adempas sem nema 1,0 mg eða meira ef teikn eða einkenni lágþrýstings koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun riociguat hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir. Forklínískar upplýsingar sýna aukaverkanir á beinvöxt (sjá kafla 5.3). Þar til meira er vitað um áhrif þessara niðurstaðna skal forðast notkun riociguat handa börnum og unglingum sem eru að vaxa.

### *Reykingamenn*

Ráðleggja skal þeim sem reykja að hætta reykingum vegna hættu á minni svörun. Styrkur riociguat í blóðvökva er minni hjá reykingamönnum en þeim sem ekki reykja. Þörf getur verið á að auka skammtinn í hámarks dagsskammtinn 2,5 mg þrisvar á dag hjá sjúklingum sem reykja eða hefja reykingar meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Þörf getur verið á að minnka skammta hjá sjúklingum sem hætta að reykja.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### *Muldar töflur*

Fyrir sjúklinga sem geta ekki gleypst heilar töflur má mylja Adempas töflur og blanda við vatn eða mjúka fæðu, svo sem eplamauk, rétt áður en þær eru notaðar til inntöku (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

- Notkun samhliða fosfódíesterasa-5 (PDE5) hemlum (svo sem sildenafili, tadalafil, vardenafíli) (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh C).
- Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.6).
- Notkun samhliða nítrötum eða efnum sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) í hvaða formi sem er, þ.m.t. vellíðunarefni, þ.e. svokallaðir „poppers“ (sjá kafla 4.5).
- Sjúklingar með slagbilsþrýsting <95 mm Hg við upphaf meðferðar.
- Sjúklingar með lungnaháþrýsting í tengslum við milliveflungnabólgu án þekktra orsaka (sjá kafla 5.1).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Rannsóknir á notkun riociguats við lungnaslagæðaháþrýstingi hafa fyrst og fremst verið framkvæmdar á gerðum sem tengjast sjálfvöktum eða arfgengum lungnaslagæðaháþrýstingi og lungnaslagæðaháþrýstingi tengdum bandvefssjúkdómi. Ekki er mælt með notkun riociguat þegar um er að ræða aðrar gerðir lungnaslagæðaháþrýstings sem ekki hafa verið rannsakaðar (sjá kafla 5.1). Við langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks er besti meðferðarkosturinn brotnám æðastíflu í lungum þar sem sú aðgerð veitir hugsanlega bata. Samkvæmt almennum venjum í læknisfræði, skal fá mat sérfræðings á hvort skurðaðgerð sé möguleg áður en meðferð með riociguat er hafin.

### Bláæðateppusjúkdómur í lungum

Æðavíkkandi lyf fyrir lungu kunna að valda verulegri versnun á ástandi hjarta og æðakerfis hjá sjúklingum með bláæðateppusjúkdóm í lungum (PVOD, *Pulmonary veno-occlusive disease*). Því er ekki mælt með notkun riociguat handa slíkum sjúklingum. Ef vart verður við merki um lungnabjúg skal íhuga möguleika á tengdum bláæðateppusjúkdómi í lungum og hætta meðferð með riociguat.

### Blæðing frá öndunarvegi

Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting eru auknar líkur á blæðingu frá öndunarvegi, einkum hjá sjúklingum sem fá segavarnarmedferð. Mælt er með vandlegu eftirliti með sjúklingum sem taka segavarnarlyf á hefðbundinn hátt.

Hættan á alvarlegum og banvænum blæðingum frá öndunarvegi kann að aukast enn frekar við meðferð með riociguat, einkum ef áhættuþættir eru til staðar, svo sem nýlegur, alvarlegur blóðhósti þar með talinn blóðhósti sem hefur verið meðhöndlaður með stíflun á berkjuslagæð. Forðast skal notkun riociguat hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan blóðhósta eða sem áður hafa gengist undir stíflun á berkjuslagæð. Ef um er að ræða blæðingu frá öndunarvegi skal sá sem ávísar lyfinu meta reglulega ávinning og áhættu af því að halda áfram meðferð.

Alvarleg blæðing kom fram hjá 2,4% (12/490) sjúklinga sem tóku riociguat samanborið við 0/214 sjúklinga sem fengu lyfleysu. Alvarlegur blóðhósti kom fram hjá 1% (5/490) sjúklinga sem tóku riociguat samanborið við 0/214 sjúklinga sem fengu lyfleysu, þar á meðal var eitt banvænt tilfelli. Í hópi alvarlegra blæðingartilfella voru 2 sjúklingar með blæðingu úr leggöngum, 2 með blæðingu við æðalegg og einn með innanbasts margúl, einn með blóðuppköst og einn með blæðingu í kviðarholi.

### Lágþrýstingur

Riociguat hefur æðavíkkandi áhrif sem kunna að valda lækun blóðþrýstings. Áður en riociguat er ávísað skulu læknar meta vandlega hvort sjúklingar með tiltekna undirliggjandi sjúkdóma gætu borið skaða af æðavíkkandi áhrifum (t.d. sjúklingar sem fá blóðþrýstingslækkandi meðferð eða eru með lágþrýsting í hvíld, blóðmagnsskort, alvarleg þrengsli í útflæði vinstri slegils eða bilun í ósjálfráða kerfinu).

Riociguat má ekki nota handa sjúklingum með slagbilsþrýsting lægri en 95 mmHg (sjá kafla 4.3). Sjúklingar sem eru eldri en 65 ára eiga aukna hættu á lágþrýstingi. Þess vegna skal gæta varúðar þegar þessum sjúklingum er gefið riociguat.

### Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega nýrnabilun (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) og engin gögn um sjúklinga í skilun, því er ekki mælt með notkun riociguat hjá þessum sjúklingum. Sjúklingar með vægt skerta og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi tóku þátt í lykilrannsóknnum. Útsetning fyrir riociguat er aukin hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Meiri hætta er á lágþrýstingi hjá þessum sjúklingum og skal sýna sérstaka aðgát við einstaklingsbundna skammtastillingu.

### Skert lifrarstarfsemi

Engin reynsla liggur fyrir varðandi sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C); ekki má nota riociguat handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3). Upplýsingar varðandi lyfjahvörf sýna að vart varð við meiri útsetningu fyrir riociguat hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B). Sýna skal sérstaka aðgát við einstaklingsbundna skammtastillingu.

Engin klínísk reynsla liggur fyrir varðandi notkun riociguat hjá sjúklingum með hækkaða amínótransferasa í lifur (>3 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN)) eða hækkaðan tengdan gallrauða (direct bilirubin) (>2 x ULN) áður en meðferð er hafin; ekki er mælt með notkun riociguat handa þessum sjúklingum.

### Meðganga/getnaðarvarnir

Ekki má nota Adempas á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Kvenkyns sjúklingar sem gætu orðið barnshafandi þurfa því að nota örugga getnaðarvörn. Ráðlagt er að taka þungunarpróf mánaðarlega.

### Reykingamenn

Styrkur riociguat í plasma hjá þeim sem reykja er minni saman borið við þá sem ekki reykja. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem hefja reykingar eða hætta þeim meðan á meðferð með riociguat stendur (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Samhliða meðferð ásamt öðrum lyfjum

- Notkun riociguat samhliða öflugum fjölferla sýtókróm P450 (CYP) og P-glykóprótín (P-gp)/BCRP hemlum á borð við azól sveppalyf (t.d. ketókónasól, posakónasól, itrakónasól) eða HIV próteasahemlum (t.d. ritonavír), veldur verulegri aukningu á útsetningu fyrir riociguat (sjá kafla 4.5 og 5.2).

- Leggja á einstaklingsbundið mat á ávinning og áhættu fyrir hvern sjúkling áður en Adempas er ávísað handa sjúklingum sem fá stöðuga skammta af öflugum fjölferla CYP og P-gp/BCRP hemlum. Til að draga úr hættu á lágþrýstingi á að íhuga að minnka skammta og fylgjast með teikum og einkennum lágþrýstings (sjá kafla 4.2 og 4.5).
- Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með öflugum fjölferla CYP og P-gp/BCRP hemlum hjá sjúklingum sem fá stöðuga skammta af Adempas, þar sem ekki er hægt að ráðleggja tiltekna skammtastærð vegna takmarkaðra gagna. Íhuga á önnur meðferðarúrræði.
- Notkun riociguat samhliða öflugum CYP1A1 hemlum, svo sem týrósín kínasa hemlinum erlotinib, og öflugum P- glýkóprótín (P-gp)/BCRP hemlum, svo sem ónæmisbælandi lyfinu sýklósporíni A, kann að auka útsetningu fyrir riociguat (sjá kafla 4.5 og 5.2). Sýna skal aðgát við notkun þessara lyfja. Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi og íhuga minnkun skammta af riociguat.

#### Adempas inniheldur laktósa

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### Adempas inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Milliverkanir á lyfhrif

##### *Nítröt*

Í klínískri rannsókn jók stærsti skammturinn af Adempas (2,5 mg töflur þrisvar á dag) blóðþrýstinglækkandi áhrif nítróglýseríns sem gefið var undir tungu (0,4 mg) og tekið 4 og 8 klst. eftir inntöku Adempas. Því er gjöf Adempas samhliða nítrötum eða efnum sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) í hvaða formi sem er, þ.m.t. vellíðunarefni, þ.e. svokallaðir „poppers“, ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).

##### *PDE5 hemlar*

Forklínískar rannsóknir á dýralíkönnum sýndu samlegðaráhrif til lækkunar blóðþrýstings í stóru blóðrásinni þegar riociguat var notað ásamt annaðhvort sildenafili eða vardenafíli. Með auknum skömmtum varð í sumum tilvikum vart við of mikil samlegðaráhrif á blóðþrýstinginn.

Í könnunarrannsókn á milliverkunum hjá 7 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting við stöðuga meðferð með sildenafili (20 mg þrisvar á dag) sýndu stakir skammtar af riociguat (0,5 mg og 1 mg í röð) samlegðaráhrif á blóðflæði. Stærri skammtar en 1 mg af riociguat voru ekki rannsakaðir í þessari rannsókn.

Framkvæmd var 12 vikna samsett rannsókn á 18 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting sem fengu stöðuga meðferð með sildenafili (20 mg þrisvar á dag) og riociguat (1,0 mg til 2,5 mg þrisvar á dag) samanborið við sildenafil eitt og sér. Í langtíma framhaldshluta þessarar rannsóknar (án samanburðar) olli samhliða notkun sildenafils og riociguat því að hátt hlutfall þátttakenda hætti þátttöku í rannsókninni, einkum vegna lágþrýstings. Engin merki voru um betri klínísk áhrif af samsetningunni hjá þeim hópi sjúklinga sem rannsakaður var.

Notkun riociguat samhliða PDE5 hemlum (svo sem sildenafili, tadalafíli, vardenafíli) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 4.3).

RESPITE var 24 vikna rannsókn án samanburðar, sem gerð var til að rannsaka skipti úr meðferð með PDE5 hemli í meðferð með riociguat hjá 61 fullorðnum sjúklingi með lungnaslagæðaháþrýsting sem var á stöðugum skammti af PDE5 hemli. Allir sjúklingarnir voru í WHO virkniflokki III og 82% þeirra fengu bakgrunnsmeðferð með endóthelín viðtakablokka (ERA). Hjá sjúklingum sem skiptu úr

meðferð með PDE5 hemli í meðferð með riociguat var miðgildi tímalengdar án meðferðar 1 dagur fyrir sildenafil og 3 dagar fyrir tadalafil. Að öllu samanlögðu var öryggissnið í þessari rannsókn sambærilegt við það sem sást í lykilrannsóknum og var ekki tilkynnt um nein alvarleg meintilvik meðan á skiptingu milli meðferða stóð. Klínísk versnun kom fram a.m.k. einu sinni hjá 6 sjúklingum (10%), þ.m.t. 2 dauðsföll sem ekki tengdust rannsóknarlyfjunum. Breytingar frá upphafi rannsóknarinnar bentu til ávinnings hjá völdum sjúklingum, t.d. bæting á 6 mínútna gönguprófi (6MWD) (+31 m), gildi N-endaforhormón natrínræsihormóns í heila (N terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP)) (-347 pg/ml), hlutfallsleg skipting milli WHO virkniflokka I/II/III/IV (2/52/46/0 %) og afkastageta hjartans (cardiac index, CI) (+0,3 l/mín/m<sup>2</sup>).

#### *Warfarín/fenprókúmon*

Samhliða meðferð með riociguat og warfaríni breytti ekki þeim próþrombín tíma sem segavarnarlyfið olli. Ekki er heldur búist við að notkun riociguat samhliða öðrum kúmarín afleiðum (t.d. fenprókúmon) breyti próþrombín tíma.

Sýnt var fram á að engar milliverkanir eru á lyfjahvörf milli riociguat og CYP2C9 hvarfefnisins warfaríns *in vivo*.

#### *Asetýlsalisýlsýra*

Riociguat jók ekki blæðingartíma af völdum asetýlsalisýlsýru og hafði ekki áhrif á samloðun blóðflagna hjá mönnum.

#### Áhrif annarra efna á riociguat

Úthreinsun riociguat verður að mestu leyti með oxunarferlum sem miðlað er af sýtókróm P450-ensímum (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), beinum útskilnaði óbreytts riociguats með galli/hægðum og útskilnaði óbreytts riociguats um nýru fyrir tilstilli gauklasíunar.

#### *Notkun samhliða öflugum fjölferla CYP og P-gp/BCRP hemlum*

#### *Mjög virk andretróveirumeðferð (highly active antiretroviral therapy, HAART)*

*In vitro* hafa abakavír, rilpivírín, efavírenz, rítonavír, cobicistat og elvitegravír hamlandi áhrif á CYP1A1 og umbrot riociguats, í þessari röð þar sem abakavír er öflugasti hemillinn. Cobicistat, rítonavír, atazanavír og darúnavír flokkast einnig sem CYP3A-hemlar. Auk þess hefur rítonavír hamlandi áhrif á P-gp.

Áhrif mjög virkrar andretróveirumeðferðar (HAART) (þ.m.t. mismunandi samsetningar af abakavír, atazanavír, cobicistat, darúnavír, dolutegravír, efavírenz, elvitegravír, emtricitabín, lamivúdín, rilpivírín, rítonavír og tenófóvír) á útsetningu fyrir riociguati voru rannsökuð í sérstakri rannsókn hjá HIV-sjúklingum. Samhliða notkun HAART-samsetninga leiddi til allt að 160% aukningar á meðal AUC og allt að 20% aukningar á meðal C<sub>max</sub> fyrir riociguat. Öryggissnið hjá HIV-sjúklingum sem tóku stakan 0,5 mg skammt af riociguati ásamt mismunandi samsetningum HIV-lyfja sem notuð eru í HAART-meðferð var yfirleitt svipað og hjá öðrum sjúklingahópum.

Til að draga úr hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með Adempas er hafin hjá sjúklingum sem fá stöðuga skammta af öflugum fjölferla CYP (einkum CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP hemlum, t.d. eins og finna má í HAART-meðferð, á að íhuga að minnka upphafsskammt. Ráðlagt er að fylgjast með slíkum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lágþrýstings (sjá kafla 4.2 og 4.4).



## Sveppalyf

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að ketókónasól, sem er öflugur CYP3A4 og P-glykóprótín (P-gp) hemill, hefur hamlandi áhrif á fjölda ferla sem miðlað er af CYP og P-gp/BCRP (breast cancer resistance protein) og varða umbrot og útskilnað riociguat (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf 400 mg af ketókónasóli einu sinni á dag olli 150% (allt að 370%) aukningu á meðal AUC og 46% aukningu á meðal  $C_{max}$  fyrir riociguat. Helmingunartími jókst úr 7,3 í 9,2 klst. og heildar úthreinsun líkamans minnkaði úr 6,1 í 2,4 l/klst.

Til að draga úr hættu á lágþrýstingi þegar meðferð með Adempas er hafin hjá sjúklingum sem fá stöðuga skammta af öflugum fjölferla CYP (einkum CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP hemlum, t.d. ketókónasól, posakónasól eða itrakónasól, á að íhuga að minnka upphafsskammt. Ráðlagt er að fylgjast með slíkum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lágþrýstings (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Notkun samhliða öðrum CYP og P-gp/BCRP hemlum

Lyf sem eru öflugir hemlar P-gp/BCRP, svo sem ónæmisbælandi lyfið sýklósporín A, skal nota með varúð (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Hemlar fyrir UDP-glykósýltransferasa (UGT) 1A1 og 1A9 geta aukið útsetningu fyrir niðurbrotsefni riociguats M-1, sem er lyfjafræðilega virkt (lyfjafræðileg virkni: 1/10 til 1/3 af virkni riociguats). Við notkun samhliða þessum efnum á að fylgja ráðleggingum um skammtastillingu (sjá kafla 4.2).

Af þeim raðbrigða CYP isóformum sem rannsökuð voru *in vitro* var það CYP1A1 sem var virkast við myndun megin umbrotsefnis riociguat. Flokkur týrósín kínasa hemla reyndist vera öflugir hemlar fyrir CYP1A1, en erlotinib og gefitinib voru öflugustu hemlarnir *in vitro*. Því gætu milliverkanir vegna hemlunar CYP1A1 valdið aukinni útsetningu fyrir riociguat, einkum hjá reykingamönnum (sjá kafla 5.2). Nota skal öfluga CYP1A1 hemla með varúð (sjá kafla 4.4).

### Notkun samhliða lyfjum sem hækka sýrustig (pH) í maga

Leysni riociguat er minni við hlutlaust pH-stig en í súru umhverfi. Samhliða gjöf lyfja sem hækka pH í efri hluta meltingarfæra gæti minnkað aðgengi eftir inntöku. Gjöf samhliða sýrubindandi álhýdroxíðs / magnesíumhýdroxíðs dró úr meðal AUC fyrir riociguat um 34% og meðal  $C_{max}$  um 56% (sjá kafla 4.2). Sýrubindandi lyf skal taka minnst 2 klst. fyrir eða 1 klst eftir töku riociguat.

### Notkun samhliða CYP3A4 virkja

Bosentan, sem tilkynnt hefur verið um að sé í meðallagi öflugur virkir CYP3A4, olli 27% lækkun á styrk riociguat í blóðvökva við stöðugt ástand hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (sjá kafla 4.1 og 5.1). Við notkun samhliða bosentani á að fylgja ráðleggingum um skammtastillingu (sjá kafla 4.2).

Notkun riociguat samhliða öflugum CYP3A4 virkjum (t.d. fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítón eða jóhannesarjurt) kann einnig að valda minnkuðum styrk riociguat í blóðvökva. Við notkun samhliða öflugum CYP3A4 virkjum á að fylgja ráðleggingum um skammtastillingu (sjá kafla 4.2).

### Reykingar

Hjá þeim sem reykja sígarettur dregur úr útsetningu fyrir riociguat sem nemur 50-60% (sjá kafla 5.2). Því er sjúklingum ráðlagt að hætta að reykja (sjá kafla 4.2).

## Áhrif riociguat á önnur efni

Riociguat og megin umbrotsefni þess eru öflugir hemlar CYP1A1 *in vitro*. Því er ekki hægt að útiloka klínískt marktækar milliverkanir við samhliða gefin lyf sem hreinsast að verulegu leyti út fyrir tilstilli CYP1A1-miðlaðs umbrots, svo sem erlotinib eða granisetron.

Riociguat og meginumbrotsefni þess eru ekki hemlar eða virkjar helstu CYP isóforma (meðal annars CYP 3A4) eða flutningsprótína (t.d. P-gp/BCRP) *in vitro* við styrk sem er að finna í blóðvökva við meðferð.

Sjúklingar mega ekki verða þungaðir meðan á meðferð með Adempas stendur (sjá kafla 4.3). Riociguat (2,5 mg þrisvar á dag) hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á plasmabéttni virkra efna úr samsettum getnaðarvarnatöflum, sem innihalda levónorgestrel og etínýl estradíól, hjá heilbrigðum konum, ef lyfin voru tekin samtímis. Á grundvelli þessarar rannsóknar, og þar sem riociguat virkjar engin ensím sem skipt gætu máli við umbrot þessara efna, er heldur ekki búist við milliverkunum á lyfjahvörf virkra efna í öðrum hormónagetnaðarvörnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Adempas stendur.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun riociguat á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun og að lyfið berst yfir fylgju (sjá kafla 5.3). Því má ekki nota Adempas á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Mælt er með að gera þungunarpróf mánaðarlega.

### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun riociguat við brjóstgjöf. Gögn úr dýrarannsóknnum gefa til kynna að riociguat sé skilið út í brjóstamjólki. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Adempas vegna hættu á alvarlegum aukaverkunum hjá börnunum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með lyfinu stendur.

### Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að meta áhrif riociguat á frjósemi hjá mönnum. Í rannsóknnum á eituráhrif á frjósemi hjá rottum varð vart við léttari eistu, en engin áhrif komu fram á frjósemi (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað um vægi þessara niðurstaðna fyrir menn.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Adempas hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl og það kann að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar þurfa að vita hvaða áhrif lyfið hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi Adempas hefur verið metið í III. stigs rannsóknnum hjá 681 sjúklingum með langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks og lungnaslagæðaháþrýsting sem fengu að minnsta kosti einn skammt af riociguat (sjá kafla 5.1).

Flestar aukaverkanirnar stafa af því að það slaknar á sléttum vöðvafrumum í æðum eða meltingarvegi.

Þær aukaverkanir sem algengast var að tilkynnt væri um og komu fram hjá  $\geq 10\%$  sjúklinga í meðferð með Adempas (allt að 2,5 mg þrisvar á dag) voru höfuðverkur, sundl, meltingartruflanir, útlímabjúgur, ógleði, niðurgangur og uppköst.

Vart hefur orðið við alvarlegan blóðhósta og blæðingu frá lungum, þar með talin banvæn tilvik, hjá sjúklingum með langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks eða lungnaslagæðaháþrýsting sem fá meðferð með Adempas (sjá kafla 4.4).

Öryggisupplýsingar varðandi Adempas hjá sjúklingum með langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks og lungnaslagæðaháþrýstings reyndust svipaðar og því er tíðni í töflunni hér á eftir metin út frá samanlögðum aukaverkunum sem fram komu í 12 og 16 vikna klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu (sjá töflu 1).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem tilkynnt var um með Adempas koma fram á töflunni hér á eftir og eru flokkaðar eftir líffæraflokkum samkvæmt MedDRA og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1:** Aukaverkanir sem tilkynnt var um í III. stigs rannsóknum á Adempas

MedDRA líffæraflokkar	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Maga- og þarmabólga	
Blóð og eitlar		Blóðleysi (þ.m.t. viðkomandi rannsóknaniðurstöður)	
Taugakerfi	Sundl, Höfuðverkur		
Hjarta		Hjartsláttarónot	
Æðar		Lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Blóðhósti, Blóðnasir, Stíflað nef	Blæðing frá lungum*
Meltingarfæri	Meltingartruflanir, Niðurgangur, Ógleði, Uppköst	Magabólga, Bakflæðissjúkdómur í vélinda, Kyngingarörðugleikar, Verkir í meltingarvegi og kviðarholi, Hægðatregða, Þaninn kviður	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Útlímabjúgur		

\* tilkynnt var um banvæna blæðingu frá lungum í langtíma framhaldsrannsóknum án samanburðar

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Tilkynnt var um ofskömmun fyrir slysi með heildardagsskömmum sem námu 9 til 25 mg af riociguat í 2 til 32 daga. Aukaverkanir voru svipaðar og fram komu við minni skammta (sjá kafla 4.8).

Við ofskömmun skal beita hefðbundinni stuðningsmeðferð eftir þörfum.

Ef um er að ræða verulegan lágþrýsting kann að vera þörf á virkum stuðningi við hjarta og æðakerfi. Vegna mikillar prótínbindingar í blóðvökva er ekki búist við að unnt sé að fjarlægja riociguat með skilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blóðþrýstingslækkandi lyf (blóðþrýstingslækkandi lyf við lungnaháþrýstingi), ATC-flokkur: C02KX05

#### Verkunarháttur

Riociguat örvar leysanlegan gúanýlat sýklasa (sGC) sem er ensím í hjarta og lungum og viðtaki köfnunarefnisoxíðs (NO). Þegar NO binst sGC hvatar ensímið nýmyndun boðefnisins hringlaga gúanósíneinfosfats (cGMP). cGMP gegnir mikilvægu hlutverki innan frumna við temprun boðferla sem hafa áhrif á æðapán, frumufjölgun, bandvefsmyndun og bólgu.

Lungnaháþrýstingur tengist vanstarfsemi æðapels, skertri nýmyndun NO og ónógri örvun NO-sGC-cGMP ferlisins.

Riociguat býr yfir tvíþættri virkni. Það gerir sGC næmara fyrir innrænu NO með því að gera NO-sGC bindingu stöðugri. Riociguat örvar einnig beint sGC óháð NO.

Riociguat endurræsir NO-sGC-cGMP ferlið og veldur aukinni myndun cGMP.

#### Lyfhrif

Riociguat endurræsir NO-sGC-cGMP ferlið og bætir því verulega blóðflæði í lungnaæðum og áreynsluþól.

Beint samhengi er á milli styrks riociguat í blóðvökva og blóðaflfræðilegra breyta, svo sem viðnáms í stóru og litlu blóðrásinni, slagbilsþrýstings og útfalls hjarta.

## Verkun og öryggi

### *Verkun hjá sjúklingum með langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks*

Slembiröðuð, tvíblind, fjölþjóðleg, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (CHEST-1) var framkvæmd hjá 261 fullorðnum sjúklingi með óskurðtækan langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks (72%) eða þrálátan eða endurtekinn langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks eftir æðastíflubrottnám í lungum (PEA; 28%). Á fyrstu 8 vikunum var skammtur af riociguat stilltur á 2 vikna fresti, byggt á slagbilsþrýstingi sjúklings og merkjum eða einkennum um lágþrýsting þar til kjörskammtur hvers einstaklings fannst (á bilinu 0,5 mg til 2,5 mg þrisvar á dag) og síðan haldið óbreyttum í 8 vikur. Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var breyting á 6 mínútna göngufjarlægð (6MWD) frá grunnildi fram að síðustu skoðun (vika 16), leiðrétt m.t.t. lyfleysu. Í síðustu skoðun var aukning á 6MWD hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með riociguat 46 m (95% öryggisbil (CI): 25 m til 67 m;  $p < 0,0001$ ), samanborið við lyfleysu. Niðurstöðurnar voru svipaðar í helstu undirhópum sem metnir voru (ITT greining, sjá töflu 2).

**Tafla 2:** Áhrif riociguat á 6MWD í CHEST-1 við síðustu skoðun

<b>Allir sjúklingar</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Lyfleysa (n=88)</b>
Grunngildi (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI, [p-gildi]	46 25 til 67 [ $<0,0001$ ]	
<b>Sjúklingar í virkniflokki III</b>	<b>Riociguat (n=107)</b>	<b>Lyfleysa (n=60)</b>
Grunngildi (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	56 29 til 83	
<b>Sjúklingar í virkniflokki II</b>	<b>Riociguat (n=55)</b>	<b>Lyfleysa (n=25)</b>
Grunngildi (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	25 -10 til 61	
<b>Óskurðtækir sjúklingar</b>	<b>Riociguat (n=121)</b>	<b>Lyfleysa (n=68)</b>
Grunngildi (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	54 29 til 79	
<b>Sjúklingar með langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks eftir æðastíflubrottnám í lungum (PEA)</b>	<b>Riociguat (n=52)</b>	<b>Lyfleysa (n=20)</b>
Grunngildi (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	27 -10 til 63	

Bættari hreyfigetu fylgdi framför hvað varðar margar viðbótarmælibreytur sem höfðu klíníska þýðingu. Þessar niðurstöður voru í samræmi við betri niðurstöður af öðrum blóðaflfræðilegum breytum.

**Tafla 3:** Áhrif riociguat í CHEST-1 á viðnám í lungnablóðrásinni (PVR), NT-proBNP og WHO virkniflokk við síðustu skoðun

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n=151)</b>	<b>Lyfleysa (n=82)</b>
Grunngildi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Meðal breyting frá grunngildi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-gildi]	-246,4 -303,3 til -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n=150)</b>	<b>Lyfleysa (n=73)</b>
Grunngildi (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Meðal breyting frá grunngildi (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (ng/l) 95% CI, [p-gildi]	-444,0 -843,0 til -45,0 [ $<0,0001$ ]	
<b>Breyting á WHO virkniflokk</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Lyfleysa (n=87)</b>
Framför	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stöðugt ástand	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Afturför	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-gildi	0,0026	

PVR = viðnám í lungnablóðrásinni (pulmonary vascular resistance)

Aukaverkanir sem ollu því að meðferð var hætt komu fram af svipaðri tíðni hjá báðum meðferðarhópum (einstaklingsbundin skammtastilling riociguat 1,0-2,5 mg, 2,9%; lyfleysa, 2,3%).

### Langtímameðferð

Í opinni framhaldsrannsókn (CHEST-2) tóku þátt 237 sjúklingar sem luku CHEST-1. Í CHEST-2 fengu allir sjúklingar einstaklingsmiðaðan skammt af riociguat sem nam allt að 2,5 mg þrisvar á dag. Meðalbreyting á 6MWD frá grunngildi til viku 12 (síðasta athugun fram til viku 12) í CHEST-2 (28 vikur í rannsókn fyrir CHEST-1 + CHEST-2) var 57 m í þeim hóp sem áður fékk 1,0-2,5 mg riociguat og 43 m í þeim hóp sem áður fékk lyfleysu. Bæting á 6MWD hélst eftir 2 ár í CHEST-2. Meðalbreyting frá upphafi fyrir heildarþýðið (N=237) var 57 m eftir 6 mánuði (n=218), 51 m eftir 9 mánuði (n=219), 52 m eftir 12 mánuði (n=209) og 48 m eftir 24 mánuði (n=193).

Lífslíkur eftir 1 ár voru 97%, 93% eftir 2 ár og 89% eftir 3 ár. Lífslíkur sjúklinga sem voru í WHO virkniflokki II í upphafi voru 97% eftir 1 ár, 94% eftir 2 ár og 90% eftir 3 ár og fyrir sjúklinga sem voru í WHO virkniflokki III í upphafi voru lífslíkur 97% eftir 1 ár, 93% eftir 2 ár og 88% eftir 3 ár.

### *Verkun hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting*

Slembiröðuð, tvíblind, fjölpjódleg, III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (PATENT-1) var framkvæmd hjá 443 fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (einstaklingsbundnir títraðir skammtar af riociguat allt að 2,5 mg þrisvar á dag: n=254, lyfleysa: n=126, stilling skammta af riociguat með efri mörkum (CT), allt að 1,5 mg (til að kanna skammtastærð, engin tölfræðipróf framkvæmd; n=63)). Sjúklingar höfðu ýmist ekki fengið meðferð áður (50%) eða þeir höfðu áður fengið meðferð með ERA (43%) eða prostasýklín hliðstæðu (til innöndunar (iloprost), inntöku (beraprost) eða notkunar undir húð (treprostinil); 7%) og höfðu greinst með sjálfvakinn eða arfgengan

lungnaslagæðaháþrýsting (63,4%), lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóm (25,1%) eða meðfæddan hjartasjúkdóm (7,9%).

Á fyrstu 8 vikunum var skammtur af riociguat stilltur að þörfum hvers sjúklings á 2 vikna fresti byggt á slagbilsþrýstingi sjúklings og merkjum og einkennum um lágþrýsting (á bilinu 0,5 mg til 2,5 mg þrisvar á dag) og síðan haldið óbreyttum næstu 4 vikur. Aðalmælibreyta rannsóknarinnar var breyting á 6 mínútna göngufjarlægð (6MWD) fram að síðustu skoðun (vika 12), leiðrétt m.t.t. lyfleysu.

Við síðustu skoðun var aukning á 6MWD við einstaklingsbundna skammtastillingu riociguat (IDT) 36 m (95% CI: 20 m til 52 m;  $p < 0,0001$ ), samanborið við lyfleysu. Sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður ( $n=189$ ) sýndu framför sem nam 38 m og sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður ( $n=191$ ) sem nam 36 m (ITT greining, sjá töflu 4). Frekari greining á könnunarundirhópum sýndi meðferðaráhrif sem námu 26 m, (95% CI: 5 m til 46 m) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með endóthelín viðtakablokkum ( $n=167$ ) og meðferðaráhrif sem námu 101 m (95% CI: 27 m til 176 m) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með prostasýklín hliðstæðum ( $n=27$ ).



**Tafla 4:** Áhrif riociguat á 6MWD í PATENT-1 við síðustu skoðun

<b>Allir sjúklingar</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Lyfleysa (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Grunngildi (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI, [p-gildi]	36 20 m til 52 m [ $<0,0001$ ]		
<b>Sjúklingar í virkniflokki III</b>	<b>Riociguat IDT (n=140)</b>	<b>Lyfleysa (n=58)</b>	<b>Riociguat CT (n=39)</b>
Grunngildi (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	58 35 til 81		
<b>Sjúklingar í virkniflokki II</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Lyfleysa (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=19)</b>
Grunngildi (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	10 -11 til 31		
<b>Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Lyfleysa (n=66)</b>	<b>Riociguat CT (n=32)</b>
Grunngildi (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	38 14 til 62		
<b>Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Lyfleysa (n=60)</b>	<b>Riociguat CT (n=31)</b>
Grunngildi (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Meðal breyting frá grunngildi (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (m) 95% CI	36 15 til 56		

Bættri hreyfigetu fylgdi undantekningalaust betri viðbótarmælibreytur sem höfðu klíníská þýðingu. Þessar niðurstöður voru í samræmi við betri niðurstöður af öðrum blóðaflræðilegum breytum (sjá töflu 5).

**Tafla 5:** Áhrif riociguat í PATENT-1 á PVR og NT-proBNP við síðustu skoðun

<b>PVR</b>	<b>Riociguat IDT (n=232)</b>	<b>Lyfleysa (n=107)</b>	<b>Riociguat CT (n=58)</b>
Grunngildi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Meðal breyting frá PVR grunngildi (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95% CI, [p-gildi]	-225,7 -281,4 til -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat IDT (n=228)</b>	<b>Lyfleysa (n=106)</b>	<b>Riociguat CT (n=54)</b>
Grunngildi (ng/L) [SD]	1.026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
Meðal breyting frá grunngildi (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Leiðrétt m.t.t. lyfleysu (ng/l) 95% CI, [p-gildi]	-431,8 -781,5 til -82,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>Breyting á WHO virkniflokk</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Lyfleysa (n=125)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Framför	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stöðugt ástand	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Afturför	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-gildi	0,0033		

Hjá sjúklingum sem fengu riociguat leið marktækt lengri tími fram að klínískri versnun en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $p=0,0046$ ; Lagskipt log-rank próf) (sjá töflu 6).

**Tafla 6:** Áhrif riociguat í PATENT-1 á tilvik þar sem klínísk versnun kom fram

<b>Tilvik þar sem klínísk versnun kom fram</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Lyfleysa (n=126)</b>	<b>Riociguat CT (n=63)</b>
Sjúklingar með klíníska versnun	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Dauðsföll	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Sjúkrahússvistun vegna lungnaháþrýstings	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Lækkun 6MWD vegna lungnaháþrýstings	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Viðvarandi versnun virkniflokks vegna lungnaháþrýstings	0	1 (0,8%)	0
Upphaf nýrrar meðferðar við lungnaháþrýstingi	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Sjúklingar sem fengu meðferð með riociguat sýndu verulega framför hvað varðar Borg CR 10 mæðistig (meðal breyting frá grunngildi (SD): riociguat -0,4 (2), lyfleysa 0,1 (2);  $p=0,0022$ ).

Aukaverkanir sem ollu því að meðferð var hætt komu sjaldnar fram hjá báðum meðferðarhópum sem fengu riociguat en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (einstaklingsbundnir skammtar riociguat 1,0-2,5 mg, 3,1%, stilling skammta af riociguat með efri mörkum (CT) 1,6%; lyfleysa, 7,1%).

#### Langtímameðferð

Í opinni framhaldsrannsókn (PATENT-2) tóku þátt 396 sjúklingar sem höfðu lokið PATENT-1 við lokadagsetningu. Í PATENT-2 fengu allir sjúklingar einstaklingsmiðaðan skammt af riociguat sem

nam allt að 2,5 mg þrisvar á dag. Meðalbreyting á 6MWD frá grunnildi til viku 12 (frá síðustu athugun fram til viku 12) í PATENT-2 (24 vikur í rannsókn fyrir PATENT-1 + PATENT-2) var 52 m í hópnum sem áður fékk 1,0-2,5 mg riociguat, 45 m í hópnum sem áður fékk lyfleysu og 52 m í hópnum sem áður fékk 1,0-1,5 mg riociguat. Bæting á 6MWD hélst eftir 2 ár í PATENT-2. Meðalbreyting frá upphafi fyrir heildarþýðið (N=396) var 53 m eftir 6 mánuði (n=366), 52 m eftir 9 mánuði (n=354), 50 m eftir 12 mánuði (n=351) og 46 m eftir 24 mánuði (n=316).

Lífslíkur eftir 1 ár voru 97%, 93% eftir 2 ár og 88% eftir 3 ár. Lífslíkur sjúklinga sem voru í WHO virkniflokki II í upphafi voru 98% eftir 1 ár, 96% eftir 2 ár og 93% eftir 3 ár og fyrir sjúklinga sem voru í WHO virkniflokki III í upphafi voru lífslíkur 96% eftir 1 ár, 91% eftir 2 ár og 84% eftir 3 ár.

### *Sjúklingar með lungnaháþrýsting í tengslum við millivefslungnabólgu án þekktra orsaka*

Hætt var í miðjum klíðum við slembiraðaða, tvíblinda, II. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (RISE-IIP), þar sem meta átti verkun og öryggi riociguat hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting með einkennum í tengslum við millivefslungnabólgu án þekktra orsaka, vegna aukinnar hættu á dauðsföllum og alvarlegum aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu riociguat og skorts á verkun. Í meginhluta rannsóknarinnar létust fleiri (11% borið saman við 4%) og fleiri fengu alvarlegar aukaverkanir (37% borið saman við 23%) í hópnum sem fékk riociguat. Í langtíma framhaldsrannsókninni létust fleiri í hópnum sem skipti úr lyfleysu í riociguat (21%) en í hópnum sem hélt áfram að fá riociguat (3%).

Riociguat skal því ekki nota handa sjúklingum með lungnaháþrýsting í tengslum við millivefslungnabólgu án þekktra orsaka (sjá kafla 4.3).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Adempas hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð gegn lungnaháþrýstingi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Heildaraðgengi riociguat er hátt (94%). Riociguat frásogast hratt og hámarksstyrkur ( $C_{max}$ ) kemur fram 1-1,5 klst. eftir að taflan er tekin inn. Inntaka með mat minnkar lítillaga AUC fyrir riociguat:  $C_{max}$  minnkaði um 35%.

Aðgengi (AUC og  $C_{max}$ ) er sambærilegt hvort sem Adempas er tekið inn sem mulin tafla sem dreift er í eplamauki eða vatni eða sem heil tafla (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Prótínbinding í blóðvökva manna er mikil eða sem nemur um 95%, og binst lyfið aðallega við albúmín í sermi og alfa 1-sýru glýkóprótín. Dreifingarrúmmálið er í meðallagi mikið og dreifingarrúmmál við stöðugt ástand er u.þ.b. 30 l.

### Umbrot

N-afmetýling, sem hvötuð er af CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 og CYP2J2, er megin umbrotsferli riociguat og leiðir af sér helsta virka umbrotsefnið M-1 (lyfjafræðileg virkni: 1/10 til 1/3 af virkni riociguat), sem síðan umbrotnar í lyfjafræðilega óvirkt N-glúkúróníð.

CYP1A1 hvatar myndun megin umbrotsefnis riociguat í lifur og lungum og þekkt er að það örvar fjölhringja arómatísk kolefni, sem er meðal annars að finna í sigarettureyk.

## Brotthvarf

Heildarmagn riociguat (móðurefni og umbrotsefni) skilst bæði út um nýru (33-45%) og með galli/hægðum (48-59%). U.þ.b. 4-19% af gefnum skammti skildust út sem óbreytt riociguat um nýrun. U.þ.b. 9-44% af gefnum skammti komu fram sem óbreytt riociguat í hægðum.

Byggt á *in vitro* gögnum eru riociguat og megin umbrotsefni þess hvarfefni flutningsprótínanna P-gp (P-glýkóprótín) og BCRP (*breast cancer resistance protein*). Þar sem það hefur almenna úthreinsun sem nemur u.þ.b. 3-6 l/klst. má flokka riociguat sem lyf með litla úthreinsun. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 7 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum og u.þ.b. 12 klst. hjá sjúklingum.

## Línulegt samband

Lyfjahvörf riociguat eru línuleg frá 0,5 til 2,5 mg. Breytileiki milli einstaklinga (CV) á útsetningu fyrir riociguat (AUC) við alla skammta er u.þ.b. 60%.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Kyn*

Lyfjavarfaupplýsingar sýna engan marktækan mun á kynjum hvað varðar útsetningu fyrir riociguat.

### *Börn*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum riociguat hjá börnum.

### *Aldraðir*

Aldraðir sjúklingar (65 ára eða eldri) sýndu hærri styrk í blóðvökva en yngri sjúklingar og voru meðal AUC gildi u.þ.b. 40% hærri hjá öldruðum, einkum vegna minni (sýnilegrar) úthreinsunar í heild og um nýru.

### *Munur milli kynþátta*

Lyfjavarfaupplýsingar sýna engan marktækan mun milli kynþátta.

### *Mismunandi þyngdarflokkar*

Lyfjavarfaupplýsingar sýna engan marktækan mun á útsetningu fyrir riociguat vegna þyngdar.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með skorpulifur (sem ekki reykja) með vægt skerta lifrarstarfsemi (flokkur sem Child Pugh A) jókst meðalgildi AUC fyrir riociguat um 35% samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp, sem er innan marka eðlilegs einstaklingsbreytileika. Hjá sjúklingum með skorpulifur (sem ekki reykja) með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (flokkur sem Child Pugh B) jókst meðalgildi AUC fyrir riociguat um 51% samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (flokkur sem Child Pugh C).

Sjúklingar með ALAT >3 x ULN og gallrauða >2 x ULN voru ekki rannsakaðir (sjá kafla 4.4).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Á heildina litið voru meðalgildi útsetningar fyrir riociguat, leiðrétt með tilliti til skammtastærðar og líkamsþyngdar, hærri hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Samsvarandi gildi fyrir megin umbrotsefnið voru hærri hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá einstaklingum sem ekki reykja með vægt (kreatínínúthreinsun 80-50 ml/mín.), í meðallagi (kreatínínúthreinsun <50-30 ml/mín.) eða alvarlega (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi jókst styrkur riociguat í blóðvökva (AUC) um 53%, 139% eða 54%, í þessari röð.

Gögn varðandi sjúklinga með kreatínínúthreinsun <30 ml/mín. eru takmörkuð og engin gögn liggja fyrir varðandi sjúklinga í skilun.

Vegna mikillar prótínbindingar í blóðvökva er ekki búist við að unnt sé að fjarlægja riociguat við skilun.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka skammta, eiturverkunum af völdum ljóss, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Þau áhrif sem fram komu í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta voru að mestu leyti vege ýktra lyfhrifa riociguat (blóðflæðisáhrif og slökun sléttra vöðva).

Hjá rottuungum og ungum rottum sem enn voru að vaxa varð vart við áhrif á beinmyndun. Hjá rottuungum komu breytingarnar fram í þykkun bjálkabeins og beinaka og endurmótun beinleggs og beinfals, en hjá ungum rottum kom fram heildaraukning beinmassa. Ekki varð vart við nein slík áhrif hjá fullorðnum rottum.

Í frjósemisrannsóknum á rottum reyndust eistu léttari við almenna útsetningu sem nam 7-faldri útsetningu fyrir menn, en engin áhrif komu fram á frjósemi karldýra eða kvendýra. Lyfið barst í meðallagi mikið yfir fylgju. Rannsóknir á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kanínum sýndu fram á eiturverkanir á æxlun af völdum riociguat. Hjá rottum varð vart við aukna tíðni hjartagalla og fækkun þungana vegna snemmkomins endursogs (resorption) við almenna útsetningu hjá móður sem nam u.þ.b. 7-faldri útsetningu hjá mönnum (2,5 mg þrisvar á dag). Hjá kanínum varð vart við fósturlát og eiturverkanir á fóstur frá og með almennri útsetningu sem nam u.þ.b. 3-faldri útsetningu hjá mönnum (2,5 mg þrisvar á dag).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

örkristallaður sellúlósi  
krospóvidón (tegund B)  
hýprómellósi 5 cP  
magnesíum sterat  
laktósaeinhýdrat  
natríum lárilsúlfat

#### Filmuhúð:

hýdroxýprópýlsellúlósi  
hýprómellósi 3 cP  
própýlen glýkól (E 1520)  
títan tvíoxíð (E 171)  
járnoxíð gult (E 172) (eingöngu í 1 mg, 1,5 mg, 2 mg og 2,5 mg töflum)  
járnoxíð rautt (E 172) (eingöngu í 2 mg og 2,5 mg töflum)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PP/álþynnupakkning.

Pakkningastærðir: 42, 84, 90 eða 294 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

#### Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

#### Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

#### Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

#### Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

#### Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. mars 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. janúar 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur  
Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
riociguat

#### 2. VIRKT EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eða 2,5 mg riociguat.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 filmuhúðaðar töflur  
84 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur  
294 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

Bayer (kennimerki)

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eða 2,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:

NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUPAKKNING - PAKKNINGAR MEÐ 42, 84, 90, 294 FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM**

**1. HEITI LYFS**

Adempas 0,5 mg töflur  
Adempas 1 mg töflur  
Adempas 1,5 mg töflur  
Adempas 2 mg töflur  
Adempas 2,5 mg töflur  
riociguat

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer (kennimerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

MÁ  
ÞRI  
MI  
FI  
FÖ  
LAU  
SU



## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur**

riociguat

### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Adempas og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Adempas
3. Hvernig nota á Adempas
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Adempas
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Adempas og við hverju það er notað

Adempas inniheldur virka efnið riociguat. Riociguat tilheyrir lyfjaflokki sem nefnist gúanílat sýklasa (sGC)-örvar. Það verkar á þann hátt að það víkkar lungnaslagæðar (æðarnar sem tengja hjartað við lungun) og gerir þar með hjartanu auðveldara fyrir að dæla blóði um lungun. Nota má Adempas til meðferðar fyrir fullorðna einstaklinga með tiltekna gerðir lungnaháþrýstings, kvilla þar sem þessar æðar þrengjast, sem gerir hjartanu erfiðara fyrir að dæla blóði um þær og veldur háum þrýstingi í þeim. Þar sem hjartað þarf að starfa af meiri krafti en venjulega finna einstaklingar með lungnaháþrýsting fyrir þreytu, sundli og mæði. Með því að víkka þröngar slagæðar bætir Adempas getu þína til líkamlegra athafna.

Adempas er notað við tveimur gerðum lungnaháþrýstings:

- **langvinnur lungnaháþrýstingur vegna segareks.**  
Þegar um er að ræða langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks hafa æðarnar í lungunum stíflast eða þrengst vegna blóðtappa. Adempas má nota handa sjúklingum með langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks sem ekki er hægt að laga með skurðaðgerð, eða eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með viðvarandi eða endurkominn hækkadán blóðþrýsting í lungum.
- **tiltekna gerðir lungnaslagæðaháþrýstings.**  
Þegar um er að ræða lungnaslagæðaháþrýsting hafa æðaveggir í lungunum þykknað og æðarnar þrengst. Adempas er aðeins ávísað við tilteknum gerðum lungnaslagæðaháþrýstings, þ.e. lungnaslagæðaháþrýstingi af ókunnum orsökum, arfgengum lungnaslagæðaháþrýstingi og lungnaslagæðaháþrýstingi af völdum bandvefskvilla. Læknirinn mun athuga hvort lyfið hentar þér. Adempas má taka eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting.

## 2. Áður en byrjað er að nota Adempas

### Ekki má nota Adempas:

- ef þú tekur tiltekin lyf sem kallast **fosfódiesterasa-5 (PDE5) hemlar** (svo sem sildenafil, tadalafil, vardenafil). Þetta eru lyf sem eru notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting í slagæðum lungna (lungnaslagæðaháþrýstingur) eða rístruflun.
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarkvilla** (alvarlega skert lifrarstarfsemi, Child-Pugh C).
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir riociguat eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **þunguð**.
- ef þú **tekur nítröt** eða **efni sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð** (svo sem amýlnítrít) í hvaða formi sem er; lyf sem oft eru notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting, verk fyrir brjósti eða hjartasjúkdóm. Þetta á einnig við um „vellíðunarefni“ (svokallaða „poppers“).
- ef þú ert með **lágan blóðþrýsting** (slagbilsþrýsting sem er lægri en 95 mmHg) áður en meðferð er fyrst hafin með lyfinu.
- ef þú ert með aukinn þrýsting í lungnablóðrás sem tengist örmyndun í lungum af óþekktum orsökum (lungnabólgu af óþekktum orsökum).

Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu ræða fyrst við lækinn** og ekki taka Adempas.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Adempas er notað ef:

- þú hefur nýlega fengið alvarlega **blæðingu frá lungum** eða ef þú hefur gengist undir meðferð til þess að hætta að **hósta upp blóði** (stíflun á berkjuslagæð).
- þú tekur **blóðþynnningarlyf** (segavarnarlyf) þar sem það getur valdið blæðingu frá lungum. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með þér.
- þú finnur fyrir **mæði** meðan á meðferð með lyfinu stendur, sem getur stafað af uppsöfnun vökva í lungum. Ræddu við lækinn ef þetta gerist.
- þú færð einhver einkenni **lágs blóðþrýstings** (lágþrýstings) svo sem sundl, yfirlíðstilfinningu eða fellur í yfirlíð eða ef þú notar lyf til að lækka blóðþrýsting eða lyf sem auka þvagmyndun eða ef þú stríðir við vandamál tengd hjarta eða blóðrás. Læknirinn gæti ákveðið að fylgjast með blóðþrýstingi þínum. Ef þú ert eldri en 65 ára ert þú í aukinni hættu á að fá lágan blóðþrýsting.
- þú tekur **sveppalyf** (t.d. ketókónasól, posakónasól, itrakónasól) eða lyf við **HIV-sýkingu** (t.d. abakavír, atazanavír, cobicistat, darúnavír, dolutegravír, efavírenz, elvitegravír, emtricitabín, lamivúdín, rilpivírín, rítonavír og tenófóvír). Læknirinn mun fylgjast með heilsufari þínu og ætti að íhuga að minnka upphafsskammtinn af Adempas.
- **nýrun starfa ekki á réttan hátt** (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) eða ef þú gengst undir **skilun** þar sem notkun þessa lyfs er ekki ráðlögð við slíkar aðstæður.
- þú ert með **miðlungs vægan lifrarkvilla** (skert lifrarstarfsemi Child-Pugh B).
- Þú byrjar að **reykja** eða hættir því meðan á meðferð með lyfinu stendur, þar sem það getur haft áhrif á styrk riociguat í blóðinu.

Þú færð Adempas aðeins við tilteknum gerðum lungnaslagæðaháþrýstings, sjá kafla 1. Engin reynsla er af notkun Adempas við öðrum gerðum lungnaslagæðaháþrýstings. Notkun Adempas við öðrum gerðum lungnaslagæðaháþrýstings er því ekki ráðlögð. Læknirinn mun athuga hvort Adempas hentar þér.

### Börn og unglíngar

Forðast skal notkun Adempas hjá börnum og unglíngum (yngri en 18 ára), þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun eða öryggi lyfsins hjá þessum aldurshóp.

### Notkun annarra lyfja samhliða Adempas

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum lyf sem notuð eru til að meðhöndla:

- háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóm (svo sem nítröt og amýlnítrít) í hvaða formi sem er, þar sem ekki má taka þessi lyf ásamt Adempas.

- háan blóðþrýsting í lungnaeðum (lungnaslagæðar) þar sem ekki má taka tiltekin lyf (sildenafil og tadalafíl) ásamt Adempas. Nota má önnur lyf við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum, svo sem bosentan og iloprost, samtímis Adempas, en segja þarf læknum frá því.
- rístruflun (svo sem sildenafil, tadalafíl, vardenafíl), þar sem ekki má taka þessi lyf ásamt Adempas.
- sveppasýkingar (svo sem ketókónasól, posakónasól, itrakónasól) eða HIV sýkingu (svo sem abakavír, atazanavír, cobicistat, darúnavír, dolutegravír, efavírenz, elvitegravír, emtricitabín, rilpivirín eða ritonavír), vegna þess að íhuga má önnur meðferðarræði. Ef þú notar einhver þessara lyfja og byrjar í meðferð með Adempas mun lækurinn fylgjast með heilsufari þínu og ætti að íhuga að minnka upphafsskammtinn af Adempas.
- flogaveiki (t.d. fenýtóín, karbamasepín, fenóbarbítón)
- þunglyndi (jóhannesarjurt).
- að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra (cíklósporín).
- verki í vöðvum og liðum (niflumíc sýra).
- krabbamein (svo sem erlotinib, gefitinib).
- magasjúkdóm eða brjóstsviða (sýrubindandi lyf svo sem álhýdroxíð/magnesíumhýdroxíð). Taka skal þessi sýrubindandi lyf minnst tveimur klukkustundum fyrir eða einni klukkustund eftir töku Adempas.
- ógleði, uppköst (flökurleiki eða uppsala) (svo sem granisetron).

### Reykingar

Ef þú reykir er þér ráðlagt að hætta þar sem reykingar geta dregið úr verkun þessara taflna. Láttu læknum vita ef þú reykir eða ef þú hættir að reykja meðan á meðferð stendur.

### Meðganga og brjóstgjöf

#### *Meðganga*

Ekki má taka Adempas á meðgöngu. Ef mögulegt er að þú verðir þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan töflurnar eru teknar. Þér er einnig ráðlagt að taka þungunarpróf einu sinni í mánuði. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

#### *Brjóstgjöf*

Ef þú ert með barn á brjósti eða áformar að gefa barni brjóst skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er tekið því það gæti skaðað barnið. Ekki ætti að hafa barn á brjósti meðan lyfið er notað. Lækurinn mun ákveða það í samráði við þig hvort þú skulir annaðhvort hætta brjóstgjöf eða hætta meðferð með Adempas.

### Akstur og notkun véla

Adempas hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Það kann að valda aukaverkunum á borð við sundl. Þú þarft að þekkja aukaverkanir lyfsins áður en þú ekur eða notar vélar (sjá kafla 4).

### Adempas inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### Adempas inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Adempas

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Meðferð skal aðeins hafin og framkvæmd undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð langvinnis lungnaháþrýstings vegna segareks eða lungnaslagæðaháþrýstings. Á fyrstu vikum meðferðarinnar þarf læknirinn að mæla blóðþrýstinginn með reglulegu millibili. Adempas fæst í mismunandi styrkleikum og með því að athuga blóðþrýstinginn reglulega við upphaf meðferðar tryggir læknirinn að þú takir viðeigandi skammt.

#### Muldar töflur:

Ef þú átt erfitt með að gleypa heila töflu skaltu ræða við lækninn um aðrar aðferðir til að taka Adempas. Mylja má töfluna og blanda henni við vatn eða mjúka fæðu, svo sem eplamauk, rétt áður en hún er tekin.

#### **Skammtur**

Ráðlagður upphafsskammtur er ein 1 mg tafla tekin 3 sinnum á dag í 2 vikur.

Töflurnar skal taka 3 sinnum á dag, með u.þ.b. 6 til 8 klst. millibili. Þær má almennt taka með eða án matar.

Hafir þú hins vegar tilhneigingu til lágþrýstings, er ekki mælt með að taka Adempas stundum með mat og stundum án matar þar sem það getur haft áhrif á hvernig þú bregst við Adempas.

Læknirinn mun auka skammtinn á 2 vikna fresti í að hámarki 2,5 mg 3 sinnum á dag (hámarksdagsskammtur nemur 7,5 mg) nema þú finnur fyrir aukaverkunum eða fáir mjög lágan blóðþrýsting. Ef svo er mun læknirinn ávísá þér Adempas af hæsta skammti sem þér líður vel af. Hjá sumum sjúklingum kunna minni skammtar þrisvar á dag að nægja, en læknirinn mun velja besta mögulega skammtinn.

#### *Sérstök atriði tengd sjúklingum með nýrna- eða lifrarkvilla*

Láttu lækninn vita ef þú ert með nýrna- eða lifrarkvilla. Hugsanlega þarf að aðlaga skammtinn. Ef þú ert með alvarlegan lifrarkvilla (Child-Pugh C), skalt þú ekki taka Adempas.

#### *65 ára eða eldri*

Ef þú ert 65 ára eða eldri mun læknirinn gæta sérstakrar varúðar þegar hann ákveður skammt þinn af Adempas, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á lágum blóðþrýstingi.

#### *Til athugunar fyrir sjúklinga sem reykja*

Segðu lækninum frá því ef þú byrjar að reykja eða hættir því meðan á meðferð með lyfinu stendur. Hugsanlega þarf að aðlaga skammtinn.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Adempas en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en ætlunin var og finnur fyrir aukaverkunum (sjá kafla 4) skaltu hafa samband við lækninn. Ef blóðþrýstingurinn fellur (sem getur valdið sundli) er hugsanlegt að þú þurfir tafarlaust á læknishjálpi að halda.

#### **Ef gleymist að taka Adempas**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

#### **Ef hætt er að nota Adempas**

Ekki hætt að taka lyfið nema tala fyrst við lækninn þar sem þetta lyf kemur í veg fyrir að sjúkdómurinn þróist áfram. Ef stöðva þarf meðferðina í 3 daga eða lengur skaltu láta lækninn vita áður en þú hefur meðferðina aftur.

#### **Ef þú skiptir milli meðferðar með sildenafili eða tadalafili og meðferðar með Adempas**

- Ef þú ert að hætta að nota sildenafil þarft þú að bíða í a.m.k. 24 klukkustundir áður en þú byrjar að nota Adempas.
- Ef þú ert að hætta að nota tadalafil þarft þú að bíða í a.m.k. 48 klukkustundir áður en þú byrjar að nota Adempas.

- Ef þú ert að hætta að nota Adempas til að byrja meðferð með öðru lyfi úr flokki PDE5 hemla (t.d. sildenafil eða tadalafil) þarft þú að bíða í a.m.k. 24 klukkustundir eftir síðasta skammt af Adempas áður en þú byrjar að nota PDE5 hemilinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Alvarlegustu** aukaverkanirnar eru:

- **blóðhósti** (algeng aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10),
- **bráð blæðing frá lungum** (lungnablæðing) sem getur valdið blóðhósta, banvæn tilvik komu fram (sjaldgæf aukaverkun, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100).

Ef þetta gerist skaltu **hafa tafarlaust samband við lækninn** þar sem þú þarft hugsanlega á bráðri læknismeðferð að halda.

#### Heildarlisti yfir hugsanlegar aukaverkanir:

**Mjög algengar:** kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- höfuðverkur
- sundl
- meltingartruflanir
- þroti í útlimum (útlímabjúgur)
- niðurgangur
- ógleði eða uppköst

**Algengar:** kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- bólga í maga (magabólga)
- bólga í meltingarfærum (maga- og garnabólga)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem lýsir sér í fölri húð, slappleika eða andnaud
- tilfinning um óreglulegan, öflugan eða hraðan hjartslátt (hjartsláttarónot)
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- blóðnasir
- erfiðleikar við öndun um nef (nefstífla)
- verkir í maga, þörmum eða kvið
- brjóstsviði (vélinðabakflæði)
- erfiðleikar við kyngingu
- hægðatregða
- uppþemba (þaninn kviður)

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

#### 5. Hvernig geyma á Adempas

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Adempas inniheldur

- **Virka innihaldsefnið** er riociguat.
  - Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af riociguat.
  - Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg af riociguat.
  - Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,5 mg af riociguat.
  - Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af riociguat.
  - Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur*  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af riociguat.
- **Önnur innihaldsefni** eru:
  - Töflukjarni:* örkristallaður sellúlósi, krosþóvídón (tegund B), hýprómellósi 5 cP, laktósaeinhýdrat, magnesíum sterat og natríum lárilsúlfat (sjá frekari upplýsingar um laktósa aftast í kafla 2).
  - Filmuhúð:* hýdroxýprópylsellúlósi, hýprómellósi 3 cP, própýlen glýkól (E 1520) og títan tvíoxíð (E 171).
  - Adempas 1 mg og 1,5 mg töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E 172).
  - Adempas 2 mg og 2,5 mg töflur innihalda einnig gult járnnoxíð (E 172) og rautt járnnoxíð (E 172).

### Lýsing á útliti Adempas og pakkningastærðir

Adempas er filmuhúðuð tafla:

*Adempas 0,5 mg filmuhúðaðar töflur*

- *0,5 mg tafla:* hvítar, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 0,5 og „R“ á hinn hliðinni.

*Adempas 1 mg filmuhúðaðar töflur*

- *1 mg tafla:* fölgular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 1 og „R“ á hinn hliðinni.

*Adempas 1,5 mg filmuhúðaðar töflur*

- *1,5 mg tafla:* gul-appelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 1,5 og „R“ á hinn hliðinni.

*Adempas 2 mg filmuhúðaðar töflur*

- *2 mg tafla:* fölappelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 2 og „R“ á hinn hliðinni.

*Adempas 2,5 mg filmuhúðaðar töflur*

- *2,5 mg tafla:* rauð-appelsínugular, kringlóttar, tvíkúptar 6 mm töflur, merktar með Bayer krossinum á annarri hliðinni og með 2,5 og „R“ á hinn hliðinni.

Þær fást í pakkningum með:

- 42 töflum: tvær gegnsæjar dagatalsþynnur, hver með 21 töflu.
- 84 töflum: fjórar gegnsæjar dagatalsþynnur, hver með 21 töflu.
- 90 töflum: fimm gegnsæjar dagatalsþynnur, hver með 18 töflum.
- 294 töflum: fjórtán gegnsæjar dagatalsþynnur, hver með 21 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

### **Framleiðandi**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

### **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

### **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.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700  
[inform\\_pt@merck.com](mailto:inform_pt@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

**Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).