

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg riociguat.

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg riociguat.

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1,5 mg riociguat.

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg riociguat.

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg riociguat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 0,5 mg bevat 37,8 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 1 mg bevat 37,2 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 1,5 mg bevat 36,8 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 2 mg bevat 36,3 mg lactose (als monohydraat),

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet van 2,5 mg bevat 35,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

- *0,5 mg tablet:* witte, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '0,5' en een 'R'.
- *1 mg tablet:* lichtgele, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '1' en een 'R'.
- *1,5 mg tablet:* oranjegele, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '1,5' en een 'R'.

- *2 mg tablet*: lichtoranje, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '2' en een 'R'.
- *2,5 mg tablet*: oranje, ronde, biconvexe tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '2,5' en een 'R'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

Adempas is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WHO functionele klasse (FC) II tot en met III met

- inoperabele CTEPH,
- persisterende of recidiverende CTEPH na chirurgische behandeling, ter verbetering van het inspanningsvermogen (zie rubriek 5.1).

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Adempas is, als monotherapie of in combinatie met endothelinereceptorantagonisten, geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) met WHO functionele klasse (FC) II tot en met III ter verbetering van het inspanningsvermogen.

De werkzaamheid is aangetoond bij een PAH populatie inclusief etiologieën van idiopathische of erfelijke PAH, of met bindweefselziekte geassocieerde PAH (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient alleen geïnitieerd en gecontroleerd te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van CTEPH of PAH.

Dosering

Dosistitratie

De aanbevolen startdosis is driemaal daags 1 mg gedurende 2 weken. De tabletten dienen driemaal daags, met tussenpozen van ongeveer 6 tot 8 uur te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Indien de systolische bloeddruk ≥ 95 mm Hg is en de patiënt geen klachten of symptomen van hypotensie heeft, dient de dosis om de twee weken, in stappen van 0,5 mg driemaal daags, te worden verhoogd tot maximaal driemaal daags 2,5 mg. Bij sommige patiënten met PAH kan een adequate respons op de zes-minuten-loopafstand (6MWD) worden bereikt bij een dosis van driemaal daags 1,5 mg (zie rubriek 5.1). Als de systolische bloeddruk lager wordt dan 95 mm Hg dient de dosis gelijk te worden gehouden, mits de patiënt geen klachten of symptomen van hypotensie vertoont. Als de systolische bloeddruk op enig moment in de titratiefase daalt tot lager dan 95 mm Hg en de patiënt klachten of symptomen van hypotensie vertoont, dan dient de op dat moment gegeven dosis te worden verlaagd met 0,5 mg driemaal daags.

Onderhoudsdosering

De individueel vastgestelde dosis dient gelijk te worden gehouden, tenzij er klachten of symptomen van hypotensie optreden. De maximale totale dagelijkse dosis is 7,5 mg, d.w.z. driemaal daags 2,5 mg. Indien een dosis is vergeten, dient de behandeling te worden voortgezet met de volgende geplande dosis.

Indien de dosis niet wordt verdragen, dient altijd een dosisverlaging te worden overwogen.

Voedsel

De tabletten kunnen in het algemeen met of zonder voedsel worden ingenomen. Uit voorzorg wordt voor patiënten die gevoelig zijn voor hypotensie wisseling van de voedingstoestand bij het innemen

van Adempas niet aanbevolen, omdat de piekplasma'spiegels van riociguat verhoogd zijn in nuchtere toestand ten opzichte van gevoede toestand (zie rubriek 5.2).

Staken van de behandeling

Indien de behandeling gedurende 3 dagen of langer moet worden onderbroken, dient de behandeling opnieuw te worden gestart met driemaal daags 1 mg gedurende 2 weken en daarna te worden voortgezet volgens het dosistitratieschema zoals hierboven beschreven.

Omschakelen tussen fosfodiesterase-5 (PDE5) remmers en riociguat

De toediening van sildenafil moet ten minste 24 uur vóór toediening van riociguat worden gestopt. De toediening van tadalafil moet ten minste 48 uur vóór toediening van riociguat worden gestopt.

De toediening van riociguat moet ten minste 24 uur vóór toediening van een PDE5-remmer worden gestopt. Het wordt aanbevolen om na elke omschakeling op tekenen en symptomen van hypotensie te controleren (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 5.1).

Speciale populaties

De individuele dosistitratie bij de start van de behandeling maakt het mogelijk de dosis aan te passen aan de behoeften van de patiënt.

Ouderen

Bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) is het risico op hypotensie hoger. Daarom dient de individuele dosistitratie extra voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) zijn niet onderzocht en daarom is het gebruik van Adempas gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3). Patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) vertoonden een hogere blootstelling aan dit geneesmiddel (zie rubriek 5.2). De individuele dosistitratie dient extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Nierinsufficiëntie

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die worden gedialyseerd. Daarom wordt het gebruik van Adempas niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een milde en matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 - 30 ml/min) vertoonden een hogere blootstelling aan dit geneesmiddel (zie rubriek 5.2). Er is een hoger risico op hypotensie bij patiënten met nierinsufficiëntie; daarom dient de individuele dosistitratie extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van riociguat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Niet-klinische gegevens laten een ongewenst effect op groeiende botten zien (zie rubriek 5.3). Totdat er meer bekend is over de implicaties van deze bevindingen dient het gebruik van riociguat bij kinderen en adolescenten die in de groei zijn te worden vermeden.

Rokers

Personen die roken dienen het advies te krijgen te stoppen met roken vanwege het risico op een lagere respons. De plasmaconcentraties van riociguat zijn lager bij rokers dan bij niet-rokers. Het kan nodig zijn om bij patiënten die roken, of die tijdens de behandeling beginnen te roken, de dosis te verhogen tot de maximale dagelijkse dosis van driemaal daags 2,5 mg (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Het kan nodig zijn om bij patiënten die stoppen met roken de dosis te verlagen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Vermalen tabletten

Voor patiënten die tabletten niet in zijn geheel kunnen doorslikken, mogen de Adempas-tabletten vlak vóór gebruik worden vermalen en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes, en oraal worden toegediend (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Gelijktijdig gebruik met PDE5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) (zie rubrieken 4.2 en 4.5).
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik met nitraten of stikstofmonoxidedonoren (zoals amylnitriet), in welke vorm dan ook, inclusief partydrugs die ‘poppers’ worden genoemd (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met SBD < 95 mm Hg bij de start van de behandeling.
- Patiënten met pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (PH-IIP) (zie rubriek 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij pulmonale arteriële hypertensie zijn studies met riociguat voornamelijk uitgevoerd bij vormen van idiopathische of erfelijke PAH en PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Het gebruik van riociguat bij andere, niet onderzochte vormen van PAH wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

Bij chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie is de voorkeursbehandeling pulmonale endarteriëctomie, omdat dit een potentieel curatieve optie is. Overeenkomstig de standaard klinische praktijk moet een deskundige beoordeling worden uitgevoerd voor operabiliteit voorafgaand aan de behandeling met riociguat.

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Pulmonale vasodilatoren kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte (PVOD) aanzienlijk verergeren. Daarom wordt toediening van riociguat aan deze patiënten niet aanbevolen. Indien symptomen van pulmonaal oedeem optreden, dient de mogelijkheid van geassocieerde PVOD te worden overwogen en dient de behandeling met riociguat te worden gestaakt.

Bloedingen van de luchtwegen

Patiënten met pulmonale hypertensie hebben een verhoogde kans op bloedingen van de luchtwegen; dit geldt vooral voor patiënten die anticoagulantia krijgen. Zorgvuldige bewaking van patiënten die anticoagulantia gebruiken, volgens de standaard klinische praktijk, wordt aanbevolen.

Het risico op ernstige en fatale bloedingen van de luchtwegen kan tijdens behandeling met riociguat verder verhoogd zijn, met name bij aanwezigheid van risicofactoren, zoals recente episodes van ernstige hemoptoë, met inbegrip van bloedingen die door embolisatie van bronchiale arteriën zijn behandeld. Het gebruik van riociguat dient te worden vermeden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige hemoptoë en patiënten die eerder bronchiale arteriële embolisatie hebben ondergaan. In geval van bloeding van de luchtwegen dient de voorschrijver regelmatig de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling af te wegen.

Ernstige bloeding trad op bij 2,4% (12/490) van de patiënten die riociguat innamen, in vergelijking met 0/214 patiënten die placebo kregen. Ernstige hemoptoë trad op bij 1% (5/490) van de patiënten die riociguat innamen, in vergelijking met 0/214 patiënten die placebo kregen, waarbij één voorval een fatale afloop had. Van de ernstige hemorragische voorvallen zijn bij twee patiënten vaginale

hemorragie gemeld, bij twee patiënten hemorragie bij de katheterlocatie, bij 1 patiënt een subduraal hematoom, bij 1 patiënt hematemese en bij 1 patiënt een intra-abdominale hemorragie.

Hypotensie

Riociguat heeft vasodilerende eigenschappen, die kunnen leiden tot een verlaging van de bloeddruk. Artsen dienen, voordat zij riociguat voorschrijven, zorgvuldig te overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen negatieve gevolgen kunnen ondervinden van vasodilerende effecten (bijv. patiënten die worden behandeld met antihypertensiva of patiënten met hypotensie in rust, hypovolemie, ernstige linkerventriculaire uitstroomobstructie of autonome disfunctie). Riociguat mag niet worden gebruikt bij patiënten met een systolische bloeddruk lager dan 95 mm Hg (zie rubriek 4.3). Patiënten ouder dan 65 jaar hebben een verhoogde kans op hypotensie. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer riociguat aan deze patiënten wordt toegediend.

Nierinsufficiëntie

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) en er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die worden gedialyseerd. Daarom wordt het gebruik van riociguat niet aanbevolen bij deze patiënten. Patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie waren geïnccludeerd in de belangrijkste studies. De blootstelling aan riociguat is bij deze patiënten verhoogd (zie rubriek 5.2). Het risico op hypotensie is bij deze patiënten hoger; daarom dient de individuele dosistitratie extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C); riociguat is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3). Farmacokinetische gegevens tonen aan dat er een hogere blootstelling aan riociguat werd waargenomen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) (zie rubriek 5.2). De individuele dosistitratie dient extra voorzichtig te worden uitgevoerd.

Er is geen klinische ervaring met riociguat bij patiënten die vóór de start van de behandeling verhoogde lever-aminotransferasen (> 3 x ULN [*Upper Limit of Normal*]) of verhoogde directe bilirubine (> 2 x ULN) hebben; riociguat wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Zwangerschap/anticonceptie

Adempas is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Om deze reden moeten vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Maandelijks op zwangerschap testen wordt aanbevolen.

Rokers

Plasmaconcentraties van riociguat zijn lager bij rokers dan bij niet-rokers. Doseringaanpassingen kunnen nodig zijn bij patiënten die starten of stoppen met roken tijdens de behandeling met riociguat (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

- Gelijktijdig gebruik van riociguat met sterke cytochroom P450 (CYP)-remmers van meerdere routes en P-glycoproteïne (P-gp)-/*breast cancer resistance protein* (BCRP)-remmers, zoals azool-antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) wordt niet aanbevolen vanwege de duidelijke stijging van de blootstelling aan riociguat (zie rubrieken 4.5 en 5.2).
- Gelijktijdig gebruik van riociguat met sterke CYP1A1-remmers, zoals de tyrosinekinaseremmer erlotinib, en sterke P-glycoproteïne (P-gp)-/*breast cancer resistance protein* (BCRP)-remmers, zoals het immunosuppressivum ciclosporine A, kan de blootstelling aan riociguat verhogen (zie

rubrieken 4.5 en 5.2). Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt. De bloeddruk dient te worden bewaakt en dosisverlaging van riociguat dient te worden overwogen.

Adempas bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Adempas bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Nitraten

In een klinische studie versterkte de hoogste dosis Adempas (driemaal daags 2,5 mg tabletten) het bloeddrukverlagende effect van sublinguaal nitroglycerine (0,4 mg) dat 4 en 8 uur na Adempas werd ingenomen. Gelijktijdige toediening van Adempas met nitraten of stikstofmonoxidedonoren (zoals amylnitriet), in welke vorm dan ook, inclusief partydrugs die 'poppers' worden genoemd, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

PDE5-remmers

Preklinisch onderzoek in diermodellen heeft een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aangetoond wanneer riociguat werd gecombineerd met sildenafil of vardenafil. Bij verhoogde doses werden in sommige gevallen synergistische effecten op de systemische bloeddruk waargenomen. In een exploratieve interactiestudie bij 7 PAH-patiënten die stabiel waren bij behandeling met sildenafil (driemaal daags 20 mg), vertoonden enkelvoudige doses riociguat (achtereenvolgens 0,5 mg en 1,0 mg) additieve hemodynamische effecten. Doses hoger dan 1 mg werden in deze studie niet onderzocht.

Er is een 12 weken durende combinatiestudie uitgevoerd met 18 PAH-patiënten die stabiel waren onder behandeling met sildenafil (driemaal daags 20 mg) met riociguat (driemaal daags 1,0 mg tot 2,5 mg), vergeleken met alleen sildenafil. In de langetermijnnextensiestudie (niet-gecontroleerd) leidde gelijktijdig gebruik van sildenafil en riociguat tot een hoog percentage patiënten die deelname aan de studie moesten beëindigen, voornamelijk vanwege hypotensie. Er was in de onderzochte populatie geen bewijs voor een gunstig klinisch effect als gevolg van de combinatie.

Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers (zoals sildenafil, tadalafil, vardenafil) is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

RESPITE was een 24 weken durende, ongecontroleerde studie, ontworpen om het omschakelen van PDE5-remmers naar riociguat te onderzoeken, bij 61 volwassen PAH-patiënten op stabiele PDE5-remmers. Alle patiënten waren WHO functionele klasse III en 82% ontving achtergrondtherapie met een endothelinereceptorantagonist (ERA). Voorafgaand aan de omschakeling van PDE5-remmers naar riociguat was de mediane behandelvrije tijd voor sildenafil 1 dag en voor tadalafil 3 dagen.

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel dat in de studie werd waargenomen vergelijkbaar met dat in de hoofdonderzoeken, zonder ernstige bijwerkingen gemeld tijdens de overgangperiode. Zes patiënten (10%) ondervonden ten minste één klinisch voorval van verslechtering, waaronder twee sterfgevallen die geen verband hielden met het bestudeerde geneesmiddel.

Veranderingen ten opzichte van baseline wezen op gunstige effecten bij geselecteerde patiënten, bijvoorbeeld verbetering in 6MWD (+ 31m), N-terminal prohormone of *brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) niveaus (-347 pg / ml) en WHO FC I / II / III / IV,% (2/52/46/0), hartindex (+0,3 l / min / m²).

Warfarine/fenprocoumon

Gelijktijdige behandeling met riociguat en warfarine leidde niet tot een verandering van de protrombinetijd die door het anticoagulans werd geïnduceerd. Het is ook niet te verwachten dat het gelijktijdige gebruik van riociguat met andere coumarinederivaten (bijv. fenprocoumon) de protrombinetijd zal veranderen.

In vivo is aangetoond dat er geen farmacokinetische interacties zijn tussen riociguat en het CYP2C9-substraat warfarine.

Acetylsalicylzuur

Riociguat verlengde de bloedingstijd niet die wordt veroorzaakt door acetylsalicylzuur, en had geen invloed op de trombocytenuitstroom bij mensen.

Effecten van andere stoffen op riociguat

De klaring van riociguat verloopt voor het grootste deel via cytochroom P450 gemedieerde (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oxidatieve metabolisatie, directe uitscheiding van onveranderd riociguat via de gal of de feces en renale uitscheiding van onveranderd riociguat via glomerulaire filtratie.

Er is aangetoond dat ketoconazol, geclassificeerd als een sterke CYP3A4-remmer en P-glycoproteïne (P-gp)-remmer, *in vitro* een CYP-remmer van meerdere routes en P-gp/BCRP (*breast cancer resistance protein*)-remmer is voor de metabolisatie en uitscheiding van riociguat (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van eenmaal daags 400 mg ketoconazol leidde tot een stijging van 150% (spreiding tot 370%) van de gemiddelde AUC-waarde van riociguat en een stijging van 46% van de gemiddelde C_{max} . De terminale halfwaardetijd steeg van 7,3 tot 9,2 uur en de totale lichaamsklaring daalde van 6,1 tot 2,4 l/uur.

Daarom wordt gelijktijdige toediening van sterke CYP-remmers van meerdere routes en P-gp/BCRP-remmers, zoals azool-antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol) of hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die sterke remmers zijn van P-gp/BCRP, zoals het immunosuppressivum ciclosporine A, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Remmers van UDP-glycosyltransferasen (UGT) 1A1 en 1A9 kunnen potentieel de blootstelling aan M1, de farmacologisch actieve metaboliet van riociguat, verhogen (farmacologische activiteit: 1/10 tot 1/3 van riociguat). Volg voor gelijktijdige toediening met deze stoffen de aanbevelingen over dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Van de *in vitro* onderzochte recombinante CYP-isovormen was CYP1A1 de effectiefste katalysator bij de vorming van de belangrijkste metaboliet van riociguat. De klasse van de tyrosinekinaseremmers is geïdentificeerd als krachtige remmers van CYP1A1, waarbij erlotinib en gefitinib de hoogste remmingscapaciteit *in vitro* vertonen. Daarom kunnen geneesmiddeleninteracties door remming van CYP1A1 leiden tot verhoogde blootstelling aan riociguat, vooral bij rokers (zie rubriek 5.2). Sterke CYP1A1-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

De oplosbaarheid van riociguat is bij neutrale pH lager dan in een zuur medium. Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de pH in het bovenste deel van het maag-darmkanaal verhogen, kunnen leiden tot een lagere orale biologische beschikbaarheid.

Gelijktijdig gebruik van het antacidum aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide verlaagde de gemiddelde AUC-waarde van riociguat met 34% en de gemiddelde C_{max} met 56% (zie rubriek 4.2). Antacida dienen minimaal 2 uur vóór, of 1 uur na riociguat te worden ingenomen.

Bosentan, waarvan is beschreven dat het een matig sterke inductor van CYP3A4 is, leidde bij PAH-patiënten tot een daling van de steady-state plasmaconcentraties van riociguat met 27% (zie rubrieken 4.1 en 5.1). Volg voor gelijktijdige toediening met bosentan de aanbevelingen over dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van riociguat met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties van riociguat. Volg voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-inductoren de aanbevelingen over dosistitratie (zie rubriek 4.2).

Roken

Bij rokers is de blootstelling aan riociguat met 50 - 60% verlaagd (zie rubriek 5.2). Daarom wordt patiënten geadviseerd om te stoppen met roken (zie rubriek 4.2).

Effecten van riociguat op andere stoffen

Riociguat en zijn belangrijkste metaboliet zijn *in vitro* sterke remmers van CYP1A1. Daarom kunnen klinisch relevante geneesmiddelinteracties bij het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan de klaring voornamelijk via CYP1A1-gemedieerde biotransformatie verloopt, zoals bij erlotinib of granisetron, niet worden uitgesloten.

Riociguat en zijn belangrijkste metaboliet zijn *in vitro*, bij therapeutische plasmaconcentraties, geen remmers of inductoren van belangrijke CYP-isovormen (inclusief CYP3A4) of transporteiwitten (bijv. P-gp/BCRP).

Patiënten mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling met Adempas (zie rubriek 4.3). Riociguat (2,5 mg driemaal daags) had geen klinisch relevant effect op de plasmaspiegels van gecombineerde orale anticonceptiva met levonorgestrel en ethinylestradiol wanneer gelijktijdig toegediend aan gezonde vrouwelijke personen. Op basis van dit onderzoek en aangezien riociguat geen van de relevante metabole enzymen induceert, wordt er ook geen farmacokinetische interactie verwacht met andere hormonale anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Adempas.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van riociguat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn reproductietoxiciteit en passage door de placenta gebleken (zie rubriek 5.3). Adempas is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Maandelijks op zwangerschap testen wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van riociguat bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens bij dieren wijzen erop dat riociguat in melk wordt uitgescheiden. Adempas mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, vanwege het risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met dit geneesmiddel.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd met riociguat bij mensen om de effecten op de vruchtbaarheid te onderzoeken. In een studie naar reproductietoxiciteit bij ratten werd een verminderd gewicht van de testes waargenomen, maar er waren geen effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). De relevantie van deze bevinding voor mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adempas heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld en kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te weten hoe zij op dit geneesmiddel reageren voordat zij voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Adempas is beoordeeld in fase III-studies bij 681 patiënten met CTEPH en PAH die ten minste één dosis riociguat kregen (zie rubriek 5.1).

De meeste bijwerkingen worden veroorzaakt door ontspanning van gladde spiercellen in de bloedvaten of in het maag-darmkanaal.

De vaakst gemelde bijwerkingen, die optraden bij $\geq 10\%$ van de patiënten die werden behandeld met Adempas (maximaal driemaal daags 2,5 mg), waren hoofdpijn, duizeligheid, dyspepsie, perifeer oedeem, misselijkheid, diarree en braken.

Ernstige hemoptoë en longbloeding, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn waargenomen bij patiënten met CTEPH of PAH die werden behandeld met Adempas (zie rubriek 4.4).

Het veiligheidsprofiel van Adempas leek voor patiënten met CTEPH en met PAH vergelijkbaar te zijn. Daarom worden de bijwerkingen die in 12 en 16 weken durende, placebogecontroleerde klinische studies werden waargenomen, in de onderstaande tabel weergegeven met hun samengevoegde frequentie (zie Tabel 1).

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd staan vermeld in de onderstaande tabel, per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens).

Tabel 1: Bijwerkingen die in de fase III-studies met Adempas zijn gemeld

Systeem-orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Gastro-enteritis	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie (incl. betreffende laboratorium parameters)	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn		
Hartaandoeningen		Palpitaties	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hemoptoë Epistaxis Neusverstopping	Pulmonale hemorragie*
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie Diarree Misselijkheid Braken	Gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte Dysfagie Gastro-intestinale en abdominale pijn Obstipatie Opgezette buik	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem		

* fatale pulmonale hemorragie is gemeld in niet-gecontroleerde langetermijnnextensiestudies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Onbedoelde overdosering is gemeld met totale dagdoses van 9 tot 25 mg riociguat gedurende 2 tot 32 dagen. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij lagere doses worden gezien (zie rubriek 4.8).

In geval van overdosering dienen naar behoefte standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen.

In geval van aanzienlijke hypotensie kan actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig zijn. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is riociguat naar verwachting niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva (antihypertensiva voor pulmonale arteriële hypertensie)ATC-code: C02KX05

Werkingsmechanisme

Riociguat is een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC), een enzym in het cardiopulmonale systeem en de receptor voor stikstofmonoxide (NO). Wanneer NO aan sGC bindt, katalyseert het enzym de synthese van het signaalmolecuul cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). Intracellulair cGMP speelt een belangrijke rol bij het reguleren van processen die de tonus, proliferatie, fibrose en ontsteking in bloedvaten beïnvloeden.

Pulmonale hypertensie is geassocieerd met endotheliale disfunctie, verstoorde synthese van NO en onvoldoende stimulatie van de NO-sGC-cGMP-route.

Riociguat heeft twee werkingsmechanismen. Het sensibiliseert sGC voor endogeen NO door de NO-sGC-binding te stabiliseren. Riociguat stimuleert sGC ook direct, onafhankelijk van NO.

Riociguat herstelt de NO-sGC-cGMP-route en leidt tot een verhoogde vorming van cGMP.

Farmacodynamische effecten

Riociguat herstelt de NO-sGC-cGMP-route, wat resulteert in een significante verbetering van de pulmonale vasculaire hemodynamiek en een verhoging van het inspanningsvermogen.

Er bestaat een direct verband tussen de plasmaconcentratie van riociguat en hemodynamische parameters, zoals de systemische en pulmonale vaatweerstand, de systolische bloeddruk en het hartminuutvolume.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid bij patiënten met CTEPH

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale, placebogecontroleerde fase III-studie (CHEST-1) uitgevoerd bij 261 volwassen patiënten met inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) (72%) of persisterende of recidiverende CTEPH na pulmonale endarteriëctomie (PEA; 28%). Gedurende de eerste 8 weken werd riociguat eenmaal per 2 weken getitreerd, op basis van de systolische bloeddruk van de patiënt en klachten of symptomen van hypotensie, tot de optimale individuele dosis (bereik: driemaal daags 0,5 tot 2,5 mg), waarna de dosis gelijk werd gehouden gedurende 8 weken. Het primaire eindpunt van de studie was de voor placebo gecorrigeerde verandering in de afgelegde afstand in de 6-minutenlooptest (6MWD) ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens het laatste bezoek (week 16).

Bij het laatste bezoek was de verbetering van de 6MDW bij patiënten die werden behandeld met riociguat 46 m (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 25 m tot 67 m; $p < 0,0001$) vergeleken met placebo. De resultaten waren consistent in de belangrijkste geëvalueerde subgroepen (ITT-analyse, zie Tabel 2).

Tabel 2: Effecten van riociguat op 6MWD bij het laatste bezoek in CHEST-1

Gehele patiëntenpopulatie	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Uitgangswaarde (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI, [p-waarde]	46 25 tot 67 [$< 0,0001$]	
FC III patiëntenpopulatie	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Uitgangswaarde (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	56 29 tot 83	
FC II patiëntenpopulatie	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Uitgangswaarde (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	25 -10 tot 61	
Inoperabele patiëntenpopulatie	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Uitgangswaarde (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	54 29 tot 79	
Patiëntenpopulatie met CTEPH post-PEA	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Uitgangswaarde (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	27 [68]	1.8 [73]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	27 -10 tot 63	

Verbetering van het inspanningsvermogen ging gepaard met verbetering van meerdere klinisch relevante secundaire eindpunten. Deze bevindingen kwamen overeen met verbeteringen van aanvullende hemodynamische parameters.

Tabel 3: Effecten van riociguat op PVR, NT-proBNP en WHO functionele klasse bij het laatste bezoek in CHEST-1

PVR	Riociguat (n=151)	Placebo (n=82)
Uitgangswaarde (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (dyn·s·cm ⁻⁵) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebogecorrigeerd verschil (dyn·s·cm ⁻⁵) 95% BI, [p-waarde]	-246,4 -303,3 tot -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Riociguat (n=150)	Placebo (n=73)
Uitgangswaarde (ng/l) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (ng/l) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebogecorrigeerd verschil (ng/l) 95% BI, [p-waarde]	-444,0 -843,0 tot -45,0 [$< 0,0001$]	
Verandering in WHO functionele klasse	Riociguat (n=173)	Placebo (n=87)
Verbeterd	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Stabiel	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Verslechterd	9 (5,2%)	6 (6,9%)
p-waarde	0,0026	

PVR = pulmonale vasculaire weerstand (*pulmonary vascular resistance*)

Bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling traden in beide behandelgroepen met vergelijkbare frequentie op (riociguat individuele dosistitratie (IDT) 1,0 – 2,5 mg, 2,9%; placebo, 2,3%).

Langdurige behandeling

237 patiënten die CHEST-1 hadden voltooid, namen deel aan een open-label extensiestudie (CHEST-2). In CHEST-2 kregen alle patiënten een individueel afgestemde dosis riociguat tot maximaal driemaal daags 2,5 mg.

De gemiddelde verandering in 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde in week 12 (laatste waarneming in week 12) in CHEST-2 (28 weken in studie voor CHEST-1 + CHEST-2) was 57 m in de groep die eerder 1,0 – 2,5 mg riociguat had gekregen en 43 m in de groep die eerder placebo had gekregen. Verbeteringen in 6MWD hielden aan tot en met het 2^e jaar in CHEST-2. De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de totale populatie (N=237) was 57 m op 6 maanden (n=218), 51 m op 9 maanden (n=219), 52 m op 12 maanden (n=209) en 48 m op 24 maanden (n=193).

De overlevingskans was na 1 jaar 97%, na 2 jaar 93% en na 3 jaar 89%. Overleving bij patiënten met WHO functionele klasse II als uitgangswaarde was na 1, 2 en 3 jaar respectievelijk 97%, 94% en 90% en voor patiënten met WHO functionele klasse III als uitgangswaarde respectievelijk 97%, 93% en 88%.

Werkzaamheid bij patiënten met PAH

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale, placebogecontroleerde fase III-studie (PATENT-1) uitgevoerd bij 443 volwassen patiënten met PAH (individuele titratie van de dosis riociguat tot maximaal driemaal daags 2,5 mg; n=254, placebo: n=126, "afgekapte" titratie (*capped dose titration* [CT]) van de dosis riociguat tot maximaal 1,5 mg [exploratieve dosisgroep, geen statistische toets uitgevoerd; n=63]). Patiënten waren ofwel nog niet eerder behandeld (50%), of voorbehandeld met een ERA (43%) of een prostacyclineanaloog (geïnhaleerd (iloprost), oraal (beraprost) of subcutaan (treprostinil); 7%) en hadden een diagnose van idiopathische of erfelijke PAH (63,4%), PAH geassocieerd met bindweefselziekte (25,1%) en congenitale hartziekte (7,9%). Gedurende de eerste 8 weken werd riociguat eenmaal per 2 weken getitreerd, op basis van de systolische bloeddruk van de patiënt en klachten of symptomen van hypotensie, tot de optimale individuele dosis (bereik: driemaal daags 0,5 tot 2,5 mg), waarna de dosis gedurende 4 weken gelijk werd gehouden. Het primaire eindpunt van de studie was de voor placebo gecorrigeerde verandering in de 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde, tijdens het laatste bezoek (week 12).

Bij het laatste bezoek was de verbetering in de 6MWD met individuele titratie van de dosis riociguat (*individual dose titration*, IDT) 36 m (95% BI: 20 m tot 52 m; $p < 0,0001$), in vergelijking met placebo. Patiënten die niet eerder waren behandeld (n=189) hadden een verbetering van 38 m en voorbehandelde patiënten (n=191) een verbetering van 36 m (ITT-analyse, zie Tabel 4). Verdere exploratieve subgroepanalyse leverde een behandelingseffect van 26 m (95% BI: 5 m tot 46 m) bij patiënten die waren voorbehandeld met ERA's (n=167) en een behandelingseffect van 101 m (95% BI: 27 m tot 176 m) bij patiënten die waren voorbehandeld met prostacyclineanalogen (n=27).

Tabel 4: Effecten van riociguat op 6MWD bij het laatste bezoek in PATENT-1

Gehele patiëntenpopulatie	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Uitgangswaarde (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI, [p-waarde]	36 20 tot 52 [$< 0,0001$]		
FC III patiëntenpopulatie	Riociguat IDT (n=140)	Placebo (n=58)	Riociguat CT (n=39)
Uitgangswaarde (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	58 35 tot 81		
FC II patiëntenpopulatie	Riociguat IDT (n=108)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=19)
Uitgangswaarde (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	10 -11 tot 31		
Nog niet eerder behandelde patiëntenpopulatie	Riociguat IDT (n=123)	Placebo (n=66)	Riociguat CT (n=32)
Uitgangswaarde (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	38 14 tot 62		
Voorbehandelde patiëntenpopulatie	Riociguat IDT (n=131)	Placebo (n=60)	Riociguat CT (n=31)
Uitgangswaarde (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebogecorrigeerd verschil (m) 95% BI	36 15 tot 56		

Verbetering van het inspanningsvermogen ging gepaard met consistente verbetering van meerdere klinisch relevante secundaire eindpunten. Deze bevindingen kwamen overeen met verbeteringen van aanvullende hemodynamische parameters (zie Tabel 5).

Tabel 5: Effecten van riociguat op PVR en NT-proBNP bij het laatste bezoek in PATENT-1

PVR	Riociguat IDT (n=232)	Placebo (n=107)	Riociguat CT (n=58)
Uitgangswaarde (dyn s cm ⁻⁵) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Gemiddelde verandering t.o.v. PVR-uitgangswaarde (dyn s cm ⁻⁵) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebocorrigeerd verschil (dyn s cm ⁻⁵) 95% BI, [p-waarde]	-225,7 -281,4 tot -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	Riociguat IDT (n=228)	Placebo (n=106)	Riociguat CT (n=54)
Uitgangswaarde (ng/l) [SD]	1.026,7 [1.799,2]	1.228,1 [1.774,9]	1.189,7 [1.404,7]
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde (ng/l) [SD]	-197,9 [1.721,3]	232,4 [1.011,1]	-471,5 [913,0]
Placebocorrigeerd verschil (ng/l) 95% BI, [p-waarde]	-431,8 -781,5 tot -82,1 [$< 0,0001$]		
Verandering in WHO functionele klasse	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=125)	Riociguat CT (n=63)
Verbeterd	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Stabiel	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Verslechterd	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
p-waarde	0,0033		

Patiënten die werden behandeld met riociguat hadden een significante vertraging in de tijd tot klinische verslechtering ten opzichte van patiënten die werden behandeld met placebo ($p=0,0046$; gestratificeerde log-ranktoets) (zie Tabel 6).

Tabel 6: Effecten van riociguat op voorvallen van klinische verslechtering in PATENT-1

Voorvallen van klinische verslechtering	Riociguat IDT (n=254)	Placebo (n=126)	Riociguat CT (n=63)
Patiënten met klinische verslechtering	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Overlijden	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Ziekenhuisopnames vanwege PH	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Daling in 6MWD vanwege PH	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Persisterende verslechtering van functionele klasse vanwege PH	0	1 (0,8%)	0
Start nieuwe PH-behandeling	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

Patiënten die werden behandeld met riociguat vertoonden een significante verbetering in hun Borg CR10-dyspneuscore (gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2); $p=0,0022$).

Bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling traden in beide behandelgroepen met riociguat minder vaak op dan in de placebogroep (riociguat IDT 1,0 – 2,5 mg, 3,1%; riociguat CT, 1,6%; placebo, 7,1%).

Langdurige behandeling

In de open-label extensiestudie (PATENT-2) werden 396 patiënten geïncludeerd die PATENT-1 hadden voltooid op de cut-offdatum. In PATENT-2 kregen alle patiënten een individueel afgestemde dosis riociguat tot maximaal driemaal daags 2,5 mg. De gemiddelde verandering in 6MWD ten opzichte van de uitgangswaarde in week 12 (laatste waarneming in week 12) in PATENT-2 (24 weken in studie voor PATENT-1 + PATENT-2) bedroeg 52 m in de groep die eerder 1,0 - 2,5 mg riociguat had gekregen, 45 m in de groep die eerder placebo had gekregen en 52 m in de groep die eerder 1,0 - 1,5 mg riociguat had gekregen. Verbeteringen in 6MWD hielden aan tot en met het 2^e jaar in PATENT-2. De gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de totale populatie (N=396) was 53 m op 6 maanden (n=366), 52 m op 9 maanden (n=354), 50 m op 12 maanden (n=351) en 46 m op 24 maanden (n=316).

De overlevingskans was na 1 jaar 97%, na 2 jaar 93% en na 3 jaar 88%. Overleving bij patiënten met WHO functionele klasse II als uitgangswaarde was na 1, 2 en 3 jaar respectievelijk 98%, 96% en 93% en voor patiënten met WHO functionele klasse III als uitgangswaarde respectievelijk 96%, 91% en 84%.

Patiënten met pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (PH-IIP)

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase II-onderzoek (RISE-IIP) ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van riociguat bij patiënten met symptomatische pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (PH-IIP), werd vroegtijdig beëindigd als gevolg van een verhoogd risico op mortaliteit en ernstige bijwerkingen bij patiënten die behandeld werden met riociguat en een gebrek aan effectiviteit. Gedurende de hoofdfase kwamen meer patiënten die riociguat innamen te overlijden (11% vs 4%) en hadden meer patiënten serieuze bijwerkingen (37% vs 23%). In de langetermijnverlenging stierven meer patiënten die van de placebogroep naar riociguat waren overgegaan (21%) dan patiënten die in de groep riociguat bleven (3%).

Riociguat wordt daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale hypertensie die gepaard gaat met idiopathische interstitiële pneumonieën (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Adempas in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van riociguat is hoog (94%). Riociguat wordt snel geabsorbeerd, waarbij maximale concentraties (C_{max}) 1 - 1,5 uur na het innemen van de tablet worden bereikt. Inname met voedsel verlaagde de AUC-waarde van riociguat enigszins, de C_{max} was 35% lager.

De biologische beschikbaarheid (AUC en C_{max}) voor oraal toegediend Adempas als vermalen tablet gemengd met appelmoes of water, is vergelijkbaar met die voor een hele tablet (zie rubriek 4.2).

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten is hoog bij de mens, ongeveer 95%, waarbij serumalbumine en alfa-1-zure-glycoproteïne de belangrijkste bindingscomponenten zijn. Het distributievolume is matig-hoog met een distributievolume bij steady-state van ongeveer 30 l.

Biotransformatie

N-demethylering, gekatalyseerd door CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 en CYP2J2, is de belangrijkste biotransformatieroute van riociguat, waarbij de belangrijkste circulerende actieve metaboliet M1 wordt gevormd (farmacologische activiteit: 1/10 tot 1/3 van riociguat). Deze metaboliet wordt verder gemetaboliseerd tot het farmacologisch inactieve N-glucuronide.

CYP1A1 katalyseert de vorming van de belangrijkste metaboliet van riociguat in de lever en de longen. Het is bekend dat dit enzym geïnduceerd kan worden door polycyclische aromatische koolwaterstoffen, die bijvoorbeeld in sigarettenrook aanwezig zijn.

Eliminatie

Totaal riociguat (onveranderde verbinding en metabolieten) wordt zowel via de nieren (33 - 45%) als via de gal/feces (48 - 59%) uitgescheiden. Ongeveer 4 - 19% van de toegediende dosis werd via de nieren uitgescheiden als onveranderd riociguat. Ongeveer 9 - 44% van de toegediende dosis werd teruggevonden in de feces als onveranderd riociguat.

Uit *in vitro* gegevens is gebleken dat riociguat en zijn belangrijkste metaboliet substraten zijn van de transporteiwitten P-gp (P-glycoproteïne) en BCRP (*breast cancer resistance protein*). Met een systemische klaring van ongeveer 3 - 6 l/uur kan riociguat worden geclassificeerd als een geneesmiddel met lage klaring. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij gezonde proefpersonen ongeveer 7 uur en bij patiënten ongeveer 12 uur.

Lineariteit

De farmacokinetiek van riociguat is van 0,5 tot 2,5 mg lineair. De inter-individuele variabiliteit (CV) van blootstelling aan riociguat (AUC) is voor alle doses ongeveer 60%.

Speciale populaties

Geslacht

Farmacokinetische gegevens laten geen relevante verschillen zien in de blootstelling aan riociguat als gevolg van het geslacht.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van riociguat bij pediatrie patiënten te onderzoeken.

Oudere patiënten

Oudere patiënten (65 jaar en ouder) hadden hogere plasmaconcentraties dan jongere patiënten. De gemiddelde AUC-waarden waren bij ouderen ongeveer 40% hoger, voornamelijk door de lagere (schijnbare) totale en renale klaring.

Interetnische verschillen

Farmacokinetische gegevens laten geen relevante interetnische verschillen zien.

Verschillende gewichtscategorieën

Farmacokinetische gegevens laten geen relevante verschillen in blootstelling aan riociguat zien als gevolg van lichaamsgewicht.

Leverinsufficiëntie

Bij cirrotische patiënten (niet-rokers) met lichte leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child-Pugh A) was de gemiddelde AUC van riociguat 35% hoger dan bij de gezonde controlegroep; dit ligt binnen de

intra-individuele variabiliteit. Bij cirrotische patiënten (niet-rokers) met matige leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child-Pugh B) was de gemiddelde AUC van riociguat 51% hoger dan bij de gezonde controlegroep. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child-Pugh C).

Patiënten met ALAT > 3 x ULN en bilirubine > 2 x ULN zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

In het algemeen waren de gemiddelde, voor dosis en gewicht genormaliseerde blootstellingswaarden voor riociguat bij personen met nierinsufficiëntie hoger dan bij personen met een normale nierfunctie. Overeenkomstige waarden voor de belangrijkste metaboliet waren bij personen met nierinsufficiëntie hoger dan bij gezonde personen. Bij niet-rokers met lichte (creatinineklaring 80 - 50 ml/min), matige (creatinineklaring < 50 - 30 ml/min) of ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierinsufficiëntie waren de plasmaconcentraties van riociguat (AUC-waarden) met respectievelijk 53%, 139% en 54% verhoogd.

Een beperkte hoeveelheid gegevens is beschikbaar van patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min en er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die worden gedialyseerd. Vanwege de hoge binding aan plasma-eiwitten is riociguat naar verwachting niet dialyseerbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, fototoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

Effecten die in toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werden waargenomen, werden voornamelijk veroorzaakt door de versterkte farmacodynamische activiteit van riociguat (hemodynamische effecten en relaxerende effecten op de gladde spieren).

Bij groeiende, juveniele en adolescente ratten werden effecten op de botvorming gezien. Bij juveniele ratten bestonden de veranderingen uit verdikking van trabeculair bot, en uit hyperostose en vervorming van metafysair en diafysair bot, terwijl bij adolescente ratten een algehele toename van de botmassa werd waargenomen. Dergelijke effecten werden niet waargenomen bij volwassen ratten.

In een vruchtbaarheidsstudie met ratten kwam een verminderd gewicht van de testes voor bij systemische blootstelling van ongeveer 7 maal de blootstelling bij mensen, terwijl er geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid werd gezien. Er werd een matig-hoge passage van de placentabarrière waargenomen. In een ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij ratten en konijnen is reproductietoxiciteit van riociguat aangetoond. Bij ratten werd een verhoogd percentage cardiale misvormingen waargenomen, evenals een verlaagd bevruchtingspercentage door vroegtijdige resorptie, bij een maternale systemische blootstelling van ongeveer 7 maal de blootstelling bij mensen (driemaal daags 2,5 mg). Bij konijnen werden vanaf een systemische blootstelling van ongeveer 3 maal de blootstelling bij mensen (driemaal daags 2,5 mg) abortus en foetale toxiciteit gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

microkristallijne cellulose
crospovidon (type B)
hypromellose 5 cP
magnesiumstearaat
lactosemonohydraat
natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling:

hydroxypropylcellulose
hypromellose 3 cP
propyleenglycol (E 1520)
titaandioxide (E 171)
ijzeroxide geel (E 172) (alleen in tabletten van 1 mg, 1,5 mg, 2 mg en 2,5 mg)
ijzeroxide rood (E 172) (alleen in tabletten van 2 mg en 2,5 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PP/aluminiumfolie
Verpakkingsgrootten: 42, 84, 90 of 294 filmomhulde tabletten
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/0010

EU/1/13/907/0011

EU/1/13/907/0012

EU/1/13/907/0019

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/907/0013

EU/1/13/907/0014

EU/1/13/907/0015

EU/1/13/907/0020

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 maart 2014

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten
riociguat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg of 2,5 mg riociguat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
294 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Bayer (logo)

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

adempas 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg of 2,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING – VERPAKKINGEN MET 42, 84, 90, 294 FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon



B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1 mg filmomhulde tabletten
Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2 mg filmomhulde tabletten
Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten

riociguat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Adempas en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Adempas en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Adempas bevat de werkzame stof riociguat. Riociguat is een geneesmiddel dat een stimulator van guanylaatcyclase (sGC) wordt genoemd. Het maakt de longslagaders (de bloedvaten die het hart met de longen verbinden) wijder, zodat het hart gemakkelijker bloed door de longen kan pompen. Adempas kan gebruikt worden om bij volwassenen bepaalde vormen van hoge bloeddruk in de longslagaders te behandelen, een aandoening waarbij deze bloedvaten vernauwen, waardoor het hart harder moet werken om bloed door die vaten te pompen. Dit leidt tot een verhoogde bloeddruk in deze vaten. Doordat het hart harder moet werken dan normaal, voelen mensen met hoge bloeddruk in de longslagaders zich moe, duizelig en kortademig. Doordat het vernauwde slagaders wijder maakt, leidt Adempas tot een verbetering van uw vermogen om lichamelijke inspanning te leveren.

Adempas wordt gebruikt bij een van de volgende twee vormen van pulmonale hypertensie:

- **Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)**
Bij CTEPH zijn de bloedvaten van de longen verstopt of vernauwd door bloedpropjes. Adempas kan worden gebruikt bij patiënten met CTEPH die hiervoor niet kunnen worden geopereerd, of bij patiënten die na een operatie nog steeds een verhoogde bloeddruk in de longen hebben of die opnieuw een verhoogde bloeddruk in de longen krijgen.
- **Bepaalde vormen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH)**
Bij PAH zijn de wanden van de bloedvaten van de longen verdikt en de vaten vernauwd. Adempas wordt alleen voorgeschreven bij bepaalde vormen van PAH, nl. bij idiopathische PAH (de oorzaak van de PAH is onbekend), erfelijke PAH en PAH veroorzaakt door bindweefselziekte. Uw arts zal dit controleren. Adempas kan óf alleen worden ingenomen óf samen met bepaalde andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van PAH.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen die **PDE5-remmers** worden genoemd (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Dit zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk in de slagaders van de longen (PAH) of voor erectiestoornissen.
- U heeft **ernstige leverproblemen** (ernstige leverinsufficiëntie, Child-Pugh C).
- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **zwanger**.
- U neemt **nitraten** of **middelen die stikstofmonoxide afgeven** (bijvoorbeeld amylnitriet), in wat voor vorm dan ook; dit zijn geneesmiddelen die vaak worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk, pijn op de borst of hartziekte. Deze omvatten ook partydrugs die ‘poppers’ worden genoemd.
- U heeft een **lage bloeddruk** (een systolische bloeddruk lager dan 95 mm Hg) voordat de behandeling met dit geneesmiddel wordt gestart.
- U heeft een verhoogde druk in de bloedcirculatie van uw longen die gepaard gaat met littekenvorming van de longen, met onbekende oorzaak (idiopathische pulmonale pneumonie).

Als een van deze situaties op u van toepassing is, **neem dan eerst contact op met uw arts** en neem dit middel niet in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- U heeft onlangs een ernstige **longbloeding** gehad, of u heeft een behandeling ondergaan om **bloed ophoesten** te stoppen (bronchiale arteriële embolisatie).
- U neemt **bloedverdunnende geneesmiddelen** in (antistollingsmiddelen), want dit kan bloeden vanuit de longen veroorzaken. Uw arts zal u regelmatig controleren.
- U bent **kortademig** tijdens behandeling met dit geneesmiddel. Dit kan worden veroorzaakt door ophoping van vocht in de longen. Neem als dit gebeurt contact op met uw arts.
- U heeft symptomen van een **lage bloeddruk** (hypotensie) zoals duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, of u gebruikt medicijnen die uw bloeddruk verlagen of medicijnen waardoor u meer gaat plassen, of u heeft problemen met uw hart of bloedsomloop. Als u ouder bent dan 65 jaar heeft u een verhoogde kans om een lage bloeddruk te krijgen.
- Uw **nieren werken niet goed** (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) of u **wordt gedialyseerd**; het gebruik van dit geneesmiddel wordt dan niet aanbevolen.
- U heeft een **matig ernstige leveraandoening** (leverinsufficiëntie, Child-Pugh B).
- U start of stopt met **roken** tijdens de behandeling van dit geneesmiddel, omdat dit invloed kan hebben op de riociguatspiegels in uw bloed.

U krijgt Adempas alleen voor bepaalde vormen van hoge bloeddruk in de slagaders van de longen (PAH), zie rubriek 1. Er is geen ervaring met het gebruik van Adempas bij andere vormen van PAH. Het gebruik van Adempas bij andere vormen van PAH wordt daarom niet aanbevolen. Uw arts zal controleren of Adempas voor u geschikt is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Adempas bij kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar) moet worden vermeden omdat de werkzaamheid en veiligheid niet zijn vastgesteld voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Adempas nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het vooral als u geneesmiddelen gebruikt voor:

- hoge bloeddruk of hartziekte (bijvoorbeeld nitraten en amylnitriet), in welke vorm dan ook, omdat u deze geneesmiddelen niet samen met Adempas mag gebruiken.
- hoge bloeddruk in de longvaten (de longslagaders), omdat u bepaalde geneesmiddelen (sildenafil en tadalafil) niet samen met Adempas mag gebruiken. Andere geneesmiddelen voor hoge bloeddruk in de longvaten (PAH), bijvoorbeeld bosentan en iloprost, mogen wel worden gebruikt met Adempas, maar u moet het toch uw arts vertellen.
- erectiestoornissen (bijvoorbeeld sildenafil, tadalafil, vardenafil), omdat u deze geneesmiddelen niet samen met Adempas mag gebruiken.
- schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol).
- hiv-infectie (bijvoorbeeld ritonavir).
- epilepsie (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital).
- depressie (sint-janskruid).
- het voorkomen van afstoting van getransplanteerde organen (ciclosporine).
- gewrichts- en spierpijn (nifluminezuur).
- kanker (bijvoorbeeld erlotinib, gefitinib).
- maagaandoening of brandend maagzuur (zuurremmende middelen (antacida), bijvoorbeeld aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide). Deze zuurremmende middelen moet u ten minste twee uur vóór of één uur na Adempas innemen.
- misselijkheid, braken (bijvoorbeeld granisetron).

Roken

Als u rookt, wordt aanbevolen daarmee te stoppen, omdat roken de werkzaamheid van deze tabletten kan verminderen. Vertel het uw arts als u rookt of als u tijdens de behandeling stopt met roken.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

U mag Adempas niet innemen tijdens de zwangerschap. Als er een kans bestaat dat u zwanger kunt worden, moet u betrouwbare anticonceptie gebruiken zolang u dit geneesmiddel inneemt. U wordt ook geadviseerd maandelijks een zwangerschapstest uit te voeren. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Geeft u borstvoeding of bent u van plan om borstvoeding te gaan geven? Vraag dan uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt, omdat het schadelijk kan zijn voor uw baby. U mag geen borstvoeding geven als u dit middel gebruikt. Uw arts zal samen met u beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of moet stoppen met uw Adempasbehandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Adempas heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan bijwerkingen veroorzaken, zoals duizeligheid. U moet zich bewust zijn van de bijwerkingen van dit geneesmiddel voordat u een voertuig bestuurt of machines gebruikt (zie rubriek 4).

Adempas bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Adempas bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De behandeling dient alleen gestart en gecontroleerd te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van CTEPH of PAH. Tijdens de eerste weken van de behandeling moet uw arts regelmatig uw bloeddruk meten. Adempas is verkrijgbaar in verschillende sterktes. Door uw bloeddruk in het begin van uw behandeling regelmatig te controleren, kan uw arts ervoor zorgen dat u de juiste dosis krijgt.

Vermalen tabletten:

Als u moeite heeft om de tablet in zijn geheel door te slikken, neem dan contact op met uw arts over andere manieren om Adempas in te nemen. De tablet kan vlak voordat u de tablet inneemt, worden vermalen en gemengd met water of zacht voedsel, zoals appelmoes.

Dosering

De aanbevolen startdosering is driemaal daags één tablet van 1 mg gedurende 2 weken.

De tabletten moeten 3 maal per dag worden ingenomen, met tussenpozen van ongeveer 6 tot 8 uur. Ze kunnen in het algemeen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Maar als u gevoelig bent voor een lage bloeddruk (hypotensie) moet u het innemen van Adempas met voedsel niet veranderen naar het innemen van Adempas zonder voedsel, omdat dit invloed kan hebben op hoe u reageert op Adempas.

Uw arts zal de dosis elke 2 weken verhogen tot maximaal 3 maal daags 2,5 mg (maximale dagelijkse dosis is 7,5 mg), behalve wanneer u bijwerkingen of een zeer lage bloeddruk krijgt. In dat geval zal uw arts u de hoogste dosering van Adempas voorschrijven waarbij u zich goed voelt. Voor sommige patiënten kunnen lagere doses, driemaal daags, voldoende zijn. De optimale dosis zal door uw arts worden bepaald.

Speciale aandachtspunten voor patiënten met nier- of leverproblemen

U moet het uw arts vertellen als u nier- of leverproblemen heeft. Het kan nodig zijn dat uw dosis moet worden aangepast. Neem Adempas niet in als u een ernstige leveraandoening heeft (Child-Pugh C).

65 jaar of ouder

Als u 65 jaar of ouder bent, zal uw arts extra voorzichtig zijn bij het aanpassen van de dosering van Adempas, omdat u een groter risico kan lopen op een lage bloeddruk.

Speciale aandachtspunten voor patiënten die roken

U moet het uw arts vertellen als u begint of stopt met roken tijdens de behandeling van dit geneesmiddel. Het kan zijn dat uw dosering aangepast moet worden.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel tabletten ingenomen en krijgt u last van bijwerkingen (zie rubriek 4), neem dan contact op met uw arts. Als uw bloeddruk plotseling daalt (waardoor u zich duizelig kunt voelen), heeft u mogelijk onmiddellijk medische hulp nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen. Als u een dosis heeft overgeslagen, ga dan volgens planning door met de volgende dosis.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel zonder dit eerst met uw arts te bespreken, omdat dit geneesmiddel voorkomt dat de aandoening erger wordt. Als uw behandeling gedurende 3 dagen of langer moet worden gestopt, vertel dit dan aan uw arts voordat u weer begint met uw behandeling.

Als u overstapt tussen sildenafil of tadalafil en Adempas

- Als u stopt met het gebruik van sildenafil moet u ten minste 24 uur wachten voordat u Adempas inneemt.
- Als u stopt met het gebruik van tadalafil moet u ten minste 48 uur wachten voordat u Adempas inneemt.
- Als u stopt met het gebruik van Adempas om over te stappen op een ander geneesmiddel dat een PDE5-remmer is (zoals sildenafil of tadalafil), moet u ten minste 24 uur wachten vanaf uw laatste dosis Adempas voordat u de PDE5-remmer inneemt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen zijn:

- **bloed ophoesten** (hemoptoë) (vaak voorkomende bijwerking, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen),
- **acute longbloeding** (pulmonale hemorragie) die kan leiden tot bloed ophoesten; er zijn gevallen met fatale afloop waargenomen (soms voorkomende bijwerking, kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen).

Als dit gebeurt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**, omdat u mogelijk dringend medische behandeling nodig heeft.

Overzicht van mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen

- hoofdpijn
- duizeligheid
- slechte spijsvertering (indigestie; dyspepsie)
- gezwollen ledematen (perifeer oedeem)
- diarree
- misselijkheid of overgeven.

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- ontsteking van de maag (gastritis)
- ontsteking in het spijsverteringsstelsel (gastro-enteritis)
- afname van het aantal rode bloedcellen (anemie), herkenbaar aan een bleke huid, zwakte of ademnood
- bemerken van een onregelmatige, harde of snelle hartslag (palpitaties)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- bloedneus (epistaxis)
- moeite met ademen door uw neus (neusverstopping)
- pijn in de maag, darmen of buik (gastro-intestinale en abdominale pijn)
- brandend maagzuur (gastro-oesofageale refluxziekte)
- moeite met slikken (dysfagie)
- verstopping (obstipatie)
- opgezette buik.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stof** in dit middel is riociguat.
 - Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg riociguat.
 - Adempas 1 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg riociguat.
 - Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat 1,5 mg riociguat.
 - Adempas 2 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg riociguat.
 - Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten*
Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg riociguat.

- De **andere stoffen in dit middel** zijn:
 - Tabletkern:* microkristallijne cellulose, crospovidon (type B), hypromellose 5 cP, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat en natriumlaurylsulfaat (zie voor meer informatie over lactose het einde van rubriek 2).
 - Filmomhulling:* hydroxypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propyleenglycol (E 1520) en titaandioxide (E 171)
 - In Adempas-tabletten van 1 mg en 1,5 mg zit ook geel ijzeroxide (E 172).
 - In Adempas-tabletten van 2 mg en 2,5 mg zit ook geel ijzeroxide (E 172) en rood ijzeroxide (E 172)

Hoe ziet Adempas eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Adempas is een filmomhulde tablet:

Adempas 0,5 mg filmomhulde tabletten

- *0,5 mg tablet:* Witte, ronde, bolvormige tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '0,5' en een 'R'.

Adempas 1 mg filmomhulde tabletten

- *1 mg tablet:* Lichtgele, ronde, bolvormige tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '1' en een 'R'.

Adempas 1,5 mg filmomhulde tabletten

- *1,5 mg tablet:* Oranjegele, ronde, bolvormige tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '1,5' en een 'R'.

Adempas 2 mg filmomhulde tabletten

- *2 mg tablet:* Lichtoranje, ronde, bolvormige tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '2' en een 'R'.

Adempas 2,5 mg filmomhulde tabletten

- *2,5 mg tablet:* Oranjerode, ronde, bolvormige tabletten van 6 mm met op de ene kant het Bayer-kruis en op de andere kant '2,5' en een 'R'.

De tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen van:

- 42 tabletten: twee doorzichtige blisterverpakkingen met kalenderaanduiding, met elk 21 tabletten.
- 84 tabletten: vier doorzichtige blisterverpakkingen met kalenderaanduiding, met elk 21 tabletten.
- 90 tabletten: vijf doorzichtige blisterverpakkingen met elk 18 tabletten.
- 294 tabletten: veertien doorzichtige blisterverpakkingen met kalenderaanduiding, met elk 21 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

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

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

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

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).