

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg riociguat.

### Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg riociguat.

### Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,5 mg riociguat.

### Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg riociguat.

### Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg riociguat.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

#### *Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tabletter*

Hver 0,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 37,8 mg laktose (som monohydrat).

#### *Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter*

Hver 1 mg filmdrasjerte tablett inneholder 37,2 mg laktose (som monohydrat).

#### *Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tabletter*

Hver 1,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 36,8 mg laktose (som monohydrat).

#### *Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter*

Hver 2 mg filmdrasjerte tablett inneholder 36,3 mg laktose (som monohydrat).

#### *Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tabletter*

Hver 2,5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 35,8 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

- *0,5 mg tablett*: hvite, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 0,5 og en "R" på den andre siden.
- *1 mg tablett*: lysegule, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 1 og en "R" på den andre siden.

- *1,5 mg tablett*: guloransje, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 1,5 og en "R" på den andre siden.
- *2 mg tablett*: lyseoransje, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 2 og en "R" på den andre siden.
- *2,5 mg tablett*: rødoransje, runde, bikonvekse tabletter på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 2,5 og en "R" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH)

Adempas er indisert for behandling av voksne pasienter i WHO-funksjonsklasse II til III med

- inoperabel CTEPH
  - vedvarende eller tilbakevendende CTEPH etter kirurgi
- for å forbedre fysisk kapasitet (se pkt. 5.1).

#### Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

Adempas, som monoterapi eller i kombinasjon med endotelinreseptorantagonister, er indisert for behandling av voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) i WHO-funksjonsklasse II til III for å forbedre fysisk kapasitet.

Effekt er vist hos populasjon med PAH, inkludert etiologier med idiopatisk eller arvelig PAH eller PAH forbundet med bindevevssykdom (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun initieres og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av CTEPH eller PAH.

#### Dosering

##### *Dosetitrering*

Den anbefalte startdosen er 1 mg tre ganger daglig i to uker. Tablettene skal tas tre ganger daglig med ca. 6 til 8 timers mellomrom (se pkt. 5.2).

Dosen skal økes med 0,5 mg tre ganger daglig annenhver uke til maksimalt 2,5 mg tre ganger daglig hvis det systoliske blodtrykket er  $\geq 95$  mmHg og pasienten ikke viser tegn eller symptomer på hypotensjon. Hos noen PAH-pasienter kan tilstrekkelig respons på en 6-minutters gangtest (6-minute walk distance, 6MWD) nås ved en dose på 1,5 mg tre ganger daglig (se pkt. 5.1). Hvis systolisk blodtrykk faller under 95 mmHg, skal dosen opprettholdes forutsatt at pasienten ikke viser noen tegn eller symptomer på hypotensjon. Hvis det systoliske blodtrykket på noe tidspunkt under titreringsfasen faller under 95 mmHg og pasienten viser tegn eller symptomer på hypotensjon, skal gjeldende dose reduseres med 0,5 mg tre ganger daglig.

##### *Vedlikeholdsdose*

Den etablerte individuelle dosen skal opprettholdes med mindre tegn og symptomer på hypotensjon oppstår. Den maksimale totale daglige dosen er 7,5 mg, dvs. 2,5 mg 3 ganger daglig. Hvis det hoppes over en dose, skal behandlingen fortsettes med neste dose som planlagt.

Hvis det ikke tolereres, skal dosereduksjon vurderes på et hvilket som helst tidspunkt.

### *Mat*

Tablettene kan vanligvis tas med eller uten mat. For pasienter som har tendens til å få hypotensjon er det som et sikkerhetstiltak ikke anbefalt å veksle mellom faste og matinntak samtidig med Adempas, da maksimalt plasmanivå av riociguat ved faste er økt sammenlignet med inntak med mat (se pkt. 5.2).

### *Seponering av behandling*

Hvis behandlingen må avbrytes i tre dager eller mer, skal behandlingen gjenopptas med 1 mg tre ganger daglig i to uker, og fortsettes med dosetitreringsregimet som er beskrevet over.

### *Bytte mellom fosfodiesterase-5 (PDE 5)-hemmere og riociguat*

Sildenafil skal seponeres minst 24 timer før administrasjon av riociguat.

Tadalafil skal seponeres minst 48 timer før administrasjon av riociguat.

Riociguat skal seponeres minst 24 timer før administrasjon av en PDE 5-hemmer.

Det anbefales å overvåke tegn og symptomer på hypotensjon etter ethvert bytte (se pkt. 4.3, 4.5 og 5.1).

### *Spesielle populasjoner*

Individuell dosetitrering ved initiering av behandling gjør det mulig å justere dosen etter pasientens behov.

### *Eldre*

Hos eldre pasienter (65 år eller eldre) er det en høyere risiko for hypotensjon, og det skal derfor utvises spesiell forsiktighet under individuell dosetitrering (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) har ikke blitt undersøkt, og bruk av Adempas er derfor kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B) viste høyere eksponering for dette legemidlet (se pkt. 5.2). Det skal utvises spesiell forsiktighet under individuell dosetitrering.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er begrenset, og det er ingen data for dialysepasienter. Bruk av Adempas er derfor ikke anbefalt til disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <80-30 ml/minutt) hadde høyere serumkonsentrasjon av dette legemidlet (se pkt. 5.2). Det er høyere risiko for hypotensjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og det skal derfor utvises spesiell forsiktighet under individuell dosetitrering.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av riociguat hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data. Ikke-kliniske data viser en negativ innvirkning på benvekst (se pkt. 5.3). Inntil betydningen av disse funnene er kjent bør bruk av riociguat hos barn og ungdom som vokser, unngås.

### *Pasienter som røyker*

Pasienter som røyker skal rådes til å slutte å røyke på grunn av risikoen for en lavere respons.

Plasmakonsentrasjonen for riociguat hos pasienter som røyker er redusert sammenlignet med ikke-røykere. En doseøkning til den maksimale daglige dosen på 2,5 mg tre ganger daglig kan være nødvendig hos pasienter som røyker eller begynner å røyke under behandlingen (se pkt. 4.5 og 5.2). Det kan være nødvendig å redusere dosen for pasienter som slutter å røyke.

## Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

### *Knuste tabletter*

For pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Adempas tablettene knuses og blandes med vann eller bløt mat som eplemos rett før bruk, og administreres peroralt (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Samtidig administrasjon med PDE 5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se pkt. 4.2 og 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C).
- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6).
- Samtidig administrasjon med en eller annen form for nitrat eller nitrogenoksidonor (f.eks. amylnitritt), inkludert narkotiske stoffer kalt "poppers" (se pkt. 4.5).
- Pasienter med systolisk blodtrykk <95 mmHg ved initiering av behandling.
- Pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med idiopatisk interstitiell pneumoni (PH-IIP) (se pkt. 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Studier av pulmonal arteriell hypertensjon med riociguat har hovedsakelig blitt utført ved idiopatisk eller arvelig PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. Bruk av riociguat for andre former for PAH som ikke er undersøkt, anbefales ikke (se pkt. 5.1).

Ved pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli foretrekkes pulmonal endarterektomi som behandling, siden det gir kurativ mulighet. I henhold til standard medisinsk praksis skal lege med ekspertkompetanse vurdere muligheten for inngrep før behandling med riociguat.

### Pulmonal venookklusiv sykdom

Pulmonale vasodilatorer kan føre til signifikant forverring av den kardiovaskulære tilstanden til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Derfor er administrasjon av riociguat til slike pasienter ikke anbefalt. Hvis det skulle forekomme tegn på lungeødem, skal muligheten for assosiert PVOD vurderes og behandling med riociguat seponeres.

### Blødning fra luftveier

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon er det en økt sannsynlighet for blødning fra luftveiene, spesielt hos pasienter som får behandling med antikoagulanter. Det anbefales å overvåke pasienter som tar antikoagulanter nøye i henhold til vanlig medisinsk praksis.

Risikoen for alvorlig eller dødelig blødning fra luftveiene kan være ytterligere økt under behandling med riociguat, spesielt når risikofaktorer er tilstede, som nylige episoder av alvorlig hemoptyse, inkludert episoder som håndteres gjennom bronkialarterieembolisering. Riociguat skal unngås hos pasienter med en historikk med alvorlig hemoptyse eller som tidligere har gjennomgått bronkialarterieembolisering. Hvis blødning fra luftveiene skulle oppstå, skal forskrivende lege regelmessig vurdere nytte og risiko ved fortsatt behandling.

Alvorlig blødning forekom hos 2,4 % (12/490) av pasientene som tok riociguat sammenlignet med 0/214 av placebopasientene. Alvorlig hemoptyse forekom hos 1 % (5/490) av pasientene som tok riociguat sammenlignet med 0/214 av pasientene som tok placebo, inkludert ett tilfelle med dødelig utfall. Alvorlige blødningshendelser inkluderte også 2 pasienter med vaginalblødning, 2 med blødning ved innstikk av kateter og 1 med subduralt hematom, hematemes og intraabdominal blødning.

## Hypotensjon

Riociguat har vasodilatoriske egenskaper som kan føre til redusert blodtrykk. Før riociguat forskrives, skal legen nøye vurdere om pasienter med visse underliggende tilstander kan bli påvirket negativt av vasodilatoriske effekter (f.eks. pasienter som behandles med antihypertensiver eller som har hvilende hypotensjon, hypovolemi, alvorlig obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt eller autonom dysfunksjon).

Riociguat må ikke brukes hos pasienter med et systolisk blodtrykk under 95 mmHg (se pkt. 4.3). Pasienter som er eldre enn 65 år har høyere risiko for hypotensjon. Forsiktighet skal derfor utvises ved administrasjon av riociguat hos disse pasientene.

## Nedsatt nyrefunksjon

Data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) er begrenset og det er ingen data for dialysepasienter. Riociguat er derfor ikke anbefalt til disse pasientene.

Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon var inkludert i de pivotale studiene. Det er økt riociguat eksponering hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Det er en høyere risiko for hypotensjon hos disse pasientene, og spesiell forsiktighet skal utvises under individuell dosetitrering.

## Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C). Riociguat er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt 4.3). PK-data viser at høyere riociguat eksponering ble observert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B) (se pkt. 5.2). Det skal utvises spesiell forsiktighet under individuell dosetitrering.

Det er ingen klinisk erfaring med riociguat hos pasienter med forhøyede leveraminotransferaser (>3 x øvre normalgrense (ULN)) eller med forhøyet direkte bilirubin (>2 x ULN) før initiering av behandling. Riociguat er ikke anbefalt til disse pasientene.

## Graviditet/prevensjon

Adempas er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinnelige pasienter, som kan bli gravide, må derfor bruke sikker prevensjon. Det anbefales å ta en graviditetstest hver måned.

## Pasienter som røyker

Plasmakonsentrasjonen av riociguat hos pasienter som røyker er redusert sammenlignet med ikke-røykere. Det kan være nødvendig med dosejustering hos pasienter som begynner eller slutter å røyke under behandling med riociguat (se pkt. 4.2 og 5.2).

## Samtidig bruk med andre legemidler

- Samtidig bruk av riociguat med sterke "multi pathway"-hemmere av cytokrom P450 (CYP) og P-glykoprotein (P-gp)/BCRP (brystkreftresistensprotein), som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), anbefales ikke på grunn av den markante økningen i riociguat eksponering (se pkt. 4.5 og 5.2).
- Samtidig bruk av riociguat med sterke CYP1A1-hemmere, som tyrosinkinasehemmeren erlotinib, og sterke hemmere av P-glykoprotein (P-gp)/BCRP (brystkreftresistensprotein), som det immunosuppressive midlet ciklosporin A, kan øke riociguat eksponeringen (se pkt. 4.5 og 5.2). Disse legemidlene skal brukes med forsiktighet. Blodtrykk skal overvåkes og dosereduksjon av riociguat skal vurderes.

### Adempas inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### Adempas inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakodynamiske interaksjoner

#### *Nitrater*

I en klinisk studie forsterket den høyeste dosen med Adempas (2,5 mg tablett tre ganger daglig) den blodtrykkssenkende effekten til sublingual nitroglyserin (0,4 mg) tatt fire og åtte timer etter inntak. Samtidig administrasjon av Adempas med en eller annen form for nitrat eller nitrogenoksidonor (som amylnitritt), inkludert narkotiske stoffer kalt "poppers", er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

#### *PDE 5-hemmere*

Prekliniske studier på dyr viste forsterket systemisk blodtrykkssenkende effekt når riociguat ble kombinert med enten sildenafil eller vardenafil. I noen tilfeller ble det observert forsterket systemisk blodtrykkssenkende effekt ved økte doser.

En eksplorativ interaksjonsstudie med sju pasienter med PAH som fikk stabil sildenafilbehandling (20 mg tre ganger daglig) viste forsterkede hemodynamiske effekter med enkeltdoser med riociguat (0,5 mg og 1 mg gitt sekvensielt). Dosser over 1 mg riociguat ble ikke undersøkt i denne studien. Det ble utført en kombinasjonsstudie på 12 uker med 18 pasienter med PAH som fikk stabil sildenafilbehandling (20 mg tre ganger daglig) og riociguat (1,0 mg til 2,5 mg tre ganger daglig) sammenlignet med kun sildenafil. I den langvarige forlengede delen av denne studien (ikke-kontrollert) resulterte samtidig bruk av sildenafil og riociguat i høy grad av seponering, hovedsakelig på grunn av hypotensjon. For denne kombinasjonen ble det ikke vist noen fordelaktig klinisk effekt i populasjonen som ble undersøkt.

Samtidig bruk av riociguat med PDE 5-hemmere (som sildenafil, tadalafil, vardenafil) er kontraindisert (se pkt. 4.2 og 4.3).

RESPITE var en 24-ukers ukontrollert studie som undersøkte overgangen fra PDE 5-hemmere til riociguat hos 61 voksne PAH-pasienter som fikk stabil behandling med PDE 5-hemmere. Alle pasientene var i WHO-funksjonsklasse III og 82 % mottok grunnbehandling med en endotelinreseptorantagonist (ERA). Ved overgang fra PDE 5-hemmere til riociguat var median tid uten behandling 1 dag for sildenafil og 3 dager for tadalafil. Generelt var sikkerhetsprofilen som ble observert i studien tilsvarende den som er sett i de pivotale studiene, uten rapportering av alvorlige bivirkninger i løpet av overgangsperioden. Hos seks av pasientene (10 %) oppsto minst én hendelse med klinisk forverring, inkludert 2 dødsfall som ikke var relatert til studielegemidlet. Endringer fra baseline indikerte gunstige effekter hos utvalgte pasienter, f.eks. forbedringer i 6MWD (+31 m), forbedrede nivåer av N-terminalt prohormon av hjerne-natriuretisk peptid (NT-proBNP) (-347 pg/ml), WHO funksjonsklasse I/II/III/IV (2/52/46/0 %) og hjerteindeks (+0,3 liter/minutt/m<sup>2</sup>).

#### *Warfarin/fenprokumon*

Samtidig behandling av riociguat og warfarin endret ikke protrombintiden induisert av antikoagulantene. Samtidig bruk av riociguat og andre kumarinderivater (f.eks. fenprokumon) forventes heller ikke å endre protrombintiden.

Mangel på farmakokinetiske interaksjoner mellom riociguat og CYP2C9-substratet warfarin ble demonstrert *in vivo*.

### *Acetylsalisylsyre*

Riociguat forlenget ikke blødningstiden forårsaket av acetylsalisylsyre og påvirket heller ikke trombocyttagregasjonen hos mennesker.

### Effekt av andre substanser på riociguat

Riociguat utskilles hovedsakelig via cytokrom P450-mediert (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) oksidativ metabolisme, direkte utskillelse av uendret riociguat via galle/feces samt renal utskillelse av uendret legemiddel via glomerulær filtrasjon.

Ketokonazol, som er klassifisert som en sterk hemmer av CYP3A4 og P-glykoprotein (P-gp), har *in vitro* vist seg å være en "multi pathway"-hemmer av CYP- og P-gp/BCRP (brystkrefresistensprotein) av riociguats metabolisme og utskillelse (se pkt. 5.2). Samtidig administrasjon av 400 mg ketokonazol én gang daglig førte til 150 % (opptil 370 %) økning i riociguats gjennomsnittlige AUC og 46 % økning i gjennomsnittlig  $C_{max}$ . Terminal halveringstid økte fra 7,3 til 9,2 timer, og total kroppsclearance ble redusert fra 6,1 til 2,4 liter/time.

Derfor anbefales ikke samtidig bruk med sterke "multi pathway"-hemmere av CYP- og P-gp/BCRP som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itraconazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) (se pkt. 4.4).

Legemidler som er sterke hemmere av P-gp/BCRP, f.eks. immunsuppressiv ciklosporin A, skal brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hemmere av UDP-glukuronyltransferasene (UGT) 1A1 og 1A9 kan potensielt øke eksponeringen for riociguatmetabolitten M-1, som er farmakologisk aktiv (farmakologisk aktivitet: 1/10 til 1/3 av riociguat). Ved samtidig administrasjon av disse stoffene skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

Av de rekombinante CYP-isoformene som ble undersøkt *in vitro*, katalyserte CYP1A1 dannelsen av riociguats hovedmetabolitt mest effektivt. Klassen av tyrosinkinasehemmere ble identifisert som potente hemmere av CYP1A1, der erlotinib og gefitinib viste det største hemmende potensialet *in vitro*. Legemiddel-legemiddelinteraksjoner ved hemming av CYP1A1 kan derfor resultere i økt riociguat eksponering, spesielt hos personer som røyker (se pkt. 5.2). Sterke CYP1A1-hemmere skal brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Riociguat viser redusert oppløselighet ved nøytral pH kontra lav pH. Samtidig behandling med legemidler som øker den øvre gastrointestinale pH-en, kan føre til lavere peroral biotilgjengelighet. Samtidig administrasjon av syrenøytraliserende aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid reduserte riociguats gjennomsnittlige AUC med 34 % og gjennomsnittlig  $C_{max}$  med 56 % (se pkt. 4.2). Antacida skal tas minst 2 timer før, eller 1 time etter riociguat.

Bosentan, som er rapportert å være en moderat induktor av CYP3A4, førte til reduksjon av steady state plasmakonsentrasjon av riociguat hos PAH-pasienter med 27 % (se pkt. 4.1 og 5.1). Ved samtidig administrasjon av bosentan skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av riociguat med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon for riociguat. Ved samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-induktorer skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

### *Røyking*

Riociguat eksponering reduseres med 50-60 % hos personer som røyker sigaretter (se pkt. 5.2). Pasienter rådes derfor til å slutte å røyke (se pkt. 4.2).



## Effekter av riociguat på andre legemidler

Riociguat og dets hovedmetabolitt er sterke hemmere av CYP1A1 *in vitro*. Klinisk relevante legemiddel-legemiddelinteraksjoner ved samtidig administrasjon av legemidler som hovedsakelig skilles ut via CYP1A1-mediert biotransformasjon, som erlotinib eller granisetron, kan derfor ikke utelukkes.

Riociguat og dets hovedmetabolitt er ikke hemmere eller induktorer av viktige CYP-isoformer (inkludert CYP3A4) eller transportmolekyler (f.eks. P-gp/BCRP) *in vitro* ved terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

Pasienter må ikke bli gravide under behandling med Adempas (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av riociguat (2,5 mg tre ganger daglig) og kombinasjons p-pillen med levonorgestrel og etinyløstradiol til friske, frivillige kvinner hadde ingen klinisk effekt av betydning på plasmanivåene til levonorgestrel og etinyløstradiol. Basert på denne studien og da riociguat ikke er en induktor av noen av de relevante metabolske enzymene, er det heller ikke forventet farmakokinetisk interaksjon med andre hormonelle prevensjonsmidler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med Adempas.

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av riociguat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet og overgang i placenta (se pkt. 5.3). Adempas er derfor kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Det anbefales å utføre månedlige graviditetstester.

### Amming

Det er ingen data tilgjengelig om bruk av riociguat hos kvinner som ammer. Data fra dyrestudier indikerer at riociguat skilles ut i melk. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal Adempas ikke brukes ved amming. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med dette legemidlet.

### Fertilitet

Det har ikke blitt utført spesifikke studier med riociguat på mennesker for å evaluere effekten på fertilitet. I en reproduksjonstoksisitetsstudie på rotte ble det sett vekttap, men det var ingen effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Om dette funnet er relevant for mennesker er ukjent.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Adempas har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet har blitt rapportert og kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter skal være oppmerksomme på hvordan de reagerer på dette legemidlet før de kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av Adempas har blitt evaluert i fase III-studier med 681 pasienter med CTEPH og PAH som fikk minst én dose riociguat (se pkt. 5.1).

De fleste bivirkningene forårsakes av avslapping i glatte muskelceller i vaskulaturen eller i mage-tarmkanalen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene, som forekom hos  $\geq 10\%$  av pasientene behandlet med Adempas (opptil 2,5 mg tre ganger daglig), var hodepine, svimmelhet, dyspepsi, perifert ødem, kvalme, diaré og oppkast.

Alvorlig hemoptyse og pulmonal blødning, inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt observert hos pasienter med CTEPH og PAH behandlet med Adempas (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen til Adempas hos pasienter med CTEPH og PAH fremsto som lignende, og bivirkninger identifisert fra placebokontrollerte kliniske studier på 12 og 16 uker er derfor presentert med sammenslått frekvens i tabellen nedenfor (se tabell 1).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert med Adempas er angitt i tabellen nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1:** Bivirkninger rapportert med Adempas i fase III-studier

MedDRA-organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Gastroenteritt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre)	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, Hodepine		
Hjertesykdommer		Palpitasjon	
Karsykdommer		Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hemoptyse, Epistakse, Tett nese	Pulmonal blødning*
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi, Diaré, Kvalme, Oppkast	Gastritt, Gastroøsofageal reflukssykdom, Dysfagi, Gastrointestinale og abdominale smerter, Forstoppelse, Abdominal distensjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem		

\* dødelig pulmonal blødning ble rapportert i ikke-kontrollerte, langvarige forlengelsesstudier

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som er beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Utsiktet overdosering ble rapportert med daglige doser på totalt 9 til 25 mg riociguat i 2-32 dager. Bivirkninger tilsvarte de som ble sett ved lavere doser (se pkt. 4.8).

Ved overdosering skal standard støttende tiltak tilpasses etter behov.

Ved uttalt hypotensjon kan aktiv kardiovaskulær støtte være nødvendig.

Basert på den høye plasmaproteinbindingsgraden er det ikke forventet at riociguat er dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihypertensiver (antihypertensiver for pulmonal arteriell hypertensjon)  
ATC-kode: C02KX05

#### Virkningsmekanisme

Riociguat stimulerer oppløselig guanylatsyklase (sGC), et enzym i det kardiopulmonale systemet og reseptoren for nitrogenoksid (NO). Når NO binder seg til sGC, katalyserer enzymet syntesen til signalmolekylet syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Intracellulær cGMP spiller en viktig rolle i å regulere prosesser som påvirker vaskulær tonus, proliferasjon, fibrose og inflammasjon.

Pulmonal hypertensjon er assosiert med endotel dysfunksjon, nedsatt syntese av NO og utilstrekkelig stimulering av NO-sGC-cGMP-banen.

Riociguat har en dobbel virkningsmekanisme. Den sensibiliserer sGC for endogen NO ved å stabilisere NO-sGC-bindingen. Riociguat stimulerer også sGC direkte uavhengig av NO.

Riociguat gjenoppretter NO-sGC-cGMP-banen og fører til økt produksjon av cGMP.

#### Farmakodynamiske effekter

Riociguat gjenoppretter NO-sGC-cGMP-banen, og dette fører til en signifikant forbedring av pulmonal vaskulær hemodynamikk og økt fysisk kapasitet.

Det er en direkte sammenheng mellom riociguatplasmakonsentrasjon og hemodynamiske parametre som systemisk og pulmonal vaskulær motstand, systolisk blodtrykk og hjerteminuttvolum.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Effekt hos pasienter med CTEPH*

En randomisert, dobbeltblindet, multinasjonal, placebokontrollert fase III-studie (CHEST-1) ble utført på 261 voksne pasienter med inoperabel pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH) (72 %) eller vedvarende eller tilbakevendende CTEPH etter pulmonal endarterektomi (PEA; 28 %). I løpet av de første 8 ukene ble riociguat dosetitrert annenhver uke basert på pasientens systoliske blodtrykk og tegn eller symptomer på hypotensjon til den optimale individuelle dosen ble oppnådd (område på 0,5 mg til 2,5 mg tre ganger daglig) og denne dosen ble opprettholdt i ytterligere 8 uker. Det primære endepunktet for studien var endringen fra baseline på 6-minutters gangtest (6MWD) ved siste besøk (uke 16) sammenlignet med placebo.

Ved siste besøk var økningen i 6MWD hos pasienter behandlet med riociguat 46 m (95 % konfidensintervall (KI): 25 m til 67 m,  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med placebo. Resultatene var konsistente hos de fleste undergruppene som ble evaluert (ITT-analyser, se tabell 2).

**Tabell 2:** Effekter av riociguat på 6MWD i CHEST-1 ved siste besøk

<b>Hele pasientpopulasjonen</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=88)</b>
Baseline (m) [SD]	342 [82]	356 [75]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	39 [79]	-6 [84]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI, [p-verdi]	46 25 til 67 [ $<0,0001$ ]	
<b>Pasientpopulasjon i funksjonsklasse III</b>	<b>Riociguat (n=107)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>
Baseline (m) [SD]	326 [81]	345 [73]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	38 [75]	-17 [95]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	56 29 til 83	
<b>Pasientpopulasjon i funksjonsklasse II</b>	<b>Riociguat (n=55)</b>	<b>Placebo (n=25)</b>
Baseline (m) [SD]	387 [59]	386 [64]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	45 [82]	20 [51]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	25 -10 til 61	
<b>Inoperabel pasientpopulasjon</b>	<b>Riociguat (n=121)</b>	<b>Placebo (n=68)</b>
Baseline (m) [SD]	335 [83]	351 [75]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	44 [84]	-8 [88]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	54 29 til 79	
<b>Pasientpopulasjon med CTEPH etter PEA</b>	<b>Riociguat (n=52)</b>	<b>Placebo (n=20)</b>
Baseline (m) [SD]	360 [78]	374 [72]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	27 [68]	1,8 [73]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	27 -10 til 63	

Forbedring i fysisk kapasitet ble fulgt av en forbedring av en rekke klinisk relevante sekundære endepunkter. Disse funnene var i overensstemmelse med forbedringer av ytterligere hemodynamiske parametre.

**Tabell 3:** Effekter av riociguat i CHEST-1 på PVR, NT-proBNP og WHO-funksjonsklasse ved siste besøk

<b>PVR</b>	<b>Riociguat (n=151)</b>	<b>Placebo (n=82)</b>
Baseline (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Placebojustert differanse (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % KI, [p-verdi]	-246,4 -303,3 til -189,5 [ $<0,0001$ ]	
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat (n=150)</b>	<b>Placebo (n=73)</b>
Baseline (ng/liter) [SD]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (ng/liter) [SD]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Placebojustert differanse (ng/liter) 95 % KI, [p-verdi]	-444,0 -843,0 til -45,0 [ $<0,0001$ ]	
<b>Endring i WHO-funksjonsklasse</b>	<b>Riociguat (n=173)</b>	<b>Placebo (n=87)</b>
Forbedret	57 (32,9 %)	13 (14,9 %)
Stabil	107 (61,8 %)	68 (78,2 %)
Forverret	9 (5,2 %)	6 (6,9 %)
p-verdi	0,0026	

PVR=pulmonal vaskulær motstand

Bivirkninger som førte til seponering forekom med en tilsvarende frekvens i begge behandlingsgruppene (Riociguat med individuell dosetitrering (IDT) 1,0–2,5 mg, 2,9 %. Placebo, 2,3 %).

### Langtidsbehandling

En åpen forlengelsesstudie (CHEST-2) inkluderte 237 pasienter som hadde fullført CHEST-1. I CHEST-2 fikk alle pasientene en individuell riociguatdose med opptil 2,5 mg tre ganger daglig. Gjennomsnittlig endring i 6MWD fra baseline til uke 12 (siste observasjon inntil uke 12) i CHEST-2 (28 uker i studien for CHEST-1 + CHEST-2) var 57 m i den tidligere 1,0-2,5 mg riociguatgruppen og 43 m i den tidligere placebogruppen. Bedring i 6MWD vedvarte i 2 år i CHEST-2. Gjennomsnittlig endring fra baseline for hele populasjonen (N=237) var 57 m ved 6 måneder (n=218), 51 m ved 9 måneder (n=219), 52 m ved 12 måneder (n=209) og 48 m ved 24 måneder (n=193).

Sannsynligheten for overlevelse var 97 % ved 1 år, 93 % ved 2 år og 89 % ved 3 år. Overlevelse 1., 2. og 3. året var henholdsvis 97 %, 94 % og 90 % for pasienter i WHO-funksjonsklasse II ved baseline og henholdsvis 97 %, 93 % og 88 % for pasienter i WHO-funksjonsklasse III ved baseline.

### *Effekt hos pasienter med PAH*

En randomisert, dobbeltblindet, multinasjonal placebokontrollert fase III-studie (PATENT-1) ble utført på 443 voksne pasienter med PAH (individuell dosetitrering av riociguat med opptil 2,5 mg tre ganger daglig: n=254, placebo: n=126, riociguat fiksert dosering med opptil 1,5 mg (eksplorativ dosearm, ingen statistisk testing utført, n=63)). Pasientene var enten tidligere ubehandlet (50 %) eller tidligere behandlet med en ERA (43 %) eller en prostasyklinanalog (inhalert (iloprost), peroralt (beraprost) eller subkutan (treprostini), 7 %) og hadde fått diagnosen idiopatisk eller arvelig PAH (63,4 %), PAH forbundet med bindevevssykdom (25,1 %) og medfødt hjertesykdom (7,9 %).

I løpet av de første 8 ukene ble riociguat dosetitrert annenhver uke basert på pasientens systoliske blodtrykk og tegn eller symptomer på hypotensjon til den optimale individuelle dosen ble nådd (område på 0,5 mg til 2,5 mg tre ganger daglig) og denne dosen ble opprettholdt i ytterligere 4 uker. Det primære endepunktet for studien var endringen fra baseline i 6MWD ved siste besøk (uke 12) sammenlignet med placebo.

Ved siste besøk var økningen i 6MWD med individuell dosetitrering (IDT) av riociguat 36 m (95 % KI: 20 m til 52 m,  $p < 0,0001$ ) sammenlignet med placebo. For tidligere ubehandlede pasienter ( $n=189$ ) var forbedringen 38 m og for tidligere behandlede pasienter ( $n=191$ ) var den 36 m (ITT-analyser, se tabell 4). Ytterligere eksplorative subgruppeanalyser avdekket en behandlingseffekt på 26 m (95 % KI: 5 m til 46 m) for pasienter som tidligere var behandlet med ERA ( $n=167$ ) og en behandlingseffekt på 101 m (95 % KI: 27 m til 176 m) for pasienter som tidligere var behandlet med prostasyklinanaloger ( $n=27$ ).

**Tabell 4:** Effekt av riociguat på 6MWD i PATENT-1 ved siste besøk

<b>Hele pasientpopulasjonen</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=63)</b>
Baseline (m) [SD]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI, [p-verdi]	36 20 til 52 [ $<0,0001$ ]		
<b>Pasienter i funksjonsklasse III</b>	<b>Riociguat IDT (n=140)</b>	<b>Placebo (n=58)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=39)</b>
Baseline (m) [SD]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	31 [64]	-27 [98]	29 [94]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	58 35 til 81		
<b>Pasienter i funksjonsklasse II</b>	<b>Riociguat IDT (n=108)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=19)</b>
Baseline (m) [SD]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	10 -11 til 31		
<b>Tidligere ubehandlet pasientpopulasjon</b>	<b>Riociguat IDT (n=123)</b>	<b>Placebo (n=66)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=32)</b>
Baseline (m) [SD]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	38 14 til 62		
<b>Tidligere behandlet pasientpopulasjon</b>	<b>Riociguat IDT (n=131)</b>	<b>Placebo (n=60)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=31)</b>
Baseline (m) [SD]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (m) [SD]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Placebojustert differanse (m) 95 % KI	36 15 til 56		

Forbedring i fysisk kapasitet ble fulgt av forbedring av en rekke klinisk relevante sekundære endepunkter. Disse funnene var i overensstemmelse med forbedringer av ytterligere hemodynamiske parametre (se tabell 5).

**Tabell 5:** Effekter av riociguat hos PATENT-1 på PVR og NT-proBNP ved siste besøk

<b>PVR</b>	<b>Riociguat IDT (n=232)</b>	<b>Placebo (n=107)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=58)</b>
Baseline (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Gjennomsnittlig endring fra PVR-baseline (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) [SD]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Placebojustert differanse (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ) 95 % KI, [p-verdi]	-225,7 -281,4 til -170,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>NT-proBNP</b>	<b>Riociguat IDT (n=228)</b>	<b>Placebo (n=106)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=54)</b>
Baseline (ng/liter) [SD]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Gjennomsnittlig endring fra baseline (ng/liter) [SD]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Placebojustert differanse (ng/liter) 95 % KI, [p-verdi]	-431,8 -781,5 til -82,1 [ $<0,0001$ ]		
<b>Endring i WHO-funksjonsklasse</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=125)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=63)</b>
Forbedret	53 (20,9 %)	18 (14,4 %)	15 (23,8 %)
Stabil	192 (75,6 %)	89 (71,2 %)	43 (68,3 %)
Forverret	9 (3,6 %)	18 (14,4 %)	5 (7,9 %)
p-verdi	0,0033		

Pasienter behandlet med riociguat opplevde en signifikant forsinkelse i tiden til klinisk forverring sammenlignet med pasienter behandlet med placebo ( $p = 0,0046$ , stratifisert log-rank-test) (se tabell 6).

**Tabell 6:** Effekter av riociguat hos PATENT-1 om tilfeller med klinisk forverring

<b>Tilfeller med klinisk forverring</b>	<b>Riociguat IDT (n=254)</b>	<b>Placebo (n=126)</b>	<b>Riociguat fiksert (n=63)</b>
Pasienter med en hvilken som helst klinisk forverring	3 (1,2 %)	8 (6,3 %)	2 (3,2 %)
Dødsfall	2 (0,8 %)	3 (2,4 %)	1 (1,6 %)
Sykehusinnleggelse på grunn av PH	1 (0,4 %)	4 (3,2 %)	0
Reduksjon i 6MWD på grunn av PH	1 (0,4 %)	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Vedvarende forverring av funksjonsklasse på grunn av PH	0	1 (0,8 %)	0
Start av ny PH-behandling	1 (0,4 %)	5 (4,0 %)	1 (1,6 %)

Pasienter behandlet med riociguat viste signifikant forbedring i Borg CR 10-dyspnéscore (gjennomsnittlig endring fra baseline (SD): riociguat -0,4 (2), placebo 0,1 (2),  $p = 0,0022$ ).

Bivirkninger som førte til seponering forekom sjeldnere i begge behandlingsgruppene med riociguat enn i placebogruppen (Riociguat IDT 1,0–2,5 mg, 3,1 %. Riociguat fiksert, 1,6 %. Placebo, 7,1 %).

#### Langtidsbehandling

En åpen forlengelsesstudie (PATENT-2) inkluderte 396 pasienter som hadde fullført PATENT-1 ved avslutningsdatoen. I PATENT-2 fikk alle pasientene en individuell riociguatdose med opptil 2,5 mg tre ganger daglig. Den gjennomsnittlige endringen i 6MWD fra baseline til uke 12 (siste observasjon



inntil uke 12) i PATENT-2 (24 ukers studie for PATENT-1 + PATENT-2) var 52 m i gruppen som tidligere hadde fått 1,0-2,5 mg riociguat, 45 m i gruppen som tidligere hadde fått placebo og 52 m i gruppen som tidligere hadde fått 1,0-1,5 mg riociguat. Bedring i 6MWD vedvarte i 2 år i PATENT-2. Gjennomsnittlig endring fra baseline for hele populasjonen (N=396) var 53 m ved 6 måneder (n=366), 52 m ved 9 måneder (n=354), 50 m ved 12 måneder (n=351) og 46 m ved 24 måneder (n=316).

Sannsynligheten for overlevelse var 97 % ved 1 år, 93 % ved 2 år og 88 % ved 3 år. Overlevelse det 1., 2. og 3. året var henholdsvis 98 %, 96 % og 93 % for pasienter i WHO-funksjonsklasse II ved baseline og henholdsvis 96 %, 91 % og 84 % for pasienter i WHO-funksjonsklasse III ved baseline.

#### *Pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med idiopatisk interstitiell pneumoni (PH-IIP)*

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase II-studie (RISE-IIP) som undersøkte effekt og sikkerhet av riociguat hos pasienter med symptomatisk pulmonal hypertensjon assosiert med idiopatiske interstitielle pneumonier (PH-IIP), ble tidlig avsluttet på grunn av en økt risiko for dødelighet og alvorlige bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med riociguat, samt manglende effekt. Flere pasienter som tok riociguat døde (11 % vs. 4 %) og flere fikk alvorlige bivirkninger (37 % vs. 23 %) i hovedfasen av studien. I den langvarige forlengelsesstudien døde flere pasienter som byttet fra placebogruppen til riociguatgruppen (21 %) enn i gruppen som fortsatte med riociguat (3 %).

Riociguat er derfor kontraindisert hos pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med idiopatiske interstitielle pneumonier (IIP)(se pkt 4.3)

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Adempas i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av pulmonal hypertensjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten til riociguat er høy (94 %). Riociguat absorberes raskt og maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) oppnås 1-1,5 timer etter tablettinntak. Inntak sammen med mat ga en lett redusert AUC for riociguat og  $C_{max}$  ble redusert med 35 %.

Biotilgjengeligheten (AUC og  $C_{max}$ ) er tilsvarende for Adempas administrert peroralt som en knust tablett blandet i eplemos eller vann, sammenlignet med en hel tablett (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding hos mennesker er høy med ca. 95 %. Serumalbumin og alfa-1-syreglykoprotein er hovedkomponentene ved proteinbinding. Distribusjonsvolumet er moderat med distribusjonsvolum ved steady state på ca. 30 liter.

### Biotransformasjon

N-demetylering katalysert av CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 og CYP2J2 er hovedmekanismen bak biotransformasjonen av riociguat og danner den sirkulerende aktive hovedmetabolitten, M-1 (farmakologisk aktivitet: 1/10–1/3 av riociguat) som metaboliseres ytterligere til det farmakologisk inaktive N-glukuronid.

CYP1A1 katalyserer dannelsen av riociguats hovedmetabolitt i lever og lunger, og blir induisert av polysykliske aromatiske hydrokarboner som finnes i f.eks. sigarettøyk.

## Eliminasjon

Total riociguat (modersubstans og metabolitter) utskilles både renalt (33-45 %) og via galle/feces (48-59 %). Ca. 4-19 % av den administrerte dosen utskilles som uendret riociguat via nyrene. Ca. 9-44 % av den administrerte dosen finnes som uendret riociguat i feces.

*In vitro*-data viser at riociguat og dets hovedmetabolitt er substrater for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og BCRP (brystkreftresistensprotein). Med en systemisk clearance på ca. 3-6 liter/time kan riociguat klassifiseres som et legemiddel med lav clearance.

Eliminasjonshalveringstid er ca. 7 timer hos friske frivillige og ca. 12 timer hos pasienter.

## Linearitet

Farmakokinetikken til riociguat er lineær fra 0,5 til 2,5 mg. Interindividuell variasjon (CV) av riociguat eksponering (AUC) for alle dosene er ca. 60 %.

## Spesielle populasjoner

### *Kjønn*

Farmakokinetiske data avdekket ingen relevante kjønnsbaserte forskjeller i eksponeringen for riociguat.

### *Pediatrik populasjon*

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til riociguat hos pediatriske pasienter.

### *Eldre populasjon*

Eldre pasienter (65 år eller eldre) viste høyere plasmakonsentrasjoner enn yngre pasienter med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 40 % høyere hos eldre, hovedsakelig på grunn av redusert (åpenbar) total og renal clearance.

### *Interetniske forskjeller*

Farmakokinetiske data viser ingen relevante interetniske forskjeller.

### *Forskjellige vekt kategorier*

Farmakokinetiske data viser ingen relevante vektbaserte forskjeller i eksponeringen for riociguat.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med cirrhose (ikke-røykere) med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) økte gjennomsnittlig AUC for riociguat med 35 % sammenlignet med friske frivillige. Dette er innenfor normal intraindividuell variasjon. Hos pasienter med cirrhose (ikke-røykere) med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B) ble gjennomsnittlig AUC økt med 51 % sammenlignet med friske frivillige. Det finnes ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh C).

Pasienter med ALAT >3 x ULN og bilirubin >2 x ULN ble ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Totalt sett var gjennomsnittlige dose- og vektnormaliserte eksponeringsverdier for riociguat høyere hos personer med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Korresponderende verdier for hovedmetabolitten var høyere hos personer med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske frivillige. Hos personer som ikke røykte og som hadde lett (kreatininclearance 80-50 ml/minutt), moderat (kreatininclearance <50-30 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance <30 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, økte plasmakonsentrasjonen (AUC) for riociguat med henholdsvis 53 %, 139 % eller 54 %.

Data hos pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt er begrenset, og det finnes ingen data for dialysepasienter.

På grunn av den høye plasmaproteinbindingsgraden er det ikke forventet at riociguat er dialyserbart.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdoser, fototoksitet, gentoksitet og karsinogenitet.

Effekter observert i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering var hovedsakelig forårsaket av forsterket farmakodynamisk aktivitet av riociguat (hemodynamiske effekter og avslappende effekter på glatt muskulatur).

Hos voksende, unge og halv voksnede rotter ble det sett effekter på bendannelse. Hos unge rotter besto endringene av fortykkelse av trabekelbenet og av hyperostose og remodellering av knokkelen ved metafysen og diafysen mens det hos halv voksnede rotter ble observert en generell økning i benmasse. Slike effekter ble ikke observert hos voksne rotter.

I en fertilitetsstudie på rotte forekom redusert testikkelvekt ved systemisk eksponering på ca. sju ganger human eksponering, men det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hanner eller hunner. Det ble sett moderat passasje over placentabarrieren. Utviklingstoksitetsstudier på rotte og kanin har vist reproduksjonstoksitet for riociguat. Hos rotte ble det observert en økt hyppighet av misdannelser i hjertet samt redusert gestasjonshyppighet på grunn av tidlig resorpsjon ved maternal systemisk eksponering for ca. 7 ganger human eksponering (2,5 mg tre ganger daglig). Hos kanin ble det sett abort og føtal toksitet som startet ved systemisk eksponering på ca. 3 ganger human eksponering (2,5 mg tre ganger daglig).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Krysspovidon (type B)  
Hypromellose 5 cP  
Magnesiumstearat  
Laktosemonohydrat  
Natriumlaurilsulfat

#### Filmdrasjering:

Hydroksypropylcellulose  
Hypromellose 3 cP  
Propylenglykol (E 1520)  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172) (kun i 1 mg, 1,5 mg, 2 mg og 2,5 mg tabletter)  
Jernoksid, rødt (E 172) (kun i 2 mg og 2,5 mg tabletter)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger av PP/aluminiumsfolie.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Adempas 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/001

EU/1/13/907/002

EU/1/13/907/003

EU/1/13/907/016

Adempas 1 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/004

EU/1/13/907/005

EU/1/13/907/006

EU/1/13/907/017

Adempas 1,5 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/007

EU/1/13/907/008

EU/1/13/907/009

EU/1/13/907/018

Adempas 2 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/010

EU/1/13/907/011

EU/1/13/907/012

EU/1/13/907/019

Adempas 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/907/013

EU/1/13/907/014

EU/1/13/907/015

EU/1/13/907/020

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2014

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### YTRE ESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tablett  
Adempas 1 mg filmdrasjerte tablett  
Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tablett  
Adempas 2 mg filmdrasjerte tablett  
Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tablett  
riociguatum

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg eller 2,5 mg riociguat.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 filmdrasjerte tablett  
84 filmdrasjerte tablett  
90 filmdrasjerte tablett  
294 filmdrasjerte tablett

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer (logo)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

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

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER - PAKNINGER MED 42, 84, 90, 294 TABLETTER, FILMDRASJERTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer (Logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

MA  
TI  
ON  
TO  
FR  
LØ  
SØ



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Adempas 0,5 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Adempas 1 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Adempas 1,5 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Adempas 2 mg tabletter, filmdrasjerte**

**Adempas 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte**

riociguat

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Adempas er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Adempas
3. Hvordan du bruker Adempas
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Adempas
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Adempas er og hva det brukes mot**

Adempas inneholder virkestoffet riociguat. Riociguat er en type legemiddel som kalles guanylatsyklasestimulator (sGC). Det virker ved å utvide lungearteriene (blodårene som forbinder hjertet med lungene), og på denne måten gjør det lettere for hjertet å pumpe blod gjennom lungene. Adempas kan brukes til behandling av voksne med visse former for pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungearteriene), en tilstand der disse blodårene innsnevres og hjertet må arbeide hardere for å pumpe blod gjennom dem og som medfører høyt blodtrykk i blodårene. Fordi hjertet må arbeide hardere enn normalt føler personer med pulmonal hypertensjon seg trette, svimle og kortpustede. Ved å utvide de innsnevrede arteriene fører Adempas til forbedret evne til fysisk aktivitet.

Adempas brukes til behandling av to ulike former for pulmonal hypertensjon:

- **pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH).**  
Ved CTEPH er blodårene i lungene blokkert eller innsnevret av blodpropper. Adempas kan brukes hos pasienter med CTEPH som ikke kan opereres, eller etter kirurgi hos pasienter der økt blodtrykk i lungene vedvarer eller kommer tilbake.
- **visse former for pulmonal arteriell hypertensjon (PAH).**  
Ved PAH er veggene i blodårene i lungene blitt tykkere og blodårene trangere. Adempas skal kun forskrives for visse former for PAH, dvs. idiopatisk PAH (der årsaken til PAH er ukjent), arvelig PAH og PAH forårsaket av bindevevssykdom. Legen din vil undersøke dette. Adempas kan tas alene eller sammen med visse andre legemidler som brukes til å behandle PAH.

## 2. Hva du må vite før du bruker Adempas

### Bruk ikke Adempas dersom:

- du tar visse legemidler som kalles **PDE 5-hemmere** (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Disse legemidlene brukes i behandling av høyt blodtrykk i lungearteriene (PAH) eller ved potensproblemer (erektile dysfunksjon).
- du har **alvorlige leverproblemer** (alvorlig nedsatt leverfunksjon, såkalt Child-Pugh C).
- du er **allergisk** overfor riociguat eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du er **gravid**.
- du tar en eller annen form for **nitrat** eller **nitrogenoksidonor** (f.eks. amylnitritt), legemidler som ofte brukes til å behandle høyt blodtrykk, brystsmertor eller hjertesykdom. Dette inkluderer også narkotiske stoffer kalt "poppers".
- du har **lavt blodtrykk** (systolisk blodtrykk på under 95 mmHg) før første gangs behandling med dette legemidlet.
- du har høyt blodtrykk i lungekretsløpet som følge av arr i lungene av ukjente årsaker (lungefibrose)

Dersom noe av dette gjelder for deg, må du **snakke med legen din først** og ikke ta Adempas.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Adempas dersom:

- du nylig har hatt alvorlig **blødning fra lungene**, eller dersom du har gjennomgått behandling for å stoppe **oppbløsing av blod** (bronkialarterieembolisering).
- du tar **blodfortynnende legemidler** (antikoagulanter) ettersom dette kan forårsake blødning fra lungene. Legen din vil overvåke deg regelmessig.
- du føler deg **kortpustet** under behandling med dette legemidlet. Dette kan være forårsaket av væskeansamling i lungene. Snakk med legen din hvis dette skjer.
- du har symptomer på **lavt blodtrykk** (hypotensjon), slik som svimmelhet, ørhet eller besvimelse, eller du tar blodtrykkssenkende legemidler eller legemidler som øker vannlatingen, eller du har problemer med hjertet eller blodsirkulasjonen. Legen kan bestemme at blodtrykket ditt skal overvåkes. Dersom du er eldre enn 65 år, har du økt risiko for å få lavt blodtrykk.
- **nyrene dine ikke fungerer som de skal** (kreatininclearance <30 ml/minutt), eller dersom du får **dialyse**, da samtidig bruk av dette legemidlet ikke anbefales.
- du har **moderate leverproblemer** (nedsatt leverfunksjon, såkalt Child Pugh B).
- dersom du begynner eller slutter å **røyke** under behandling med dette legemidlet, fordi dette kan påvirke nivå av riociguat i blodet ditt.

Du vil kun få Adempas for spesielle former for pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), se avsnitt 1. Det finnes ingen erfaring med bruk av Adempas for andre former for PAH. Bruk av Adempas for andre former av PAH er derfor ikke anbefalt. Legen din vil undersøke om Adempas passer for deg.

### Barn og ungdom

Bruk av Adempas hos barn og ungdom (under 18 år) skal unngås, da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt for denne aldersgruppen.

### Andre legemidler og Adempas

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt legemidler som brukes mot:

- høyt blodtrykk eller hjertesykdom (f.eks. nitrater og amylnitritt i en eller annen form), da du ikke må ta disse legemidlene sammen med Adempas.
- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (lungearteriene), da du ikke må ta visse legemidler (sildenafil og tadalafil) sammen med Adempas. Andre legemidler mot høyt blodtrykk i blodårene i lungene (PAH), f.eks. bosentan og iloprost, kan brukes sammen med Adempas, men du skal fortsatt informere legen din.
- impotens (som sildenafil, tadalafil, vardenafil), da du ikke må ta disse legemidlene sammen med Adempas.



- soppinfeksjoner (som ketokonazol, itrakonazol).
- HIV-infeksjon (som ritonavir).
- epilepsi (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital).
- depresjon (prikkperikum/johannesurt).
- forhindring av avstøtning av transplanterte organer (ciklosporin).
- smerter i ledd og muskler (niflumsyre).
- kreft (som erlotinib, gefitinib).
- magesykdom eller halsbrann (syrenøytraliserende midler som aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid). Disse syrenøytraliserende legemidlene må tas minst to timer før eller én time etter inntak av Adempas.
- kvalme, oppkast (sykdomsfølelse) (som granisetron).

### **Røyking**

Dersom du røyker, anbefales det at du slutter ettersom røyking kan redusere effekten av disse tablettene. Kontakt lege dersom du røyker eller hvis du slutter å røyke under behandling.

### **Graviditet og amming**

#### *Graviditet*

Du skal ikke ta Adempas under graviditet. Dersom det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke andre former for sikker prevensjon mens du tar disse tablettene. Du bør ta månedlige graviditetstester. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### *Amming*

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme, fordi det kan skade barnet ditt. Du bør ikke amme mens du tar dette legemidlet. Legen din vil sammen med deg bestemme om du enten bør slutte å amme eller stoppe behandlingen med Adempas.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Adempas har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake bivirkninger som svimmelhet. Du bør være klar over bivirkningene til dette legemidlet før du kjører eller bruker maskiner (se avsnitt 4).

### **Adempas inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **Adempas inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Adempas**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandling skal bare startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av CTEPH eller PAH. I løpet av de første ukene av behandlingen vil legen din måle blodtrykket ditt med regelmessige intervaller. Adempas er tilgjengelig i forskjellige styrker, og ved å kontrollere blodtrykket regelmessig i begynnelsen av behandlingen, kan legen din sikre at du tar riktig dose.

### Knuste tabletter:

Dersom du har problemer med å svelge hele tablett, rådfør deg med legen din om andre måter du kan ta Adempas på. Tablett kan knuses og blandes med vann eller bløt mat, som eplemos, rett før du tar den.

### **Dose**

Den anbefalte startdosen er én 1 mg tablett tre ganger daglig i to uker.

Tablett skal tas tre ganger daglig med ca. 6 til 8 timers mellomrom. De kan tas med eller uten mat. Hvis du imidlertid har økt tendens til å lavt blodtrykk (hypotensjon), bør du ikke bytte på å ta Adempas med mat eller uten mat, da det kan påvirke hvordan du reagerer på Adempas.

Legen din vil øke dosen annenhver uke til maksimalt 2,5 mg tre ganger daglig (maksimal daglig dose på 7,5 mg) med mindre du får bivirkninger eller svært lavt blodtrykk. I slike tilfeller vil legen forskrive Adempas med den høyeste dosen som passer for deg. For noen pasienter kan en lavere dose tre ganger daglig være tilstrekkelig. Den optimale dosen vil bli bestemt av legen din.

### *Spesielle hensyn for pasienter med nyre- eller leverproblemer*

Kontakt legen din dersom du har nyre- eller leverproblemer. Det kan være behov for å justere dosen din. Dersom du har alvorlige problemer med leveren (såkalt Child Pugh C) skal du ikke ta Adempas.

### *65 år eller eldre*

Dersom du er 65 år eller eldre, vil legen din være ekstra forsiktig ved dosejustering av Adempas, fordi du kan ha økt risiko for lavt blodtrykk.

### *Spesielle hensyn for pasienter som røyker*

Rådfør deg med lege dersom du begynner eller slutter å røyke under behandling med dette legemidlet. Det kan være behov for å justere dosen din.

### **Dersom du tar for mye av Adempas**

Kontakt lege dersom du har tatt flere tabletter enn du skal og får bivirkninger (se avsnitt 4). Hvis blodtrykket faller (som kan få deg til å føle deg svimmel), kan du ha behov for legehjelp umiddelbart.

### **Dersom du har glemt å ta Adempas**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du går glipp av en dose, fortsetter du med neste dose som planlagt.

### **Dersom du avbryter behandling med Adempas**

Ikke avbryt behandlingen med dette legemidlet uten å snakke med legen din først, fordi dette legemidlet forhindrer utvikling av sykdommen. Hvis behandlingen må stoppes i tre dager eller mer, skal du kontakte legen din før du starter behandlingen igjen.

### **Dersom du bytter mellom sildenafil eller tadalafil, og Adempas**

- Dersom du slutter å bruke sildenafil, må du vente i minst 24 timer før du tar Adempas.
- Dersom du slutter å bruke tadalafil, må du vente i minst 48 timer før du tar Adempas.
- Dersom du slutter å bruke Adempas og skal bytte til et annet legemiddel som kalles en PDE 5-hemmer (f.eks. sildenafil eller tadalafil) må du vente i minst 24 timer fra siste dose med Adempas før du tar PDE 5-hemmeren.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De **alvorligste** bivirkningene er:

- **opphosting av blod** (hemoptyse) (vanlig bivirkning, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer),
- **akutt blødning fra lungene** (pulmonal blødning). Kan føre til opphosting av blod. Tilfeller med dødelig utfall er sett (mindre vanlig bivirkning, kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Dersom dette skjer, **må du kontakte legen umiddelbart** fordi du kan ha behov for øyeblikkelig medisinsk behandling.

#### Samlet liste over mulige bivirkninger:

**Svært vanlige:** kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- hodepine
- svimmelhet
- fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- hevelser i armer og bein (perifert ødem)
- diaré
- kvalme eller oppkast

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- betennelse i magen (gastritt)
- betennelse i fordøyelsessystemet (gastroenteritt)
- redusert antall røde blodceller (anemi) sett som blek hud, svakhet eller kortpustethet
- følelse av uregelmessige, harde eller raske hjerteslag (palpitasjon)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- neseblødning (epistakse)
- vanskeligheter med å puste gjennom nesen (tett nese)
- smerter i magen, tarmene eller buken (gastrointestinale og abdominale smerter)
- halsbrann (gastroøsofageal reflukssykdom)
- vanskeligheter med å svelge (dysfagi)
- forstoppelse
- oppblåsthet (abdominal distensjon)

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Adempas

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter "Utløpsdato / EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetningen av Adempas

- **Virkestoff** er riociguat.
  - Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tablett*  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,5 mg riociguat.
  - Adempas 1 mg filmdrasjerte tablett*  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg riociguat.
  - Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tablett*  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,5 mg riociguat.
  - Adempas 2 mg filmdrasjerte tablett*  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg riociguat.
  - Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tablett*  
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg riociguat.
- **Andre innholdsstoffer** er:
  - Tablettkjerne:* mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon (type B), hypromellose 5 cP, laktosemonohydrat, magnesiumstearat og natriumlaurilsulfat (se slutten av avsnitt 2 for ytterligere informasjon om laktose).
  - Filmdrasjering:* hydroksypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylenglykol (E 1520) og titandioksid (E 171).
  - Adempas tablett med 1 mg, 1,5 mg inneholder også: gult jernoksid (E 172).
  - Adempas tablett med 2 mg og 2,5 mg inneholder også: gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).

### Hvordan Adempas ser ut og innholdet i pakningen

Adempas er en filmdrasjert tablett:

*Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tablett*

- *Tablett 0,5 mg:* hvite, runde, bikonvekse tablett på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 0,5 og en "R" på den andre siden.

*Adempas 1 mg filmdrasjerte tablett*

- *Tablett 1 mg:* lysegule, runde, bikonvekse tablett på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 1 og en "R" på den andre siden.

*Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tablett*

- *Tablett 1,5 mg:* guloransje, runde, bikonvekse tablett på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 1,5 og en "R" på den andre siden.

*Adempas 2 mg filmdrasjerte tablett*

- *Tablett 2 mg:* lyst oransje, runde, bikonvekse tablett på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 2 og en "R" på den andre siden.

*Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tablett*

- *Tablett 2,5 mg:* rødoransje, runde, bikonvekse tablett på 6 mm, merket med Bayer-korset på den ene siden og 2,5 og en "R" på den andre siden.

De er tilgjengelige i pakninger med:

- 42 tablett: to gjennomsiktede kalenderblistre med 21 tablett i hver.
- 84 tablett: fire gjennomsiktede kalenderblistre med 21 tablett i hver.
- 90 tablett: fem gjennomsiktede blistre med 18 tablett i hver.
- 294 tablett: fjorten gjennomsiktede kalenderblistre med 21 tablett i hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**Tilvirker**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: + 351 214465700cl@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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.