|  |
| --- |
| Dette dokumentet er den godkjente produktinformasjonen for Adempas. Endringer siden forrige prosedyre som påvirker produktinformasjonen (EMEA/H/C/002737/X/0041) er uthevet.  Mer informasjon finnes på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/Adempas> |

**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 *(riociguatum)*.

Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg riociguat *(riociguatum)*.

Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1,5 mg riociguat *(riociguatum)*.

Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg riociguat *(riociguatum)*.

Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg riociguat *(riociguatum)*.

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)

*Voksne*

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 (se pkt. 5.1).

*Pediatriske pasienter*

Adempas er indisert til behandling av PAH hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med WHO‑funksjonsklasse II til III i kombinasjon med endotelinreseptorantagonister (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

*Startdose*

Den anbefalte startdosen er 1 mg 3 ganger daglig i to uker. Tablettene skal tas 3 ganger daglig med ca. 6 til 8 timers mellomrom (se pkt. 5.2).

*Titrering*

Voksne pasienter

Dosen skal økes med 0,5 mg 3 ganger daglig i intervaller på 2 uker til maksimalt 2,5 mg 3 ganger daglig hvis det systoliske blodtrykket er ≥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 3 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 3 ganger daglig.

Pediatriske PAH‑pasienter i alderen 6 til < 18 år med kroppsvekt ≥ 50 kg

Adempas er tilgjengelig for bruk hos pediatriske pasienter som en tablett til personer som veier ≥ 50 kg.

Dosen med riociguat skal titreres basert på pasientens systoliske blodtrykk og generelle tolerabilitet, i henhold til behandlende leges/helsepersonells vurdering. Hvis pasienten ikke har noen tegn eller symptomer på hypotensjon og det systoliske blodtrykket er ≥ 90 mmHg for aldersgruppen 6 til < 12 år eller ≥ 95 mmHg for aldersgruppen 12 til < 18 år, skal dosen økes i intervaller på 2 uker med 0,5 mg 3 ganger daglig til en maksdose på 2,5 mg 3 ganger daglig.

Hvis systolisk blodtrykk faller under disse spesifiserte verdiene, skal dosen opprettholdes så lenge pasienten ikke viser noen tegn eller symptomer på hypotensjon. Hvis det systoliske blodtrykket på noe tidspunkt under opptitreringsfasen faller under de spesifiserte verdiene, og pasienten viser tegn eller symptomer på hypotensjon, skal gjeldende dose reduseres med 0,5 mg 3 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) for voksne og pediatriske pasienter som veier minst 50 kg.

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.

Pediatriske pasienter med PAH, som veier under 50 kg

Adempas er tilgjengelig som granulat til mikstur, suspensjon til behandling av pediatriske pasienter med PAH, som er minst 6 år gamle og veier under 50 kg – se preparatomtalen for Adempas granulat til mikstur, suspensjon for ytterligere informasjon. Pasienter kan bytte mellom tabletter og mikstur, suspensjon under behandlingen som følge av endringer i kroppsvekt.

*Seponering av behandling*

Hvis behandlingen må avbrytes i 3 dager eller mer, skal behandlingen gjenopptas med 1 mg 3 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 hos voksne og barn minst 24 timer før administrering av riociguat.

Tadalafil skal seponeres minst 48 timer hos voksne og 72 timer hos barn før administrering av riociguat.

Riociguat skal seponeres hos voksne og barn minst 24 timer før administrering 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 riociguat 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.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt leverfunksjon.

*Nedsatt nyrefunksjon*

Data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) er begrenset, og det er ingen data for dialysepasienter. Bruk av riociguat 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.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt nyrefunksjon.

*Pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP/P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP)*

Samtidig administrering av riociguat med sterke «multi pathway»‑hemmere av CYP og P‑gp/BCRP, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), øker eksponeringen for riociguat (se pkt. 4.5). Ved oppstart av riociguat hos pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P-gp/BCRP, skal en dose på 0,5 mg 3 ganger daglig vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hypotensjon ved behandlingsstart og under behandling. Dosereduksjon skal vurderes for pasienter som får riociguat i doser ≥1,0 mg dersom pasienten utvikler tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.5).

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av CYP/P‑gp og BCRP.

*Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av riociguat har ikke blitt fastslått hos følgende pediatriske populasjoner:

* Barn i alderen < 6 år (se pkt. 4.1), på grunn av sikkerhetshensyn. Ikke-kliniske data viser uønskede effekter på benvekst (se pkt. 5.3).
* Barn med PAH i alderen 6 til < 12 år med systolisk blodtrykk < 90 mmHg ved oppstart av behandling (se pkt. 4.3).
* Barn og ungdom med PAH i alderen 12 til < 18 år med systolisk blodtrykk < 95 mmHg ved oppstart av behandling (se pkt. 4.3).
* Barn og ungdom med CTEPH i alderen < 18 år (se pkt. 4.1).

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske studiedata. Bruken av riociguat anbefales derfor ikke hos disse populasjonene.

*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 3 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.

*Mat*

Riociguat 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 riociguat, da maksimalt plasmanivå av riociguat ved faste er økt sammenlignet med inntak med mat (se pkt. 5.2).

*Knuste tabletter*

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

**4.3 Kontraindikasjoner**

* Samtidig administrering 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 administrering med en eller annen form for nitrat eller nitrogenoksiddonor (f.eks. amylnitritt), inkludert narkotiske stoffer kalt «poppers» (se pkt. 4.5).
* Samtidig bruk med andre oppløselige guanylatsyklasestimulatorer.
* Oppstart av behandling for
  + barn i alderen 6 til < 12 år med systolisk blodtrykk < 90 mmHg
  + pasienter ≥ 12 til < 18 år med systolisk blodtrykk < 95 mmHg.
* 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 administrering 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, hematemese 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 administrering av riociguat hos disse pasientene.

Nedsatt nyrefunksjon

Data for voksne 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 riociguateksponering 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 voksne pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C). Riociguat er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3). PK-data viser at høyere riociguateksponering 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

Riociguat 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).

Hjelpestoffer med kjent effekt

*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 tablett, og er så godt som «natriumfritt».

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

Interaksjonsstudier har blitt utført kun hos voksne. Det fullstendige omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er derfor ikke kjent. Interaksjonsdata innhentet hos voksne og advarslene i pkt. 4.4 skal tas i betraktning for den pediatriske populasjonen.

Farmakodynamiske interaksjoner

*Nitrater*

I en klinisk studie forsterket den høyeste dosen med riociguat (2,5 mg tablett 3 tre ganger daglig) den blodtrykkssenkende effekten til sublingual nitroglyserin (0,4 mg) tatt fire og åtte timer etter inntak. Samtidig administrering av riociguat med en eller annen form for nitrat eller nitrogenoksiddonor (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 3 ganger daglig) viste forsterkede hemodynamiske effekter med enkeltdoser med riociguat (0,5 mg og 1 mg gitt sekvensielt). Doser 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 3 ganger daglig) og riociguat (1,0 mg til 2,5 mg 3 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), en prosentbasert fordeling av WHO funksjonsklasse I/II/III/IV (2 %/52 %/46 %/0 %) og hjerteindeks (+0,3 liter/minutt/m2).

*Oppløselige guanylatsyklasestimulatorer*

Samtidig bruk av riociguat med andre oppløselige guanylatsyklasestimulatorer er kontraindisert (*se pkt.* 4.3).

*Warfarin/fenprokumon*

Samtidig behandling av riociguat og warfarin endret ikke protrombintiden indusert av antikoagulanten. 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 trombocyttaggregasjonen 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.

*Samtidig bruk av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P-gp/BCRP*

Samtidig bruk av riociguat med sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P gp/BCRP, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), gir en markant økning i riociguateksponering: Samtidig administrering av HAART-kombinasjoner førte til en økning i gjennomsnittlig AUC for riociguat på opptil ca. 160 % og til ca. 30 % økning i gjennomsnittlig Cmax. Sikkerhetsprofilen hos hiv-pasienter som tok en enkeltdose på 0,5 mg riociguat sammen med ulike kombinasjoner av hiv-legemidler brukt i HAART, var generelt sammenlignbar med andre pasientpopulasjoner. Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol én gang daglig førte til 150 % (opptil 370 %) økning i riociguats gjennomsnittlige AUC og 46 % økning i gjennomsnittlig Cmax. Terminal halveringstid økte fra 7,3 til 9,2 timer, og total kroppsclearance ble redusert fra 6,1 til 2,4 liter/time.

Nytte/risiko skal vurderes for hver pasient før riociguat forskrives til pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P gp/BCRP.

Reduksjon av startdosen bør vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon ved oppstart av riociguat hos pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP (spesielt CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP. Det anbefales å overvåke disse pasientene for tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som får stabile doser med riociguat er oppstart av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P gp/BCRP ikke anbefalt, da det på grunn av begrensede data ikke kan gis noen doseanbefaling. Alternativ behandling bør vurderes.

*Samtidig bruk med hemmere av CYP1A1, UGT1A1 og UGT1A9*

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 riociguateksponering, spesielt hos personer som røyker (se pkt. 5.2). Sterke CYP1A1 hemmere skal brukes med forsiktighet.

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 administrering av disse stoffene skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

*Samtidig bruk med andre hemmere av CYP og P-gp/BCRP*

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

*Samtidig bruk med legemidler som øker gastrisk pH*

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 administrering av syrenøytraliserende aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid reduserte riociguats gjennomsnittlige AUC med 34 % og gjennomsnittlig Cmax med 56 % (se pkt. 4.2). Antacida skal tas minst 2 timer før, eller 1 time etter riociguat.

*Samtidig bruk med CYP3A4-induktorer*

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 administrering 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 administrering av sterke CYP3A4‑induktorer skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

*Røyking*

Riociguateksponering 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 administrering 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 riociguat (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av riociguat (2,5 mg 3 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 og jenter må bruke sikker prevensjon under behandling med riociguat.

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). Riociguat 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 riociguat 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 hos 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**

Riociguat har moderat påvirkning på evnen til å sykle, 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 sykler, kjører bil eller bruker maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til riociguat hos voksne har blitt evaluert i fase III‑studier med 650 pasienter med CTEPH og PAH som fikk minst én dose riociguat (se pkt. 5.1). Med lenger observasjon i ukontrollerte forlengelsesstudier over lang tid var sikkerhetsprofilen lik den som ble observert i de placebokontrollerte fase III‑studiene.

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

De hyppigst rapporterte bivirkningene, som forekom hos ≥ 10 % av pasientene behandlet med riociguat (opptil 2,5 mg 3 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 riociguat (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen til riociguat 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 riociguat er angitt i tabellen nedenfor etter MedDRA-organklassesystem og etter frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1:** Bivirkninger rapportert med riociguat hos voksne pasienter i fase III‑studier (samlet data fra CHEST 1 og PATENT 1)

| 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

Pediatriske pasienter

Sikkerheten til riociguat har blitt undersøkt hos 24 pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år i 24 uker i en åpen, ikke-kontrollert studie (PATENT‑CHILD). Studien besto av en individuelt tilpasset dosetitreringsfase som startet med 1 mg (justert etter kroppsvekt) i 8 uker og en vedlikeholdsfase i opptil 16 uker (se pkt. 4.2), etterfulgt av en valgfri langtids forlengelsesfase. De vanligste bivirkningene, inkludert dem i langtids forlengelsesfasen, var hypotensjon og hodepine som oppsto hos henholdsvis 4/24 og 2/24 pasienter.

Sikkerhetsdataene er totalt sett i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen sett hos voksne.

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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Hos voksne ble utilsiktet overdosering 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 voksne 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 3 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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hele pasientpopulasjonen** | **Riociguat**  **(n=173)** | **Placebo**  **(n=88)** |
| 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] | |
| **Pasientpopulasjon i funksjonsklasse III** | **Riociguat**  **(n=107)** | **Placebo**  **(n=60)** |
| 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 | |
| **Pasientpopulasjon i funksjonsklasse II** | **Riociguat**  **(n=55)** | **Placebo**  **(n=25)** |
| 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 | |
| **Inoperabel pasientpopulasjon** | **Riociguat**  **(n=121)** | **Placebo**  **(n=68)** |
| 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 | |
| **Pasientpopulasjon med CTEPH etter PEA** | **Riociguat**  **(n=52)** | **Placebo**  **(n=20)** |
| 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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat**  **(n=151)** | | **Placebo**  **(n=82)** |
| Baseline (dyn·s·cm‑5)  [SD] | 790,7  [431,6] | | 779,3  [400,9] |
| Gjennomsnittlig endring fra baseline (dyn·s·cm‑5)  [SD] | ‑225,7  [247,5] | | 23,1  [273,5] |
| Placebojustert differanse (dyn·s·cm‑5)  95 % KI, [p‑verdi] | ‑246,4  ‑303,3 til ‑189,5 [<0,0001] | | |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat**  **(n=150)** | | **Placebo**  **(n=73)** |
| 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] | | |
| **Endring i WHO‑funksjonsklasse** | **Riociguat**  **(n=173)** | **Placebo**  **(n=87)** | |
| 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 av CTEPH

En åpen forlengelsesstudie (CHEST‑2) inkluderte 237 voksne pasienter som hadde fullført CHEST‑1. Ved slutten av studien var gjennomsnittlig (SD) behandlingsvarighet i hele gruppen 1285 (709) dager og median varighet var 1174 dager (område på 15 til 3512 dager). Totalt hadde 221 pasienter (93,2 %) en behandlingsvarighet på ca. 1 år (minst 48 uker), 205 pasienter (86,5 %) hadde en behandlingsvarighet ca. 2 år (minst 96 uker) og 142 pasienter (59,9 %) hadde en behandlingsvarighet ca. 3 år (minst 144 uker). Behandlingseksponeringen var på totalt 834 personår.

Sikkerhetsprofilen i CHEST‑2 var lik den som ble observert i pivotale studier. Etter behandling med riociguat ble gjennomsnittlig 6MWD forbedret i den totale populasjonen med 53 m ved 12 måneder (n=208), 48 m ved 24 måneder (n=182) og 49 m ved 36 måneder (n=117) sammenlignet med baseline. Forbedringer i 6MWD vedvarte til slutten av studien. Tabell 4 viser andelen pasienter\* med endringer i WHO‑funksjonsklasse under behandling med riociguat, sammenlignet med baseline.

**Tabell 4: CHEST‑2: Endringer WHO‑funksjonsklasse**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Endringer i WHO‑funksjonsklasse  (n (%) pasienter) | | |
| Behandlingsvarighet i CHEST‑2 | Forbedret | Stabil | Forverret |
| 1 år (n=217) | 100 (46 %) | 109 (50 %) | 6 (3 %) |
| 2 år (n=193) | 76 (39 %) | 111 (58 %) | 5 (3 %) |
| 3 år (n=128) | 48 (38 %) | 65 (51 %) | 14 (11 %) |
| \*Pasienter deltok i studien frem til legemidlet ble godkjent og kommersielt tilgjengelig i deres land. | | | |

Sannsynligheten for overlevelse etter behandling med riociguat var 97 % etter 1 år, 93 % etter 2 år og 89 % etter 3 år.

*Effekt hos voksne 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 3 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 subkutant (treprostinil), 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 3 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 5). 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 5:** Effekt av riociguat på 6MWD i PATENT‑1 ved siste besøk

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hele pasientpopulasjonen** | **Riociguat IDT**  **(n=254)** | **Placebo**  **(n=126)** | **Riociguat fiksert**  **(n=63)** |
| 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] | |  |
| **Pasienter i funksjonsklasse III** | **Riociguat IDT**  **(n=140)** | **Placebo**  **(n=58)** | **Riociguat fiksert**  **(n=39)** |
| 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 | |  |
| **Pasienter i funksjonsklasse II** | **Riociguat IDT**  **(n=108)** | **Placebo**  **(n=60)** | **Riociguat fiksert**  **(n=19)** |
| 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 | |  |
| **Tidligere ubehandlet pasientpopulasjon** | **Riociguat IDT**  **(n=123)** | **Placebo**  **(n=66)** | **Riociguat fiksert**  **(n=32)** |
| 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 | |  |
| **Tidligere behandlet pasientpopulasjon** | **Riociguat IDT**  **(n=131)** | **Placebo**  **(n=60)** | **Riociguat fiksert**  **(n=31)** |
| 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 6).

**Tabell 6:** Effekter av riociguat hos PATENT‑1 på PVR og NT‑proBNP ved siste besøk

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat IDT**  **(n=232)** | **Placebo**  **(n=107)** | **Riociguat fiksert**  **(n=58)** |
| Baseline (dyn·s·cm‑5)  [SD] | 791  [452,6] | 834,1  [476,7] | 847,8  [548,2] |
| Gjennomsnittlig endring fra PVR-baseline (dyn·s·cm‑5)  [SD] | ‑223  [260,1] | ‑8,9  [316,6] | ‑167,8  [320,2] |
| Placebojustert differanse (dyn·s·cm‑5)  95 % KI, [p‑verdi] | ‑225,7  ‑281,4 til ‑170,1 [<0,0001] | |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat IDT**  **(n=228)** | **Placebo**  **(n=106)** | **Riociguat fiksert**  **(n=54)** |
| 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] | |  |
| **Endring i WHO‑funksjonsklasse** | **Riociguat IDT**  **(n=254)** | **Placebo**  **(n=125)** | **Riociguat fiksert**  **(n=63)** |
| 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 7).

**Tabell 7:** Effekter av riociguat hos PATENT‑1 om tilfeller med klinisk forverring

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tilfeller med klinisk forverring** | **Riociguat IDT**  **(n=254)** | **Placebo**  **(n=126)** | **Riociguat fiksert**  **(n=63)** |
| 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 av PAH

En åpen forlengelsesstudie (PATENT‑2) inkluderte 396 voksne pasienter som hadde fullført PATENT‑1.

I PATENT‑2 var gjennomsnittlig (SD) behandlingsvarighet i hele gruppen (ikke inkludert eksponering i PATENT‑1) 1375 (772) dager og median varighet var 1331 dager (område på 1 til 3565 dager). Totalt var behandlingseksponeringen ca. 1 år (minst 48 uker) for 90 % av pasientene, 2 år (minst 96 uker) for 85 % av pasientene og 3 år (minst 144 uker) for 70 % av pasientene. Behandlingseksponeringen var på totalt 1491 personår.

Sikkerhetsprofilen i PATENT‑2 var lik den som ble observert i pivotale studier. Etter behandling med riociguat ble gjennomsnittlig 6MWD i den totale populasjonen forbedret med 50 m ved 12 måneder (n=347), 46 m ved 24 måneder (n=311) og 46 m ved 36 måneder (n=238) sammenlignet med baseline. Forbedringer i 6MWD vedvarte til slutten av studien.

Tabell 8 viser andelen pasienter\* med endringer i WHO‑funksjonsklasse under behandling med riociguat, sammenlignet med baseline.

**Tabell 8: PATENT‑2:** **Endringer WHO‑funksjonsklasse**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Endringer i WHO‑funksjonsklasse  (n (%) pasienter) | | |
| Behandlingsvarighet i PATENT‑2 | Forbedret | Stabil | Forverret |
| 1 år (n=358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 år (n=321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 år (n=257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Pasienter deltok i studien frem til legemidlet ble godkjent og kommersielt tilgjengelig i deres land. | | | |

Sannsynligheten for overlevelse etter behandling med riociguat var 97 % etter 1 år, 93 % etter 2 år og 88 % etter 3 år.

*Effekt hos pediatriske pasienter med PAH*

PATENT‑CHILD

Sikkerhet og tolerabilitet av riociguat 3 ganger daglig i 24 uker ble evaluert i en åpen, ikke-kontrollert studie med 24 pediatriske pasienter med PAH i alderen 6 til under 18 år (median 9,5 år). Kun pasienter som fikk stabile doser med ERA (n=15; 62,5 %) eller ERA + prostacyclinanalog (PCA) (n=9; 37,5 %) ble inkludert, og de fortsatte med PAH‑behandlingen sin under studien. Det viktigste eksplorative effektendepunktet i studien var treningskapasitet (6MWD).

Etiologiene til PAH var idiopatisk (n=18; 75,0 %), vedvarende medfødt PAH til tross for lukking med shunt (n=4; 16,7 %), arvelig (n=1; 4,2 %) og pulmonal hypertensjon assosiert med utviklingsabnormaliteter (n=1; 4,2 %). To separate aldersgrupper ble inkludert (≥ 6 til < 12 år [n=6] og ≥ 12 til < 18 år [n=18]).

Ved baseline var de fleste pasientene i WHO‑funksjonsklasse II (n=18; 75 %), én pasient (4,2 %) var i WHO‑funksjonsklasse I og fem pasienter (20,8 %) var i WHO‑funksjonsklasse III. Gjennomsnittlig 6MWD ved baseline var 442,12 m.

Den 24‑uker lange behandlingsperioden ble fullført av 21 pasienter, mens 3 pasienter trakk seg fra studien på grunn av bivirkninger.

For pasienter med vurderinger ved baseline og ved uke 24:

* gjennomsnittlig endring i 6MWD fra baseline var +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
* WHO‑funksjonsklasse forble stabil sammenlignet med baseline (n=21)
* median endring i NT‑proBNP var ‑12,05 pg/ml (n=14)

To pasienter ble innlagt på sykehuset for svikt i høyre hjertehalvdel.

Langtidsdata ble generert fra 21 pasienter som fullførte de første 24 ukene av behandling i PATENT‑CHILD. Alle pasienter fortsatte å få riociguat i kombinasjon med enten ERA eller ERA + PCA‑er. Gjennomsnittlig total varighet av eksponering for riociguatbehandling var 109,79 ± 80,38 uker (opptil 311,9 uker), med 37,5 % (n=9) av pasientene behandlet i minst 104 uker og 8,3 % (n=2) i minst 208 uker.

I langtids forlengelsesfasen (LTE) ble forbedringer eller stabilisering i 6MWD opprettholdt hos pasienter som fikk behandling med observerte gjennomsnittlige endringer fra baseline (før behandlingsstart [PATENT‑CHILD] på +5,86 m ved måned 6, ‑3,43 m ved måned 12, +28,98 m ved måned 18 og ‑11,80 m ved måned 24.

De fleste pasientene forble stabile med tanke på WHO‑funksjonsklasse II mellom baseline og måned 24. Klinisk forverring ble observert hos totalt 8 (33,3 %) pasienter, inkludert dem i hovedfasen. Sykehusinnleggelse for svikt i høyre hjertehalvdel ble rapportert hos 5 (20,8 %) pasienter. Det var ingen dødsfall i observasjonsperioden.

*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 voksne 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).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon

*Voksne*

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

Biotilgjengeligheten (AUC og Cmax) er tilsvarende for riociguat administrert peroralt som en knust tablett blandet i vann eller i bløt mat, sammenlignet med en hel tablett (se pkt. 4.2).

*Pediatrisk populasjon*

Barn fikk riociguattablett eller mikstur, suspensjon med eller uten inntak av mat. Farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at riociguat, etter oral administrasjon, absorberes lett hos barn som hos voksne som tablett eller mikstur, suspensjon. Det ble ikke observert noen forskjell i absorpsjonsraten eller omfanget av absorpsjonen mellom tablett og mikstur, suspensjon.

Distribusjon

*Voksne*

Plasmaproteinbinding hos voksne 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.

*Pediatrisk populasjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data om plasmaproteinbinding for riociguat spesifikt hos barn. Volum ved steady‑state (Vss) estimert ved farmakokinetisk populasjonsanalyse hos barn (i alderen 6 til < 18 år) etter oral administrasjon av riociguat, er i gjennomsnitt 26 l.

Biotransformasjon

*Voksne*

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 indusert av polysykliske aromatiske hydrokarboner som finnes i f.eks. sigarettrøyk.

*Pediatrisk populasjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data om metabolisme hos barn og ungdom under 18 år.

Eliminasjon

*Voksne*

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 personer og ca. 12 timer hos pasienter.

*Pediatrisk populasjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data fra masse-balansestudie og metabolisme spesifikt hos barn og ungdom under 18 år. Clearance (CL) estimert ved farmakokinetisk populasjonsanalyse hos barn (i alderen 6 til < 18 år) etter oral administrasjon av riociguat er gjennomsnittlig 2,48 l/t. Geometriske gjennomsnittsverdier for halveringstid (t1/2) estimert ved farmakokinetisk populasjonsanalyse var 8,24 t.

Linearitet

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

Den farmakokinetiske profilen er tilsvarende hos barn som hos voksne.

Spesielle populasjoner

*Kjønn*

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

*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*

Hos voksne viser farmakokinetiske data ingen relevante interetniske forskjeller.

*Forskjellige vektkategorier*

Hos voksne viser farmakokinetiske data ingen relevante vektbaserte forskjeller i eksponeringen for riociguat.

*Nedsatt leverfunksjon*

Hos voksne 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).

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt leverfunksjon.

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 pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Korresponderende verdier for hovedmetabolitten var høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske, frivillige personer. 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.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt nyrefunksjon.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdoser, fototoksisitet, gentoksisitet 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 halvvoksne 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 halvvoksne rotter ble observert en generell økning i benmasse ved doser 10 ganger ubundet AUC hos den pediatriske populasjonen. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent. Slike effekter ble ikke observert hos unge rotter ved doser ≤ 2 ganger ubundet AUC i den pediatriske populasjonen eller hos voksne rotter. Ingen nye målorganer ble identifisert.

I en fertilitetsstudie på rotte forekom redusert testikkelvekt ved systemisk eksponering på ca. 7 ganger human eksponering, men det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hanner eller hunner. Det ble sett moderat passasje over placentabarrieren. Utviklingstoksisitetsstudier på rotte og kanin har vist reproduksjonstoksisitet 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. 8 ganger human eksponering (2,5 mg 3 ganger daglig). Hos kanin ble det sett abort og føtal toksisitet som startet ved systemisk eksponering på ca. 4 ganger human eksponering (2,5 mg 3 ganger daglig).

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Krysspovidon (type B)

Hypromellose 5 cP

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Natriumlaurilsulfat

Tablettdrasjering:

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**

5 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: 18. januar 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

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

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Adempas 0,15 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Etter rekonstituering med vann inneholder mikstur, suspensjon 0,15 mg riociguat per ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

**3. LEGEMIDDELFORM**

Granulat til mikstur, suspensjon

Hvitt til off‑white granulat.

**4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

**4.1 Indikasjon**

Adempas er indisert til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år med WHO‑funksjonsklasse II til III i kombinasjon med endotelinreseptorantagonister (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling skal kun initieres og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av PAH. Barnets vekt og systoliske blodtrykk må overvåkes, og dosen må sjekkes regelmessig.

Dosering

Pediatriske PAH‑pasienter (i alderen 6 til under 18 år, som veier under 50 kg)

*Startdose*

Pasienter vil starte med en kroppsvektjustert riociguatdose gitt som mikstur, suspensjon (se tabell 1), for å oppnå systemisk eksponering tilsvarende startdosen hos voksne (1,0 mg 3 ganger daglig). Mikstur, suspensjon skal tas 3 ganger daglig med ca. 6 til 8 timers mellomrom.

*Titrering*

Titreringsplan

Dosen med riociguat skal titreres basert på pasientens systoliske blodtrykk, i henhold til behandlende helsepersonells vurdering.

Dosen skal økes i henhold til en kroppsvektjustert dose tilsvarende 0,5 mg 3 ganger daglig til mikstur, suspensjon i intervaller på 2 uker til maksdose, en kroppsvektjustert dose tilsvarende 2,5 mg 3 ganger daglig, hvis pasienten ikke har noen tegn eller symptomer på hypotensjon, og hvis det systoliske blodtrykket er

* ≥ 90 mmHg i aldersgruppen 6 til < 12 år
* ≥ 95 mmHg i aldersgruppen 12 til <18 år

Hvis systolisk blodtrykk faller under disse spesifiserte verdiene, skal dosen opprettholdes så lenge pasienten ikke viser noen tegn eller symptomer på hypotensjon. Hvis det systoliske blodtrykket på noe tidspunkt under opptitreringsfasen faller under de spesifiserte verdiene, og pasienten viser tegn eller symptomer på hypotensjon, skal gjeldende dose reduseres trinnvis etter en kroppsvektjustert ekvivalent til 0,5 mg 3 ganger daglig.

*Vedlikeholdsdose*

Den etablerte individuelle dosen skal opprettholdes med mindre tegn og symptomer på hypotensjon oppstår.

Maksdosen avhenger av kroppsvekten, og vises i tabell 1.

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

**Tabell 1: Kroppsvektjustert Adempas‑dose for pediatriske pasienter, som veier under 50 kg for å oppnå eksponering tilsvarende voksne**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kroppsvekt (kg)** | **Tilsvarende 1,0** **mg\* (ml)** | **Tilsvarende 1,5** **mg\* (ml)** | **Tilsvarende 2,0** **mg\* (ml)** | **Tilsvarende 2,5** **mg\* (ml)** |
| 12 kg til < 14 kg | 1,8 | 2,6 | 3,4 | 4,2 |
| 14 kg til < 16 kg | 1,8 | 2,8 | 3,8 | 4,6 |
| 16 kg til < 18 kg | 2,0 | 3,2 | 4,2 | 5,0 |
| 18 kg til < 20 kg | 2,2 | 3,4 | 4,4 | 5,5 |
| 20 kg til < 25 kg | 2,6 | 3,8 | 5,0 | 6,5 |
| 25 kg til < 30 kg | 3,0 | 4,4 | 6,0 | 7,5 |
| 30 kg til < 35 kg | 3,4 | 5,0 | 6,5 | 8,5 |
| 35 kg til < 40 kg | 3,8 | 5,5 | 7,5 | 9,5 |
| 40 kg til < 50 kg | 4,4 | 6,5 | 9,0 | 11,0 |

*\* En enkel dose (ml) skal gis 3 ganger daglig*

*Glemt dose*

Hvis det hoppes over en dose, skal behandlingen fortsettes med neste dose som planlagt.

*Behandlingsavbrudd*

Hvis behandlingen må avbrytes i 3 dager eller mer, skal behandlingen gjenopptas med en kroppsvektjustert ekvivalent til 1 mg 3 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 administrering av riociguat.

Tadalafil skal seponeres minst 72 timer før administrering av riociguat.

Riociguat skal seponeres minst 24 timer før administrering 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).

*Pasienter med PAH som veier 50 kg og mer*

Adempas er også tilgjengelig som tabletter til behandling av pediatriske pasienter som veier 50 kg og mer – se preparatomtalen for Adempas‑tabletter for ytterligere informasjon. Pasienter kan bytte mellom tabletter og mikstur, suspensjon under behandlingen som følge av endringer i kroppsvekt.

Spesielle populasjoner

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

*Nedsatt leverfunksjon*

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) har ikke blitt undersøkt, og bruk av riociguat 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.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt leverfunksjon.

*Nedsatt nyrefunksjon*

Data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) er begrenset, og det er ingen data for dialysepasienter. Bruk av riociguat 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.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt nyrefunksjon.

*Pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP/P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP)*

Samtidig administrering av riociguat med sterke «multi pathway»‑hemmere av CYP og P‑gp/BCRP, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, itrakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), øker eksponeringen for riociguat (se pkt. 4.5). Ved oppstart av riociguat hos pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P-gp/BCRP, skal en kroppsvektjustert ekvivalent dose på 0,5 mg av mikstur, suspensjon 3 ganger daglig (se tabell 2) vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hypotensjon ved behandlingsstart og under behandling. Dosereduksjon skal vurderes for pasienter som får riociguat i doser høyere eller tilsvarende en kroppsvektjustert ekvivalent til 1,0 mg mikstur,suspensjon (se tabell 1 og tabell 2) dersom pasienten utvikler tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.5).

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av CYP/P‑gp og BCRP.

**Tabell 2: Kroppsvektjustert Adempas dose for pediatriske pasienter, som veier under 50 kg for å oppnå eksponering tilsvarende 0,5 hos voksne**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Kroppsvekt** | 12 kg til < 20 kg | 20 kg til < 25 kg | 25 kg til < 30 kg | 30 kg til < 40 kg | 40 kg til < 50 kg |
| **Tilsvarende 0,5** **mg (ml)\*** | 1,0 | 1,2 | 1,4 | 1,8 | 2,2 |

*\** En enkel dose (ml) skal gis 3 ganger daglig

*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 kroppsvektjusterte ekvivalente dosen på 2,5 mg 3 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.

*Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av riociguat har ikke blitt fastslått hos følgende pediatriske populasjoner:

* Barn i alderen < 6 år (se pkt. 4.1), på grunn av sikkerhetshensyn. Ikke-kliniske data viser uønskede effekter på benvekst (se pkt. 5.3).
* Barn med PAH i alderen 6 til < 12 år med systolisk blodtrykk < 90 mmHg ved oppstart av behandling (se pkt. 4.3).
* Barn og ungdom med PAH i alderen 12 til < 18 år med systolisk blodtrykk < 95 mmHg ved oppstart av behandling (se pkt. 4.3).
* Barn og ungdom med pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH) i alderen < 18 år (se pkt. 4.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Helsepersonell skal angi den individuelle dosen i ‘ml’ på den ytre esken etter ‘Dose’.

For å sikre nøyaktig dosering skal helsepersonell informere pasienten eller omsorgspersonen om hvilken blå sprøyte (enhet til flytende dosering uten luer) skal brukes:

- Doser på inntil 5 ml skal administreres ved bruk av en 5 ml sprøyte.

- Doser på mer enn 5 ml skal administreres ved bruk av en 10 ml sprøyte.

- Doser på 11 ml skal administreres ved bruk av en 10 ml sprøyte (2x 5,5 ml).

For instruksjoner om rekonstituering før administrasjon se pkt. 6.6.

Pasienter, foreldre og/eller omsorgspersoner skal bes lese bruksanvisningen nøye før de bruker Adempas for første gang og før de administrerer hver dose. Pasienten må svelge hele dosen av legemidlet.

Detaljert bruksanvisning finner du til slutt i pakningsvedlegget.

*Mat*

Riociguat 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 riociguat, da maksimalt plasmanivå av riociguat ved faste er økt sammenlignet med inntak med mat (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikasjoner**

* Samtidig administrering 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 administrering med en eller annen form for nitrat eller nitrogenoksiddonor (f.eks. amylnitritt), inkludert narkotiske stoffer kalt «poppers» (se pkt. 4.5).
* Samtidig bruk med andre oppløselige guanylatsyklasestimulatorer.
* Oppstart av behandling for
  + barn i alderen 6 til < 12 år med systolisk blodtrykk < 90 mmHg
  + pasienter ≥ 12 til < 18 år med systolisk blodtrykk < 95 mmHg.
* 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).

Pulmonal venookklusiv sykdom

Pulmonale vasodilatorer kan føre til signifikant forverring av den kardiovaskulære tilstanden til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Derfor er administrering 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, hematemese 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).

Nedsatt nyrefunksjon

Data for voksne 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 riociguateksponering 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 riociguateksponering 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).

Hjelpestoffer med kjent effekt

*Adempas inneholder natriumbenzoat*

Granulat til mikstur, suspensjon inneholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml mikstur, suspensjon.

*Adempas inneholder natrium*

Granulat til mikstur, suspensjon inneholder 0,5 mg natrium i hver ml mikstur, suspensjon. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml mikstur, suspensjon, og er så godt som «natriumfritt».

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

Interaksjonsstudier har blitt utført kun hos voksne. Det fullstendige omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er derfor ikke kjent. Interaksjonsdata innhentet hos voksne og advarslene i pkt. 4.4 skal tas i betraktning for den pediatriske populasjonen.

Farmakodynamiske interaksjoner

*Nitrater*

I en klinisk studie forsterket den høyeste dosen med riociguat (2,5 mg tablett 3 tre ganger daglig) den blodtrykkssenkende effekten til sublingual nitroglyserin (0,4 mg) tatt fire og åtte timer etter inntak. Samtidig administrering av riociguat med en eller annen form for nitrat eller nitrogenoksiddonor (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 3 ganger daglig) viste forsterkede hemodynamiske effekter med enkeltdoser med riociguat (0,5 mg og 1 mg gitt sekvensielt). Doser 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 3 ganger daglig) og riociguat (1,0 mg til 2,5 mg 3 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), en prosentbasert fordeling av WHO funksjonsklasse I/II/III/IV (2 %/52 %/46 %/0 %) og hjerteindeks (+0,3 liter/minutt/m2).

*Oppløselige guanylatsyklasestimulatorer*

Samtidig bruk av riociguat med andre oppløselige guanylatsyklasestimulatorer er kontraindisert (se pkt. 4.3).

*Warfarin/fenprokumon*

Samtidig behandling av riociguat og warfarin endret ikke protrombintiden indusert av antikoagulanten. 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 trombocyttaggregasjonen 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.

*Samtidig bruk av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P-gp/BCRP*

Samtidig bruk av riociguat med sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P gp/BCRP, som azolantimykotika (f.eks. ketokonazol, posakonazol, itrakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), gir en markant økning i riociguateksponering: Samtidig administrering av HAART-kombinasjoner førte til en økning i gjennomsnittlig AUC for riociguat på opptil ca. 160 % og til ca. 30 % økning i gjennomsnittlig Cmax. Sikkerhetsprofilen hos hiv-pasienter som tok en enkeltdose på 0,5 mg riociguat sammen med ulike kombinasjoner av hiv-legemidler brukt i HAART, var generelt sammenlignbar med andre pasientpopulasjoner. Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol én gang daglig førte til 150 % (opptil 370 %) økning i riociguats gjennomsnittlige AUC og 46 % økning i gjennomsnittlig Cmax. Terminal halveringstid økte fra 7,3 til 9,2 timer, og total kroppsclearance ble redusert fra 6,1 til 2,4 liter/time.

Nytte/risiko skal vurderes for hver pasient før riociguat forskrives til pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P gp/BCRP.

Reduksjon av startdosen bør vurderes for å redusere risikoen for hypotensjon ved oppstart av riociguat hos pasienter som får stabile doser av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP (spesielt CYP1A1 og CYP3A4) og P-gp/BCRP. Det anbefales å overvåke disse pasientene for tegn og symptomer på hypotensjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter som får stabile doser med riociguat er oppstart av sterke «multi pathway»-hemmere av CYP og P gp/BCRP ikke anbefalt, da det på grunn av begrensede data ikke kan gis noen doseanbefaling. Alternativ behandling bør vurderes.

*Samtidig bruk med hemmere av CYP1A1, UGT1A1 og UGT1A9*

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 riociguateksponering, spesielt hos personer som røyker (se pkt. 5.2). Sterke CYP1A1 hemmere skal brukes med forsiktighet.

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 administrering av disse stoffene skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

*Samtidig bruk med andre hemmere av CYP og P-gp/BCRP*

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

*Samtidig bruk med legemidler som øker gastrisk pH*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 administrering av syrenøytraliserende aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid reduserte riociguats gjennomsnittlige AUC med 34 % og gjennomsnittlig Cmax med 56 % (se pkt. 4.2). Antacida skal tas minst 2 timer før, eller 1 time etter riociguat.

*Samtidig bruk med CYP3A4-induktorer*

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 administrering 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 administrering av sterke CYP3A4‑induktorer skal anbefaling for dosetitrering følges (se pkt. 4.2).

*Røyking*

Riociguateksponering 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 administrering 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 riociguat (se pkt. 4.3). Samtidig administrering av riociguat (2,5 mg 3 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 og jenter må bruke sikker prevensjon under behandling med riociguat.

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). Riociguat 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 riociguat 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 hos 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**

Riociguat har moderat påvirkning på evnen til å sykle, 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 sykler, kjører bil eller bruker maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til riociguat hos voksne har blitt evaluert i fase III‑studier med 650 pasienter med CTEPH og PAH som fikk minst én dose riociguat (se pkt. 5.1). Med lenger observasjon i ukontrollerte forlengelsesstudier over lang tid var sikkerhetsprofilen lik den som ble observert i de placebokontrollerte fase III‑studiene.

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

De hyppigst rapporterte bivirkningene, som forekom hos ≥ 10 % av pasientene behandlet med riociguat (opptil 2,5 mg 3 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 riociguat (se pkt. 4.4).

Sikkerhetsprofilen til riociguat 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 3).

Bivirkningstabell

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

**Tabell 3:** Bivirkninger rapportert med riociguat hos voksne pasienter i fase III‑studier (samlet data fra CHEST 1 og PATENT 1)

| 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

Pediatriske pasienter

Sikkerheten til riociguat har blitt undersøkt hos 24 pediatriske pasienter i alderen 6 til under 18 år i 24 uker i en åpen, ikke-kontrollert studie (PATENT‑CHILD). Studien besto av en individuelt tilpasset dosetitreringsfase som startet med 1 mg (justert etter kroppsvekt) i 8 uker og en vedlikeholdsfase i opptil 16 uker (se pkt. 4.2), etterfulgt av en valgfri langtids forlengelsesfase. De vanligste bivirkningene, inkludert dem i langtids forlengelsesfasen, var hypotensjon og hodepine som oppsto hos henholdsvis 4/24 og 2/24 pasienter.

Sikkerhetsdataene er totalt sett i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen sett hos voksne.

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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Overdosering**

Hos voksne ble utilsiktet overdosering 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 voksne 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 3 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 subkutant (treprostinil), 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 3 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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Hele pasientpopulasjonen** | **Riociguat IDT**  **(n=254)** | **Placebo**  **(n=126)** | **Riociguat fiksert**  **(n=63)** |
| 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] | |  |
| **Pasienter i funksjonsklasse III** | **Riociguat IDT**  **(n=140)** | **Placebo**  **(n=58)** | **Riociguat fiksert**  **(n=39)** |
| 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 | |  |
| **Pasienter i funksjonsklasse II** | **Riociguat IDT**  **(n=108)** | **Placebo**  **(n=60)** | **Riociguat fiksert**  **(n=19)** |
| 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 | |  |
| **Tidligere ubehandlet pasientpopulasjon** | **Riociguat IDT**  **(n=123)** | **Placebo**  **(n=66)** | **Riociguat fiksert**  **(n=32)** |
| 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 | |  |
| **Tidligere behandlet pasientpopulasjon** | **Riociguat IDT**  **(n=131)** | **Placebo**  **(n=60)** | **Riociguat fiksert**  **(n=31)** |
| 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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **PVR** | **Riociguat IDT**  **(n=232)** | **Placebo**  **(n=107)** | **Riociguat fiksert**  **(n=58)** |
| Baseline (dyn·s·cm‑5)  [SD] | 791  [452,6] | 834,1  [476,7] | 847,8  [548,2] |
| Gjennomsnittlig endring fra PVR-baseline (dyn·s·cm‑5)  [SD] | ‑223  [260,1] | ‑8,9  [316,6] | ‑167,8  [320,2] |
| Placebojustert differanse (dyn·s·cm‑5)  95 % KI, [p‑verdi] | ‑225,7  ‑281,4 til ‑170,1 [<0,0001] | |  |
| **NT‑proBNP** | **Riociguat IDT**  **(n=228)** | **Placebo**  **(n=106)** | **Riociguat fiksert**  **(n=54)** |
| 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] | |  |
| **Endring i WHO‑funksjonsklasse** | **Riociguat IDT**  **(n=254)** | **Placebo**  **(n=125)** | **Riociguat fiksert**  **(n=63)** |
| 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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tilfeller med klinisk forverring** | **Riociguat IDT**  **(n=254)** | **Placebo**  **(n=126)** | **Riociguat fiksert**  **(n=63)** |
| 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 av PAH*

En åpen forlengelsesstudie (PATENT‑2) inkluderte 396 voksne pasienter som hadde fullført PATENT‑1.

I PATENT‑2 var gjennomsnittlig (SD) behandlingsvarighet i hele gruppen (ikke inkludert eksponering i PATENT‑1) 1375 (772) dager og median varighet var 1331 dager (område på 1 til 3565 dager). Totalt var behandlingseksponeringen ca. 1 år (minst 48 uker) for 90 % av pasientene, 2 år (minst 96 uker) for 85 % av pasientene og 3 år (minst 144 uker) for 70 % av pasientene. Behandlingseksponeringen var på totalt 1491 personår.

Sikkerhetsprofilen i PATENT‑2 var lik den som ble observert i pivotale studier. Etter behandling med riociguat ble gjennomsnittlig 6MWD i den totale populasjonen forbedret med 50 m ved 12 måneder (n=347), 46 m ved 24 måneder (n=311) og 46 m ved 36 måneder (n=238) sammenlignet med baseline. Forbedringer i 6MWD vedvarte til slutten av studien.

Tabell 7 viser andelen pasienter\* med endringer i WHO‑funksjonsklasse under behandling med riociguat, sammenlignet med baseline.

**Tabell 7: PATENT‑2:** **Endringer WHO‑funksjonsklasse**

|  | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Endringer i WHO‑funksjonsklasse  (n (%) pasienter) | | |
| Behandlingsvarighet i PATENT‑2 | Forbedret | Stabil | Forverret |
| 1 år (n=358) | 116 (32 %) | 222 (62 %) | 20 (6 %) |
| 2 år (n=321) | 106 (33 %) | 189 (59 %) | 26 (8 %) |
| 3 år (n=257) | 88 (34 %) | 147 (57 %) | 22 (9 %) |
| \*Pasienter deltok i studien frem til legemidlet ble godkjent og kommersielt tilgjengelig i deres land. | | | |

Sannsynligheten for overlevelse etter behandling med riociguat var 97 % etter 1 år, 93 % etter 2 år og 88 % etter 3 år.

*Effekt hos pediatriske pasienter med PAH*

*PATENT‑CHILD*

Sikkerhet og tolerabilitet av riociguat 3 ganger daglig i 24 uker ble evaluert i en åpen, ikke-kontrollert studie med 24 pediatriske pasienter med PAH i alderen 6 til under 18 år (median 9,5 år). Kun pasienter som fikk stabile doser med ERA (n=15; 62,5 %) eller ERA + prostacyclinanalog (PCA) (n=9; 37,5 %) ble inkludert, og de fortsatte med PAH‑behandlingen sin under studien. Det viktigste eksplorative effektendepunktet i studien var treningskapasitet (6MWD).

Etiologiene til PAH var idiopatisk (n=18; 75,0 %), vedvarende medfødt PAH til tross for lukking med shunt (n=4; 16,7 %), arvelig (n=1; 4,2 %) og pulmonal hypertensjon assosiert med utviklingsabnormaliteter (n=1; 4,2 %). To separate aldersgrupper ble inkludert (≥ 6 til < 12 år [n=6] og ≥ 12 til < 18 år [n=18]).

Ved baseline var de fleste pasientene i WHO‑funksjonsklasse II (n=18; 75 %), én pasient (4,2 %) var i WHO‑funksjonsklasse I og fem pasienter (20,8 %) var i WHO‑funksjonsklasse III. Gjennomsnittlig 6MWD ved baseline var 442,12 m.

Den 24‑uker lange behandlingsperioden ble fullført av 21 pasienter, mens 3 pasienter trakk seg fra studien på grunn av bivirkninger.

For pasienter med vurderinger ved baseline og ved uke 24:

* gjennomsnittlig endring i 6MWD fra baseline var +23,01 m (SD 68,8) (n=19)
* WHO‑funksjonsklasse forble stabil sammenlignet med baseline (n=21)
* median endring i NT‑proBNP var ‑12,05 pg/ml (n=14)

To pasienter ble innlagt på sykehuset for svikt i høyre hjertehalvdel.

Langtidsdata ble generert fra 21 pasienter som fullførte de første 24 ukene av behandling i PATENT‑CHILD. Alle pasienter fortsatte å få riociguat i kombinasjon med enten ERA eller ERA + PCA‑er. Gjennomsnittlig total varighet av eksponering for riociguatbehandling var 109,79 ± 80,38 uker (opptil 311,9 uker), med 37,5 % (n=9) av pasientene behandlet i minst 104 uker og 8,3 % (n=2) i minst 208 uker.

I langtids forlengelsesfasen (LTE) ble forbedringer eller stabilisering i 6MWD opprettholdt hos pasienter som fikk behandling med observerte gjennomsnittlige endringer fra baseline (før behandlingsstart [PATENT‑CHILD] på +5,86 m ved måned 6, ‑3,43 m ved måned 12, +28,98 m ved måned 18 og ‑11,80 m ved måned 24.

De fleste pasientene forble stabile med tanke på WHO‑funksjonsklasse II mellom baseline og måned 24. Klinisk forverring ble observert hos totalt 8 (33,3 %) pasienter, inkludert dem i hovedfasen. Sykehusinnleggelse for svikt i høyre hjertehalvdel ble rapportert hos 5 (20,8 %) pasienter. Det var ingen dødsfall i observasjonsperioden.

*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 voksne 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).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Absorpsjon

*Voksne*

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

Biotilgjengeligheten (AUC og Cmax) er tilsvarende for riociguat administrert peroralt som en knust tablett blandet i vann eller i bløt mat, sammenlignet med en hel tablett (se pkt. 4.2).

*Pediatrisk populasjon*

Barn fikk riociguattablett eller mikstur, suspensjon med eller uten inntak av mat. Farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist at riociguat, etter oral administrasjon, absorberes lett hos barn som hos voksne som tablett eller mikstur, suspensjon. Det ble ikke observert noen forskjell i absorpsjonsraten eller omfanget av absorpsjonen mellom tablett og mikstur, suspensjon.

Distribusjon

*Voksne*

Plasmaproteinbinding hos voksne 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.

*Pediatrisk populasjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data om plasmaproteinbinding for riociguat spesifikt hos barn. Volum ved steady‑state (Vss) estimert ved farmakokinetisk populasjonsanalyse hos barn (i alderen 6 til < 18 år) etter oral administrasjon av riociguat, er i gjennomsnitt 26 l.

Biotransformasjon

*Voksne*

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 indusert av polysykliske aromatiske hydrokarboner som finnes i f.eks. sigarettrøyk.

*Pediatrisk populasjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data om metabolisme hos barn og ungdom under 18 år.

Eliminasjon

*Voksne*

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 personer og ca. 12 timer hos pasienter.

*Pediatrisk populasjon*

Det finnes ingen tilgjengelige data fra masse-balansestudie og metabolisme spesifikt hos barn og ungdom under 18 år. Clearance (CL) estimert ved farmakokinetisk populasjonsanalyse hos barn (i alderen 6 til < 18 år) etter oral administrasjon av riociguat er gjennomsnittlig 2,48 l/t. Geometriske gjennomsnittsverdier for halveringstid (t1/2) estimert ved farmakokinetisk populasjonsanalyse var 8,24 t.

Linearitet

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

Den farmakokinetiske profilen er tilsvarende hos barn som hos voksne.

Spesielle populasjoner

*Kjønn*

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

*Interetniske forskjeller*

Hos voksne viser farmakokinetiske data ingen relevante interetniske forskjeller.

*Forskjellige vektkategorier*

Hos voksne viser farmakokinetiske data ingen relevante vektbaserte forskjeller i eksponeringen for riociguat.

*Nedsatt leverfunksjon*

Hos voksne 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).

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt leverfunksjon.

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 pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Korresponderende verdier for hovedmetabolitten var høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske, frivillige personer. Hos pasienter 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.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn og ungdom under 18 år med nedsatt nyrefunksjon.

**5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdoser, fototoksisitet, gentoksisitet 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 halvvoksne 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 halvvoksne rotter ble observert en generell økning i benmasse ved doser 10 ganger ubundet AUC hos den pediatriske populasjonen. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent. Slike effekter ble ikke observert hos unge rotter ved doser ≤ 2 ganger ubundet AUC i den pediatriske populasjonen eller hos voksne rotter. Ingen nye målorganer ble identifisert.

I en fertilitetsstudie på rotte forekom redusert testikkelvekt ved systemisk eksponering på ca. 7 ganger human eksponering, men det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hanner eller hunner. Det ble sett moderat passasje over placentabarrieren. Utviklingstoksisitetsstudier på rotte og kanin har vist reproduksjonstoksisitet 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. 8 ganger human eksponering (2,5 mg 3 ganger daglig). Hos kanin ble det sett abort og føtal toksisitet som startet ved systemisk eksponering på ca. 4 ganger human eksponering (2,5 mg 3 ganger daglig).

**6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

**6.1 Hjelpestoffer**

* Vannfri sitronsyre (E 330)
* Jordbærsmak: består av maltodekstrin, propylenglykol (E 1520), trietylsitrat (E 1505), smaksstoffer og smakspreparater
* Hypromellose
* Mannitol (E 421)
* Mikrokrystallisk cellulose og karmellosenatrium
* Natriumbenzoat (E 211)
* Sukralose (E 955)
* Xantangummi (E 415)

**6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

**6.3 Holdbarhet**

2 år

Etter rekonstituering

Etter rekonstituering er suspensjonen stabil i 14 dager ved romtemperatur.

Rekonstituert suspensjon oppbevares oprett.

**6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballasje (type og innhold)**

En eske inneholder:

* én 250 ml ravfarget glassflaske (type III) med barnesikret skrulokk (polypropylen)
* én 100 ml vannsprøyte (polypropylen)
* én flaskeadapter (polypropylen/polyetylen/silikon)
* to 5 ml graderte blå sprøyter (polypropylen) for oral dosering. Graderingen på den blå 5 ml sprøyten starter på 1 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,2 ml.
* to 10 ml blå sprøyter (polypropylen) for oral dosering. Graderingen på den blå 10 ml sprøyten starter på 2 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,5 ml.

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Detaljer om håndtering, klargjøring og administrering av mikstur, suspensjon gis i «Bruksanvisning» til slutt i pakningsvedlegget.

Instruksjoner for rekonstituering

Før klargjøring skal pasienten, foreldre og/eller omsorgspersonen vaske grundig hendene med såpe og tørke dem etterpå.

Før administrasjon må granulatet rekonstitueres med drikkevann uten kullsyre til en homogen suspensjon. For detaljer se «Bruksanvisning» til slutt i pakningsvedlegget.

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)**

EU/1/13/907/021

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2014

Dato for siste fornyelse: 18. januar 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://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‑er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR‑er)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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**

**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

A. MERKING

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE**

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter

Adempas 1,5 mg filmdrasjerte tabletter

Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter

Adempas 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

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 tabletter

84 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

294 filmdrasjerte tabletter

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)** |

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 KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

|  |
| --- |
| **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 BLISTER ELLER STRIP**

**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

  

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE FOR GLASSFLASKE (GRANULAT)**

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

Adempas 0,15 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)** |

Etter rekonstituering inneholder 1 ml mikstur, suspensjon 0,15 mg riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER** |

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

|  |
| --- |
| **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

Granulat til mikstur, suspensjon

Flasken inneholder 10,5 g granulat eller 208 ml etter rekonstituering.

1 vannsprøyte 100 ml

2 blå sprøyter 5 ml

2 blå sprøyter 10 ml

1 flaskeadapter

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)** |

Be apotek eller lege om å fylle inn følgende informasjon:

Dose: ………….ml

3 ganger daglig

For barn som veier under 50 kg

Rist i minst 60 sekunder under rekonstituering.

Rist i minst 10 sekunder før hver bruk.



Oral bruk kun etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

|  |
| --- |
| **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN** |

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UTLØPSDATO** |

EXP

Etter rekonstituering er suspensjonen stabil i 14 dager ved romtemperatur.

|  |
| --- |
| **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER** |

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar den tilberedte suspensjonen stående.

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

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. PRODUKSJONSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT** |

Adempas 0,15 mg/ml

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN

NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT FOR GLASSFLASKE (GRANULAT)**

|  |
| --- |
| **1. LEGEMIDLETS NAVN** |

Adempas 0,15 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

riociguatum

|  |
| --- |
| **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)** |

Flasken inneholder 10,5 g granulat som skal rekonstitueres i 200 ml vann. Etter rekonstituering inneholder 1 ml mikstur, suspensjon 0,15 mg riociguat.

|  |
| --- |
| **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER** |

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

|  |
| --- |
| **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)** |

Granulat til mikstur, suspensjon

Flasken inneholder 10,5 g granulat eller 208 ml etter rekonstituering.

1 vannsprøyte 100 ml

2 blå sprøyter 5 ml

2 blå sprøyter 10 ml

1 flaskeadapter

|  |
| --- |
| **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)** |

Oral bruk kun etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Rist i minst 60 sekunder under rekonstituering.

Rist i minst 10 sekunder før hver bruk.



|  |
| --- |
| **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN** |

Oppbevares utilgjengelig for barn.

|  |
| --- |
| **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER** |

|  |
| --- |
| **8. UTLØPSDATO** |

Utløpsdato (rekonstitueringsdato + 14 dager):

EXP

|  |
| --- |
| **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER** |

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar den tilberedte suspensjonen stående.

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

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

|  |
| --- |
| **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)** |

EU/1/13/907/021

|  |
| --- |
| **13. PRODUKSJONSNUMMER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING** |

|  |
| --- |
| **15. BRUKSANVISNING** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT** |

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

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

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 (*riociguatum*)

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

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. 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.
4. Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
5. Dette pakningsvedlegget er skrevet som om personen som tar legemidlet, er den samme som den som leser det. Hvis du gir dette legemidlet til barnet ditt, kan du erstatte «du» med «barnet» i hele dokumentet.

**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, en guanylatsyklasestimulator (sGC).

Det brukes til behandling av voksne og barn fra alderen 6 år med visse former for pulmonal hypertensjon:

* **Pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH)**.

Adempas brukes til behandling av voksne pasienter med CTEPH. Hos pasienter med CTEPH er blodårene i lungen blokkert eller innsnevret av blodpropper. Legemidlet kan brukes hos pasienter med CTEPH som ikke kan opereres, eller hos pasienter der pulmonal hypertensjon vedvarer eller kommer tilbake etter kirurgi.

* **Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)**.

Adempas brukes til behandling av voksne og barn i alderen 6 år eller eldre med pulmonal arteriell hypertensjon. Hos disse pasientene er veggene i blodårene i lungene blitt tykkere og blodårene trangere. Hos pasienter med PAH tas Adempas sammen med visse andre legemidler (såkalte endotelinreseptorantagonister). Hos voksne kan legemidlet også tas uavhengig (monoterapi).

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon snevres blodkarene som fører blod fra hjerte til lungene inn, noe som gjør at hjertet må arbeide hardere for å pumpe blodet til lungene, noe som medfører høyt blodtrykk i karene. Fordi hjertet må arbeide hardere enn normalt, føler pasienter med pulmonal hypertensjon seg trette, svimlede og kortpustede. Adempas utvider blodkarene som går fra hjertet til lungene og reduserer symptomene på sykdommen og gjør det bedre for pasientene å utføre fysisk aktivitet.

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

**Bruk ikke Adempas dersom du:**

1. tar PDE 5-hemmere, for eksempel sildenafil, tadalafil, vardenafil. Disse legemidlene brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearteriene eller ved potensproblemer (erektil dysfunksjon).
2. har svært nedsatt leverfunksjon.
3. er allergisk overfor riociguat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
4. er **gravid.**
5. tar **nitrat** eller **nitrogenoksiddonor**, for eksempel amylnitritt. Dette er legemidler som ofte brukes til å behandle høyt blodtrykk, brystsmerter eller hjertesykdom. Dette inkluderer også narkotiske stoffer kalt «poppers».
6. tar andre legemidler som ligner på Adempas, som kalles **oppløselige guanylatsyklasestimulatorer**, som **vericiguat**. Spør legen din dersom du er usikker.
7. har **lavt blodtrykk** før du tar Adempas for første gang. For å begynne å ta Adempas, skal det systoliske blodtrykket være
8. 90 mmHg hvis du er mellom 6 og 12 år
9. 95 mmHg hvis du er eldre enn 12 år og yngre enn 18 år
10. har **forhøyet blodtrykk** i lungene som følge av arr i lungene av ukjente årsaker, kalt lungefibrose.

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakke med lege eller apotek før du bruker Adempas dersom du

* har **pulmonal venookklusiv sykdom**, en sykdom som gjør deg **kortpustet** fordi det samler seg væske i lungene. Han eller hun kan velge å gi deg en alternativ medisin.
* nylig har hatt alvorlig **blødning fra lungene og luftveiene**
* har gjennomgått behandling for å stoppe **opphosting av blod** (bronkialarterieembolisering).
* tar legemidler som hindrer blodet i å koagulere, ettersom dette kan forårsake blødning fra lungene. Legen din vil ta blodprøver og måle blodtrykket ditt regelmessig.
* Legen kan velge å følge med på blodtrykket ditt hvis du
  + har symptomer på **lavt blodtrykk**, slik som svimmelhet, ørhet eller besvimelse, eller
  + tar blodtrykkssenkende legemidler eller legemidler for å øke vannlatingen, eller
  + har **problemer med** **hjertet eller blodsirkulasjonen**
  + er eldre enn 65 år ettersom lavt blodtrykk er mer sannsynlig i denne aldersgruppen.

**Snakk med legen din hvis**

* du er **i dialyse** eller hvis **nyrene dine ikke fungerer som de skal**,da bruk av dette legemidlet ikke anbefales.
* **leveren** din **ikke fungerer som den skal**.

**Mens du bruker Adempas må du snakke med lege hvis du**

* føler deg **kortpustet** under behandlingen med dette legemidlet. Det kan være forårsaket av væskeansamling i lungene. Hvis dette er forårsaket av pulmonal venookklusiv sykdom, kan legen din stoppe behandlingen med Adempas.
* begynner eller slutter å **røyke** under behandling med dette legemidlet, fordi dette kan påvirke nivået av riociguat i blodet ditt.

**Barn og ungdom**

* **Pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli (CTEPH)**
* Adempas er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med CTEPH, som er under 18 år gamle.
* **Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)**
* Du har fått resept med Adempas tabletter. For PAH-pasienter på 6 år og eldre som veier mindre enn 50 kg, er Adempas også tilgjengelig som granulat til mikstur, suspensjon**.**

Pasienter kan veksle mellom tabletter og oral mikstur under behandlingen på grunn av kroppsvektendringer. Effekt og sikkerhet er ikke påvist for følgende pediatriske populasjoner:

* + - Barn under 6 år, på grunn av sikkerhetshensyn.

**Andre legemidler og Adempas**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt:

1. **Bruk ikke legemidler som brukes mot**
2. høyt blodtrykk eller hjertesykdom, for eksempel **nitrater** og **amylnitritt** eller andre **oppløselige guanylatsyklasestimulatorer**, for eksempel **vericiguat**. Ikke ta disse legemidlene sammen med Adempas.
3. høyt blodtrykk i lungearteriene, da du ikke må ta visse legemidler som **sildenafil** og **tadalafil** sammen med Adempas. Andre legemidler mot høyt blodtrykk i lungearteriene, for eksempel **bosentan** og **iloprost**, kan brukes sammen med Adempas, men du skal fortsatt informere legen din.
4. impotens, for eksempel **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**. Du må ikke ta disse legemidlene sammen med Adempas.
5. **De følgende legemidlene kan øke nivået av Adempas i blodet, noe som øker risikoen for bivirkninger. Legemidler for å behandle**

* soppinfeksjoner, for eksempel **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol**.
* hiv‑infeksjon, for eksempel **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin, ritonavir**.
* epilepsi, for eksempel **fenytoin, karbamazepin, fenobarbital**.
* depresjon, for eksempel **prikkperikum/johannesurt**.
* forhindring av avstøtning av transplanterte organer, for eksempel **ciklosporin**.
* kreft, for eksempel **erlotinib, gefitinib**.
* kvalme, oppkast, for eksempel **granisetron**.
* for å behandle magesykdom eller halsbrann, såkalte **syrenøytraliserende midler**, for eksempel **aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid**. Ta syrenøytraliserende midler minst 2 timer før eller 1 time etter inntak av Adempas.

**Adempas med mat**

Adempas kan generelt tas med eller uten mat.

Hvis blodtrykket ditt har en tendens til å være lavt, bør du imidlertid ta Adempas enten alltid med mat eller alltid uten mat.

**Graviditet og amming**

* **Prevensjon:** Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med Adempas. Snakk med legen din om passende prevensjonsmetoder du kan bruke for å unngå graviditet. Du bør dessuten ta graviditetstest månedlig.
* **Graviditet:** Du skal ikke bruke Adempas under graviditet.
* **Amming:** Amming anbefales ikke mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme, før du bruker dette legemidlet. Legen din vil sammen med deg bestemme om du enten skal slutte å amme eller slutte å bruke Adempas.

**Kjøring og bruk av maskiner**

Adempas har moderat påvirkning på evnen til å sykle, kjøre bil og bruke maskiner. Det kan forårsake bivirkninger som svimmelhet. Du bør være klar over bivirkningene til dette legemidlet før du sykler, 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 tablett, og er så godt som «natriumfritt».

**3. Hvordan du bruker Adempas**

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

Adempas er tilgjengelig som en tablett eller granulat til mikstur, suspensjon.

Tabletter er tilgjengelige for bruk av voksne og barn som veier minst 50 kg

Granulat til mikstur, suspensjon, er tilgjengelig for barn som veier mindre enn 50 kg.

Behandling skal bare startes opp av en lege som har erfaring med behandling av høyt blodtrykk i lungearteriene. Legen vil overvåke deg under behandling. 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.

**Hvordan starter behandlingen:**

Legen kommer til å informere deg om hvilken dose med Adempas du skal ta.

* Behandlingen starter som regel med en lav dose.
* Legen din kommer til å øke dosen langsomt, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
* I løpet av de første ukene av behandlingen kommer legen til å måtte måle blodtrykket ditt minst annenhver uke. Dette er nødvendig for å fastslå riktig dose av legemidlet.

**Hvordan tar du legemidlet:**

Adempas er til oral bruk. Tabletten skal tas 3 ganger daglig, hver 6. til 8. time.

*Knuste tabletter:*

Dersom du har problemer med å svelge hele tabletten, snakk med legen din om andre måter du kan ta Adempas på. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller bløt mat rett før du tar den.

**Hvor mye skal du ta**

Den anbefalte startdosen er én 1 mg-tablett 3 ganger daglig i 2 uker.

Legen din vil øke dosen annenhver uke til maksimalt 2,5 mg 3 ganger daglig (maksimal daglig dose på 7,5 mg) med mindre du får svært lavt blodtrykk. I slike tilfeller vil legen forskrive Adempas med den høyeste dosen som passer for deg. Legen din vil velge dosen som er best for deg. For noen pasienter kan en lavere dose 3 ganger daglig være tilstrekkelig.

**Dersom du er 65 år eller eldre**

Du kan ha økt risiko for lavt blodtrykk. Det kan være behov for at legen må justere dosen.

**Dersom du røyker**

**Dersom du røyker, anbefales det at du slutter før du starter behandlingen** ettersom røyking kan redusere effekten av disse tablettene. Snakk med lege dersom du røyker eller slutter å røyke under behandling. Det kan være behov for at legen må justere dosen.

**Dersom du tar for mye av Adempas**

Kontakt lege dersom du har tatt mer Adempas enn du skal og dersom du merker noen 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 dobbel 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. Hvis du slutter å ta dette legemidlet, kan sykdommen din forverres. Hvis du ikke har tatt dette legemidlet i 3 dager eller mer, skal du kontakte legen din før du begynner å ta det igjen.

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

For å unngå interaksjoner må Adempas og PDE 5-hemmere (sildenafil, tadalafil) ikke tas samtidig.

* Hvis du bytter til Adempas
  + må du ikke starte med Adempas før minst 24 timer etter den siste dosen med sildenafil og før minst 48 timer etter den siste dosen med tadalafil.
* Hvis du bytter fra Adempas
* må du slutte å ta Adempas minst 24 timer før du begynner å bruke sildenafil eller tadalafil

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

**4. Mulige bivirkninger**

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

De **alvorligste** bivirkningene **hos voksne** er:

* **opphosting av blod** (hemoptyse) (vanlig, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
* **akutt blødning fra lungene** (pulmonal blødning) som kan føre til opphosting av blod og kan ha dødelig utfall (mindre vanlig, 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 (hos voksne pasienter)**

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

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

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

* betennelse i fordøyelsessystemet (gastroenteritt)
* lave nivåer av antall røde blodceller (anemi). Symptomer er blek hud, svakhet eller kortpustethet
* uregelmessige, harde eller raske hjerteslag (palpitasjoner)
* lavt blodtrykk (hypotensjon)
* neseblødning (epistakse)
* vanskeligheter med å puste gjennom nesen (tett nese)
* betennelse i magen (gastritt)
* halsbrann (gastroøsofageal reflukssykdom)
* vanskeligheter med å svelge (dysfagi)
* smerter i magen, tarmene eller buken (gastrointestinale og abdominale smerter)
* forstoppelse
* oppblåsthet (abdominal distensjon)

**Bivirkninger hos barn**

Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos **barn i alderen 6 til under 18 år** behandlet med Adempas, tilsvarende dem som ble observert hos voksne. De **vanligste** bivirkningene **hos barn** var:

* **lavt blodtrykk** (hypotensjon) (**svært vanlig**:kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
* **hodepine** (**vanlig**:kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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» eller «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte 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 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.

- 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 og natrium).

Tablettdrasjering: hydroksypropylcellulose, hypromellose 3 cP, propylenglykol (E 1520) og titandioksid (E 171).

Adempas 1 mg og 1,5 mg tabletter inneholder også: gult jernoksid (E 172).

Adempas 2 mg og 2,5 mg tabletter inneholder også: gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).

**Hvordan Adempas ser ut og innholdet i pakningen**

Adempas er en filmdrasjert tablett (tablett):

*Adempas 0,5 mg filmdrasjerte tabletter*

* 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.

*Adempas 1 mg filmdrasjerte tabletter*

* Lysegule, runde, bikonvekse tabletter 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 tabletter*

* 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.

*Adempas 2 mg filmdrasjerte tabletter*

* Lyst oransje, runde, bikonvekse tabletter 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 tabletter*

* 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.

De er tilgjengelige i esker med:

* 42 tabletter: 2 gjennomsiktige kalenderblistre med 21 tabletter i hver.
* 84 tabletter: 4 gjennomsiktige kalenderblistre med 21 tabletter i hver.
* 90 tabletter: 5 gjennomsiktige blistre med 18 tabletter i hver.
* 294 tabletter: 14 gjennomsiktige kalenderblistre med 21 tabletter i hver.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

**Tilvirker**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel: + 370 5 2780247  dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Teл.: + 359 2 819 37 37  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**  MSD Belgium  Tel/Tél: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.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@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel: +49 (0) 89 20 300 4500  [medinfo@msd.de](mailto:medinfo@msd.de) | **Nederland**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**  Merck Sharp & Dohme OÜ  Tel: + 372 6144 200  [dpoc.estonia@msd.com](mailto:dpoc.estonia@msd.com) | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: + 47 32 20 73 00  [medinfo.norway@msd.com](mailto:medinfo.norway@msd.com) |
| **Ελλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε  Τηλ: + 30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.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 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: + 351 214465700  [inform\_pt@merck.com](mailto:inform_pt@merck.com) |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@merck.com | **România**  Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 529 29 00  msdromania@merck.com |
| **Ireland**  Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  Tel: +353 (0)1 2998700  medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: + 386 1 5204201  msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: + 421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: + 46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel: + 371 67025300  [dpoc.latvia@msd.com](mailto:dpoc.latvia@msd.com) |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](https://www.felleskatalogen.no/).

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Adempas 0,15 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon**

riociguat (*riociguatum*)

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

1. Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
2. Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
3. 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.
4. Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
5. Dette pakningsvedlegget er skrevet som om personen som tar legemidlet, er den samme som den som leser det. Hvis du gir dette legemidlet til barnet ditt, kan du erstatte «du» med «barnet» i hele dokumentet.

**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, en guanylatsyklasestimulator (sGC).

**Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)**.

Adempas brukes til behandling av barn fra alderen 6 år med pulmonal arteriell hypertensjon. Hos disse pasientene er veggene i blodårene i lungene blitt tykkere og blodårene trangere. Adempas tas sammen med visse andre legemidler (såkalte endotelinreseptorantagonister).

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon snevres blodkarene som fører blod fra hjerte til lungene inn, noe som gjør at hjertet må arbeide hardere for å pumpe blodet til lungene, noe som medfører høyt blodtrykk i karene. Fordi hjertet må arbeide hardere enn normalt, føler pasienter med pulmonal hypertensjon seg trette, svimlede og kortpustede. Adempas utvider blodkarene som går fra hjertet til lungene og reduserer symptomene på sykdommen og gjør det bedre for pasientene å utføre fysisk aktivitet.

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

**Bruk ikke Adempas dersom du:**

1. bruker PDE 5-hemmere, for eksempel sildenafil, tadalafil, vardenafil. Disse legemidlene brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearteriene eller ved potensproblemer (erektil dysfunksjon).
2. har svært nedsatt leverfunksjon.
3. er allergisk overfor riociguat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
4. er **gravid.**
5. bruker **nitrat** eller **nitrogenoksiddonor**, for eksempel amylnitritt. Dette er legemidler som ofte brukes til å behandle høyt blodtrykk, brystsmerter eller hjertesykdom. Dette inkluderer også narkotiske stoffer kalt «poppers».
6. bruker andre legemidler som ligner på Adempas, som kalles **oppløselige guanylatsyklasestimulatorer**, som **vericiguat**. Spør legen din dersom du er usikker.
7. har **lavt blodtrykk** før du tar Adempas for første gang. For å begynne å ta Adempas, skal det systoliske blodtrykket være
8. 90 mmHg hvis du er mellom 6 og 12 år
9. 95 mmHg hvis du er eldre enn 12 år og yngre enn 18 år
10. har **forhøyet blodtrykk** i lungene som følge av arr i lungene av ukjente årsaker, kalt lungefibrose.

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Adempas dersom du

* har **pulmonal venookklusiv sykdom**, en sykdom som gjør deg **kortpustet** fordi det samler seg væske i lungene. Han eller hun kan velge å gi deg en alternativ medisin.
* nylig har hatt alvorlig **blødning fra lungene og luftveiene**
* har gjennomgått behandling for å stoppe **opphosting av blod** (bronkialarterieembolisering).
* tar legemidler som hindrer blodet i å koagulere, ettersom dette kan forårsake blødning fra lungene. Legen din vil ta blodprøver og måle blodtrykket ditt regelmessig.
* Legen kan velge å følge med på blodtrykket ditt hvis du
  + har symptomer på **lavt blodtrykk**, slik som svimmelhet, ørhet eller besvimelse, eller
  + tar blodtrykkssenkende legemidler eller legemidler for å øke vannlatingen, eller
* har problemer med **hjertet eller blodsirkulasjonen**
* er eldre enn 65 år ettersom lavt blodtrykk er mer sannsynlig i denne aldersgruppen.

**Snakk med legen din hvis**

* du er **i dialyse** eller hvis **nyrene dine ikke fungerer som de skal**,da bruk av dette legemidlet ikke anbefales.
* **leveren** din **ikke fungerer som den skal.**

**Mens du bruker Adempas må du snakke med lege hvis du**

* føler deg **kortpustet** under behandlingen med dette legemidlet. Det kan være forårsaket av væskeansamling i lungene. Hvis dette er forårsaket av pulmonal venookklusiv sykdom, kan legen din stoppe behandlingen med Adempas.
* begynner eller slutter å **røyke** under behandling med dette legemidlet, fordi dette kan påvirke nivået av riociguat i blodet ditt.

**Barn og ungdom**

Du har fått resept med Adempas granulat til oral mikstur. For PAH-pasienter på 6 år eller eldre som veier 50 kg eller mer, er Adempas også tilgjengelig som tabletter. Pasienter kan veksle mellom oral mikstur og tabletter under behandlingen på grunn av kroppsvektendringer. Effekt og sikkerhet er ikke fastslått for følgende pediatriske populasjoner:

* + - Barn under 6 år, på grunn av sikkerhetshensyn.

**Andre legemidler og Adempas**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt:

1. **Bruk ikke legemidler som brukes mot:**
2. høyt blodtrykk eller hjertesykdom, for eksempel **nitrater og amylnitritt** eller andre **oppløselige guanylatsyklasestimulatorer**, for eksempel **vericiguat**. Ikke ta disse legemidlene sammen med Adempas.
3. høyt blodtrykk i lungearteriene, da du ikke må ta visse legemidler som **sildenafil** og **tadalafil** sammen med Adempas. Andre legemidler mot høyt blodtrykk i lungearteriene, f.eks. **bosentan** og **iloprost**, kan brukes sammen med Adempas, men du skal fortsatt informere legen din.
4. impotens, for eksempel **sildenafil**, **tadalafil**, **vardenafil**. Du må ikke ta disse legemidlene sammen med Adempas.
5. **De følgende legemidlene kan øke nivået av Adempas i blodet, noe som øker risikoen for bivirkninger. Legemidler for å behandle**

* soppinfeksjoner, for eksempel **ketokonazol**, **posakonazol**, **itrakonazol**.
* hiv‑infeksjon, for eksempel **abakavir, atazanavir, kobicistat, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabin, rilpivirin, ritonavir**.
* epilepsi, for eksempel **fenytoin, karbamazepin, fenobarbital**.
* depresjon, for eksempel **prikkperikum/johannesurt**.
* forhindring av avstøtning av transplanterte organer, for eksempel **ciklosporin**.
* kreft, for eksempel som **erlotinib, gefitinib**.
* kvalme, oppkast, for eksempel **granisetron**.
* magesykdom eller halsbrann, såkalte **syrenøytraliserende midler**, for eksempel **aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid**. Ta syrenøytraliserende midler minst 2 timer før eller 1 time etter inntak av Adempas.

**Adempas med mat**

Adempas kan generelt tas med eller uten mat.

Hvis blodtrykket ditt har en tendens til å være lavt, bør du imidlertid ta Adempas enten alltid med mat eller alltid uten mat.

**Graviditet og amming**

* **Prevensjon:** Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling med Adempas. Snakk med legen din om passende prevensjonsmetoder du kan bruke for å unngå graviditet. Du bør dessuten ta graviditetstest månedlig.
* **Graviditet:** Du skal ikke bruke Adempas under graviditet.
* **Amming:** Amming anbefales ikke mens du tar dette legemidlet, fordi det kan skade barnet. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme, før du bruker dette legemidlet. Legen din vil sammen med deg bestemme om du enten skal slutte å amme eller slutte å bruke Adempas.

**Kjøring og bruk av maskiner**

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

**Adempas inneholder natriumbenzoat**

Dette legemidlet inneholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml mikstur, suspensjon.

**Adempas inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg natrium i hver ml mikstur, suspensjon. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml mikstur, suspensjon, og er så godt som «natriumfritt».

**3. Hvordan du bruker Adempas**

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

Adempas er tilgjengelig som en tablett eller granulat til mikstur, suspensjon.

Tabletter er tilgjengelige for bruk av voksne og barn som veier minst 50 kg

Granulat til mikstur, suspensjon, er tilgjengelig for barn som veier mindre enn 50 kg.

**Hvordan starter behandlingen:**

Legen kommer til å informere deg om hvilken dose med Adempas du skal ta.

* Behandlingen starter som regel med en lav dose.
* Legen din kommer til å øke dosen langsomt, avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen.
* I løpet av de første ukene av behandlingen kommer legen til å måtte måle blodtrykket ditt minst annenhver uke. Dette er nødvendig for å fastslå riktig dose av legemidlet.

Legen din kommer til å beregne og fortelle deg mengden mikstur, suspensjon i milliliter (ml) du skal ta. **Ikke juster dosen selv.** Mengden i ml må måles opp med en av de blå sprøytene som følger med i Adempas‑esken. Legen eller apoteket kommer til å fortelle deg hvilken blå sprøyte du skal bruke (5 ml eller 10 ml).

**Før inntak**

* Forsikre deg om at riktig dose er skrevet på esken. Hvis ikke må du spørre om å få den av lege eller apotek. Behold esken til granulat til mikstur, suspensjon er brukt opp.
* Følg bruksanvisningen som følger med i esken, om hvordan du klargjør og bruker Adempas mikstur, suspensjon forsiktig for å unngå problemer med håndteringen, som klumper eller bunnfall i miksturen.
* Alle materialene for å klargjøre og ta mikstur, suspensjonen følger med legemidlet. Bruk bare vann uten kullsyre, for å unngå bobler.  
  **Bruk bare sprøytene som følger med,** til å administrere Adempas for å sikre korrekt dosering. Ikke bruk noen annen metode til å innta suspensjonen, som en annen sprøyte, skje osv.

**Hvordan tar du legemidlet**

Adempas er til oral bruk. Hver Adempas‑dose må svelges. Pasienten må svelge hele dosen av legemidlet. Bruk Adempas 3 ganger daglig, rundt hver 6. til 8. time.

**Hvor mye skal du ta**

I oppstartsfasen bestemmer legen dosen med mikstur, suspensjon hver 2. uke. Legen kommer til å justere dosen basert på kroppsvekt og blodtrykk. Maksdosen avhenger av kroppsvekten. Legen din kommer til å bestemme om og når du skal bytte mellom tabletter og mikstur, suspensjon i løpet av behandlingen, som følge av endringer i kroppsvekten.

**Dersom du røyker**

**Dersom du røyker, anbefales det at du slutter før du starter behandlingen** ettersom røyking kan redusere effekten av dette legemidlet. Snakk med lege dersom du røyker eller slutter å røyke under behandling. Det kan være behov for at legen må justere dosen.

**Dersom du bruker for mye av Adempas**

Kontakt lege dersom du har brukt mer Adempas enn du skal og dersom du merker noen bivirkninger (se avsnitt 4). Hvis blodtrykket faller (som kan forårsake svimmelhet), kan det være behov for legehjelp umiddelbart.

**Dersom du har glemt å bruke Adempas**

Du må ikke bruke dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du hopper over 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. Hvis du slutter å ta dette legemidlet, kan sykdommen din forverres. Hvis du ikke har tatt dette legemidlet i 3 dager eller mer, skal du kontakte legen din før du begynner å ta det igjen.

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

For å unngå interaksjoner må Adempas og PDE 5-hemmere (sildenafil, tadalafil) ikke tas samtidig.

* Hvis du bytter til Adempas
  + må du ikke starte med Adempas før minst 24 timer etter den siste dosen med sildenafil og før minst 48 timer etter den siste dosen med tadalafil.
* Hvis du bytter fra Adempas
* må du slutte å ta Adempas minst 24 timer før du begynner å bruke sildenafil eller tadalafil

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

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Noen av disse kan være alvorlige. Dersom dette skjer, **må du kontakte legen umiddelbart**, fordi du kan ha behov for øyeblikkelig medisinsk behandling.

**Bivirkninger hos barn**

Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos **barn under 18 år** behandlet med Adempas, tilsvarende dem som ble observert hos voksne. De **vanligste** bivirkningene **hos barn** var:

* **lavt blodtrykk** (hypotensjon) (**svært vanlig**:kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
* **hodepine** (**vanlig**:kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

**Samlet liste over mulige bivirkninger (hos voksne pasienter)**

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

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

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

* betennelse i fordøyelsessystemet (gastroenteritt)
* lave nivåer av antall røde blodceller (anemi). Symptomer er blek hud, svakhet eller kortpustethet
* uregelmessige, harde eller raske hjerteslag (palpitasjoner)
* lavt blodtrykk (hypotensjon)
* neseblødning (epistakse)
* vanskeligheter med å puste gjennom nesen (tett nese)
* betennelse i magen (gastritt)
* halsbrann (gastroøsofageal reflukssykdom)
* vanskeligheter med å svelge (dysfagi)
* smerter i magen, tarmene eller buken (gastrointestinale og abdominale smerter)
* forstoppelse
* oppblåsthet (abdominal distensjon)

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). 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.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flaskeetiketten etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Etter rekonstituering er holdbarheten til suspensjonen 14 dager ved romtemperatur.

Oppbevar den klargjorte suspensjonen oprett.

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.

Etter klargjøring inneholder mikstur, suspensjonen 10,5 g granulat pluss 200 ml vann, som gir 208 ml suspensjon med 0,15 mg riociguat per ml.

- Andre innholdsstoffer er vannfri sitronsyre (E 330), jordbærsmak, hypromellose,

mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose og karmellosenatrium,

natriumbenzoat (E 211) (se slutten av avsnitt 2 for ytterligere informasjon om natriumbenzoat og natrium), sukralose (E 955), xantangummi (E 415)

**Hvordan Adempas ser ut og innholdet i pakningen**

Adempas er et hvitt til off‑white granulat.

Innholdet i pakningen:

* 1 flaske (brunt glass) som inneholder 10,5 g Adempas‑granulat, lukket med barnesikret skrulokk.
* 1 vannsprøyte på 100 ml (kun til engangsbruk) som brukes til å måle opp og tilsette 200 ml vann i flasken.
* 1 flaskeadapter og blå sprøyter.
* 2 blå spøyter på 5 ml med blått stempel til å trekke ut og oralt administrere Adempas (1 er en reservesprøyte). Graderingen på den blå 5 ml sprøyten starter på 1 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,2 ml.
* 2 blå spøyter på 10 ml med blått stempel til å trekke ut og oralt administrere Adempas (1 er en reservesprøyte). Graderingen på den blå 10 ml sprøyten starter på 2 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,5 ml.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

**Tilvirker**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  MSD Belgium  Tél/Tel: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.com | **Lietuva**  UAB Merck Sharp & Dohme  Tel: + 370 5 2780247  dpoc\_lithuania@msd.com |
| **България**  Мерк Шарп и Доум България ЕООД  Teл.: + 359 2 819 37 37  info-msdbg@merck.com | **Luxembourg / Luxemburg**  MSD Belgium  Tel/Tél: +32(0)27766211  dpoc\_belux@msd.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@msd.com | **Malta**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  malta**\_**info@merck.com |
| **Deutschland**  MSD Sharp & Dohme GmbH  Tel: +49 (0) 89 20 300 4500  [medinfo@msd.de](mailto:medinfo@msd.de) | **Nederland**  Merck Sharp & Dohme B.V.  Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 5153153)  medicalinfo.nl@merck.com |
| **Eesti**  Merck Sharp & Dohme OÜ  Tel: + 372 6144 200  [dpoc.estonia@msd.com](mailto:dpoc.estonia@msd.com) | **Norge**  MSD (Norge) AS  Tlf: + 47 32 20 73 00  [medinfo.norway@msd.com](mailto:medinfo.norway@msd.com) |
| **Ελλάδα**  MSD Α.Φ.Ε.Ε  Τηλ: + 30 210 98 97 300  dpoc\_greece@merck.com | **Österreich**  Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0) 1 26 044  dpoc\_austria@merck.com |
| **España**  Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  Tel: +34 91 321 06 00  msd\_info@msd.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 | **Portugal**  Merck Sharp & Dohme, Lda  Tel: + 351 214465700  [inform\_pt@merck.com](mailto:inform_pt@merck.com) |
| **Hrvatska**  Merck Sharp & Dohme d.o.o.  Tel: + 385 1 6611 333  croatia\_info@merck.com | **România**  Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  Tel: + 40 21 529 29 00  msdromania@merck.com |
| **Ireland**  Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  Tel: +353 (0)1 2998700  medinfo\_ireland@msd.com | **Slovenija**  Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  Tel: + 386 1 5204201  msd.slovenia@merck.com |
| **Ísland**  Vistor ehf.  Sími: + 354 535 7000 | **Slovenská republika**  Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  Tel: + 421 2 58282010  dpoc\_czechslovak@merck.com |
| **Italia**  MSD Italia S.r.l.  Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  dpoc.italy@msd.com | **Suomi/Finland**  MSD Finland Oy  Puh/Tel: + 358 (0)9 804650  info@msd.fi |
| **Κύπρος**  Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  cyprus**\_**info**@**merck**.**com | **Sverige**  Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  Tel: + 46 77 5700488  medicinskinfo@msd.com |
| **Latvija**  SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  Tel.: + 371 67025300  [dpoc.latvia@msd.com](mailto:dpoc.latvia@msd.com) |  |

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](https://www.felleskatalogen.no/).

**Bruksanvisning**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Adempas 0,15 mg/ml** | **250 ml flaske som inneholder 10,5 g Adempas granulat til klargjøring av mikstur, suspensjon**  **Virkestoff: riociguat**  **Klargjøring og administrering av mikstur, suspensjon (blanding av granulat og vann)** |
|  | **Før du begynner** | * + - Adempas‑suspensjon er kun til oral bruk.     - Barnets lege kommer til å fortelle deg hva riktig dosevolum er og hvor ofte det skal gis.     - Bruk **alltid** volumet som er forskrevet av barnets lege, og sørg for at korrekt dosering og administreringshyppighet er skrevet i det aktuelle feltet utenpå esken. Behold esken så lenge produktet er i bruk. Hvis det ikke er skrevet i feltet, må du be barnets lege eller apotek om å gi deg den relevante informasjonen. * **Ikke endre dosen selv.** * Les alle delene av bruksanvisningen nøye før du bruker Adempas for første gang og før administrering av hver dose. * Forsikre deg om at du forstår instruksjonene før du begynner. Hvis ikke må du kontakte lege eller apotek. * Behold bruksanvisningen så du kan lese den igjen senere i løpet av perioden Adempas brukes. * Du finner ytterligere informasjon om Adempas i pakningsvedlegget. |
|  | **Viktig informasjon:** | **Ikke** pakk opp enkeltkomponenter før det står i instruksjonene at du skal gjøre det.  **Ikke** bruk Adempas hvis noen av delene har blitt åpnet eller er skadet.  **Ikke** bruk Adempas etter utløpsdatoen som er angitt på esken.  Esken inneholder små deler. Disse kan blokkere luftveiene og utgjøre en kvelningsfare. **Oppbevares utilgjengelig for spedbarn og småbarn.**  **Ikke** bruk de blå sprøytene på flere pasienter, da dette kan føre til infeksjoner.  Følg denne bruksanvisningen om hvordan du klargjør og bruker Adempas mikstur, suspensjon. **Hvis du har spørsmål,** kontakt lege, apotek eller den lokale representanten som er angitt på slutten av pakningsvedlegget for Adempas. |
|  | **Pakningens innhold** | Hver eske inneholder følgende komponenter: |
|  |  | **1 flaske med barnesikret skrulokk**, som inneholder Adempas‑granulat |
|  |  | **1 medfølgende 100 ml vannsprøyte** (kun til engangsbruk) |
|  |  | **1 medfølgende flaskeadapter** |
|  |  | **2 medfølgende blå sprøyter på 5 ml** (den ene er en reservesprøyte) |
|  |  | **2 medfølgende blå sprøyter på 10 ml** (den ene er en reservesprøyte) |
|  |  |  |
|  | **Bruk av Adempas** | * Adempas‑suspensjon er kun til oral bruk.   + - Barnets lege kommer til å fortelle deg hva riktig dosevolum er og hvor ofte det skal gis.     - Bruk **alltid** volumet som er forskrevet av barnets lege, og sørg for at korrekt dosering og administreringshyppighet er skrevet i det aktuelle feltet utenpå esken. Behold esken så lenge produktet er i bruk.   Hvis det ikke er skrevet i feltet, må du be barnets lege eller apotek om å gi deg den relevante informasjonen.   * **Ikke endre dosen selv.** * Følg den detaljerte bruksanvisningen i kapitlene nedenfor. * Behold bruksanvisningen så du kan lese den igjen senere i løpet av perioden Adempas brukes. * Sørg for å følge bruksanvisningen når det gjelder administrering. |
|  | **Klargjøring av miksturen, suspensjon** |
|  | **Klargjøring - gjør deg klar** | Suspensjonen skal klargjøres én gang for hver nye eske.  Før klargjøring av miksturen, suspensjon: |
|  |  | |  | | --- | | 1. Før du starter, må du ha følgende utstyr:    * + Ha to beholdere (f.eks. kopp eller skål)  * en beholder fylt med drikkevann * den andre beholderen tom. | | 1. Hent følgende ekstrautstyr:  * Beholder med minst 300 ml romtemperert drikkevann uten kullsyre. * Tørkepapir for å tørke opp overflødig vann. | |
|  |  | 1. Vask hendene grundig med såpe og vann, og tørk dem etterpå. |
|  |  | 1. Sjekk utløpsdatoen på esken.   **Ikke** bruk legemidlet hvis det har gått ut på dato. |
|  |  |  |
|  | **Tilsett 200** **ml vann til 250 ml-flasken med granulat** |
|  |  | Hver gang du åpner en ny eske, skal du kun bruke materialene som følger med i den nye esken.   * Bank forsiktig flasken mot hånden til granulatet beveger seg fritt. * **Vær forsiktig**, siden flasken er laget av glass. |
|  |  |  |
|  |  | 1. Skru opp det barnesikrede lokket på flasken (trykk ned og vri mot klokken). |
|  |  | 1. Pakk ut vannsprøyten. |
|  |  | 1. Dypp åpningen til vannsprøyten ned i beholderen med vann. 2. Trekk opp et volum på mer enn 100 ml. 3. Du gjør dette ved å trekke stempelstangen mot deg og passe på at åpningen til vannsprøyten hele tiden blir værende under vannoverflaten. Dette unngår at det kommer luftbobler i sprøyten. 4. Ta sprøyten ut av vannet. |
|  |  | 1. Snu vannsprøyten slik at åpningen vender oppover.   🡪 Eventuelle luftbobler beveger seg til toppen når sprøyten er vendt oppover.  Bank på den med fingrene for å flytte eventuelle andre luftbobler til toppen. |
|  | A diagram of a measuring device  Description automatically generated      A drawing of a bottle  Description automatically generated | 1. Trykk på stempelstangen til den øvre ringen av stempelet når 100 ml‑merket.   🡪 Når du trykker på stempelet, kan det komme vann ut av toppen på vannsprøyten. Dette vannet kan tørkes opp med tørkepapir.   |  | | --- | | **Viktig informasjon:** | | Den øvre ringen på det svarte stempelet **må være  nøyaktig på linje med 100** **ml‑merket** for at du skal  få korrekt konsentrasjon av suspensjonen. |  1. Fortsett å holde vannsprøyten med åpningen vendt oppover og kontroller vannet i sprøyten nøye:  * for korrekt volum * for luftbobler.   Små luftbobler er ikke så farlig, men store  luftbobler må fjernes.   1. Hvis vannsprøyten ikke er riktig fylt eller inneholder for mye luft:    1. Tøm vannsprøyten    2. Gjenta trinn c. til i. 2. Plasser den fylte vannsprøyten på den øvre kanten av flaskeåpningen. 3. Hold flasken godt fast.   Trykk stempelstangen langsomt nedover.  **Hele volumet av vann må overføres til flasken.**   1. **Gjenta rekonstituering trinnene («c» til «l») en gang til.**   **Viktig informasjon:**  **Flasken med granulat skal fylles med totalt 200** **ml vann (2 x 100** **ml).** |
|  | **Sette på adapteren og blande miksturen, suspensjon**    **A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated**  **Viktig informasjon:**      A hand holding a pen and a bottle  Description automatically generated  **Stille inn den forskrevne dosen på hver nye blå sprøyte**  **Viktig informasjon:**  **Velge en passende blå sprøyte** | 1. Pakk ut flaskeadapteren 2. Trykk adapteren **helt** inn i flaskehalsen. 3. Lukk flasken godt med skrulokket. 4. Rist flasken **forsiktig** i **minst 60 sekunder**.   🡪 Dette er for å få en godt blandet suspensjon.   1. Kontroller om suspensjonen er godt nok blandet:  * ingen klumper * ikke noe bunnfall   For å få en korrekt dose er det viktig at suspensjonen **ikke** inneholder **noen** klumper eller bunnfall. Ikke bruk legemidlet så lenge miksturen har klumper eller bunnfall.   1. Hvis det er **klumper eller bunnfall**   🡪 Snu flasken opp ned  🡪 Rist i flere retninger  🡪 Vent om nødvendig en liten stund og rist på nytt til det ikke er noen klumper eller noe bunnfall igjen  **Ikke tilsett mer vann i flasken.**  Suspensjonen har en holdbarhet på 14 dager ved romtemperatur.   1. Skriv utløpsdatoen til den nylig klargjorte suspensjonen på flaskeetiketten.   **Utløpsdato (rekonstitueringsdato + 14 dager)**  Illustrasjonen er bare et eksempel.  **Når dosen har blitt stilt inn på den blå sprøyten, kan den ikke endres.**   * **Fjern ikke den avtagbare etiketten før det står i bruksanvisningen at du skal gjøre det.** * Den blå sprøyten har en **rød** knapp til å justere volumet. Denne knappen er i utgangspunktet dekket av en avtagbar etikett. * Når du trykker på den **røde** knappen, blir sprøytens volum låst. Dette kan bare gjøres én gang. * **Ikke** trykk på den **røde** knappen før det står i bruksanvisningen at du skal gjøre det.   Det følger med blå sprøyter med forskjellige volum i denne esken:   * **5 ml blå sprøyter** for doser fra **1 ml til 5 m**l. * **10 ml blå sprøyter** for doser over **5 ml**.   Dersom den foreskrevne dosen er 11 ml:  Bruk 2 x 5,5 ml med den blå 10 ml sprøyten. |
|  |  |  |
|  | A syringe with label  Description automatically generated  etikett | 1. Velg en passende blå sprøyte basert på dosen som har blitt forskrevet av barnets lege. 2. Pakk ut den blå sprøyten. |
|  | **Stille inn den aktuelle dosen på en ny blå sprøyte** | Den blå sprøyten har en gradering (ml).   * Graderingen for sprøyten på 5 ml starter med 1 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,2 ml. * Graderingen for sprøyten på 10 ml starter med 2 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,5 ml. |
|  |  | 1. Sjekk dosen som er angitt i det aktuelle feltet utenpå esken. |
|  |  | 1. **Hvis informasjonen ikke er tilgjengelig:**   Be om å få den av legen din. |
|  |  | 1. Hold den blå sprøyten med åpningen vendt oppover. |
|  |  | 1. Trekk stempelstangen **langsomt** opp til den øvre kanten når merket til volumet som skal administreres.   Når du beveger stempelstangen, kan du høre et «klikk» for hvert justerbare graderingsmerke. |
|  | **Viktig informasjon:** | Den øvre kanten på stempelet **må være nøyaktig på linje** med det korrekte merket til volumet som skal administreres**.** |
|  |  | **Vær forsiktig så du ikke** trekker stempelet forbi volumet som skal administreres.  **Vær forsiktig så du ikke** trykker på etiketten når du trekker i stempelet. |
|  |  | 1. Fjern den avtagbare etiketten på den blå sprøyten **helt**. Du kan nå se den **røde** knappen for innstilling av volumet. 2. Kontroller posisjonen til stempelet på nytt. Forsikre deg om at den øvre kanten på stempelet er nøyaktig på linje med det korrekte merket til volumet som skal administreres. 3. **Hvis posisjonen til det blå stempelet ikke stemmer overens med det aktuelle volumet:**   Juster slik at det gjør det. |  |
|  |  | 1. Hvis posisjonen til det blå stempelet stemmer overens med det nødvendige volumet, trykker du på den **røde** knappen én gang for å låse fast justeringen.   🡪 Når du trykker på den **røde** knappen, kommer du til å høre en klikkelyd.  🡪 Den påkrevde dosen er nå stilt inn. |
|  | **Viktig informasjon:** | * Hvis du merker at du har valgt feil dose (den røde knappen har blitt trykket), må du bruke den passende blå reservesprøyten. * Gjenta trinn «a» til «h» med en ny blå sprøyte. |
|  |  | 1. Trekk stempelet oppover i den blå sprøyten så langt det går.   Den blå sprøyten kan nå brukes. |
|  | **Administrering av miksturen, suspensjon** |
|  | **Riste miksturen, suspensjon** | Følg trinnene nedenfor for hver påkrevde administrering. |
|  | **Viktig informasjon:** | La suspensjonen nå romtemperatur hvis den har blitt oppbevart i kjøleskapet. |
|  | A black and white image of a hand holding a watch  Description automatically generated. | 1. Rist flasken **forsiktig** i **minst 10 sekunder** før hver dose. Dette er for å få en godt blandet suspensjon. |
|  |  | 1. Kontroller om suspensjonen er godt nok blandet, det vil si:  * ingen klumper * ikke noe bunnfall  1. **Hvis det er klumper eller bunnfall:** Gjenta trinn «a» + «b». |
|  | **Merk** | * Risting kan føre til skumdannelse. * La flasken stå til skummet løser seg opp. * Den større åpningen på adapteren brukes til å koble til den blå sprøyten. * Overflaten til flaskeadapteren skal være tørr. |
|  |  | 1. Skru av flaskelokket, men behold adapteren oppå flasken. 2. **Hvis det er væske på adapteren:** Tørk av væsken med rent tørkepapir. |
|  |  |  |
|  | **Trekke opp den aktuelle dosen** |  |
|  |  | 1. Hold flasken i en opprett posisjon. Sett tuppen på den blå sprøyten **helt** inn i den store åpningen på adapteren. |
|  |  | 1. Snu flasken opp ned. 2. Trekk den blå stempelstangen **sakte** opp til den stopper (dvs. til den innstilte dosen er nådd). |
|  | A syringe with a needle  Description automatically generated | 1. Sjekk nøye om det er luft i den blå sprøyten.   Mindre luftbobler er ikke så farlig.   1. **Hvis det er større luftbobler:**  * Tøm suspensjonen tilbake i flasken ved å trykke stempelstangen ned i den blå sprøyten så langt det går. * Gjenta trinn «b» til «e» over.  1. Sett flasken i opprett posisjon igjen. 2. Fjern den blå sprøyten **forsiktig** fra adapteren. 3. Hold den blå sprøyten opprett og kontroller om: 🡪 tuppen er fylt 🡪 riktig volum har blitt fylt 🡪 det er noen store luftbobler |
|  |  | 1. **Hvis det er store luftbobler eller luft i tuppen:**  * Sett igjen tuppen på den blå sprøyten helt inn i den store åpningen på adapteren. * Tøm suspensjonen tilbake i flasken ved å trykke stempelstangen ned i den blå sprøyten så langt det går. * Gjenta trinn «b» til «h» inntil det ikke er noen store luftbobler synlig.  1. Lukk flasken med skrulokket. Administrer suspensjonen umiddelbart etter å ha fylt den blå sprøyten. |
|  | **Administrering av forskrevet dose** |  |
|  | A drawing of a person with a syringe in his mouth  Description automatically generated | 1. Plasser den blå sprøyten inn i munnen til pasienten. 2. Rett tuppen inn i kinnet for å fremme naturlig svelging. 3. Trykk stempelstangen **sakte** inn til stempelet stopper (den blå sprøyten er helt tom). 4. Forsikre deg om at pasienten svelger hele dosen. |
|  | A person drinking from a cup  Description automatically generated | e. Oppfordre pasienten til å drikke væske etterpå. |
|  | **Viktig informasjon:** | * **Pasienten må svelge hele dosen med legemiddel.** |
|  | **Rengjøring og oppbevaring** |
|  | **Den blå sprøyten må rengjøres etter hver gangs bruk** | Følg trinnene nedenfor for å rengjøre enheten. Det er til sammen **tre** vaskesykluser nødvendig for å sikre riktig rengjøring. |
|  |  |  |
|  | **Rengjøring** |  |
|  | **Viktig informasjon:** | * Ikke rengjør den blå sprøyten i oppvaskmaskin. * Den blå sprøyten må aldri kokes. |
|  |  | 1. Dypp tuppen av den blå sprøyten ned i beholderen med vann. 2. Trekk opp vann til stempelstangen stopper. |
|  |  | 1. Tøm den blå sprøyten inn i den tomme beholderen som står klar. |
|  |  | 1. Gjenta trinn «a» til «c» **to ganger til**. 2. Etter rengjøring trykker du stempelstangen tilbake til den stopper. 3. Tørk av utsiden av sprøyten med rent tørkepapir. |
|  | **Oppbevaring** | Oppbevar den blå sprøyten på et rent og tørt sted til neste gangs bruk. Holdes unna sollys. |
|  | **Kassering** | Ikke anvendt legemiddel samt avfall, sprøyter og adapter bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. |